

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 483 898**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)

C07D 295/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2008 E 08760587 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2152269**

54 Título: **Derivados de piperidina/piperazina**

30 Prioridad:

08.06.2007 EP 07109864

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

08.08.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**BONGARTZ, JEAN-PIERRE, ANDRÉ, MARC;
VAN LOMMEN, GUY, ROSALIA, EUGEN;
COSEMANS, ERWIN y
BUYCK, CHRISTOPHE, FRANCIS, ROBERT,
NESTOR**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 483 898 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 de piperidina/piperazina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediante la elevación de los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular GLP-1. La presente invención también se refiere a derivados de piperidina/piperazina que tienen actividad inhibidora de DGAT, en particular actividad inhibidora de DGAT1. La invención se refiere además a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediada por DGAT, en particular DGAT 1.

15 **Antecedentes de la invención**

Los triglicéridos representan la forma principal de energía almacenada en eucariotas. Los trastornos o desequilibrios en el metabolismo de triglicéridos están implicados en la patogenia de y el aumento del riesgo de obesidad, síndrome de resistencia a la insulina y diabetes tipo II, enfermedad de hígado graso no alcohólico y cardiopatía coronaria (véase, Lewis, *et al*, *Endocrine Reviews* (2002) 23:201 y Malloy y Kane, *Adv. Intern. Med.* (2001) 47:11 1). Adicionalmente, la hipertrigliceridemia es a menudo una consecuencia adversa de la terapia contra el cáncer (véase, Bast. *et al*. *Cancer Medicine*, 5ª ed., (2000) B.C. Decker, Hamilton, Ontario, CA).

Una enzima clave en la síntesis de triglicéridos es la acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa, o DGAT. DGAT es una enzima microsómica que se expresa ampliamente en tejidos de mamíferos y que cataliza la unión de 1,2-diacilglicerol (DAG) y acil CoA grasa para formar triglicéridos (TG) en el retículo endoplasmático (revisado en Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10: 188 y Farese, *et al*, *Curr. Opin. Lipidol.* (2000) 11:229). Originariamente se pensaba que DGAT controlaba de manera única la catálisis de la etapa final de acilación de diacilglicerol para dar triglicérido en las dos rutas principales para la síntesis de triglicéridos, las rutas de glicerol fosfato y monoacilglicerol. Debido a que los triglicéridos se consideran esenciales para la supervivencia, y se pensaba que su síntesis se producía a través un mecanismo individual, se ha investigado muy poco sobre la inhibición de la síntesis de triglicéridos a través de la inhibición de la actividad de DGAT.

Ahora se han clonado y caracterizado los genes que codifican para DGAT1 de ratón y los homólogos humanos relacionados ARGP1 (DGAT1 humana) y ARGP2 (ACAT2 humana) (Cases, *et al*, *Proc Natl Acad. Sci.* (1998) 95:13018; Oelkers, *et al*, *J. Biol. Chem.* (1998) 273:26765). El gen para DGAT1 de ratón se ha usado para crear ratones deficientes en DGAT para dilucidar mejor la función del gen de DGAT. Inesperadamente, los ratones que no podían expresar una enzima DGAT1 funcional (ratones *Dgat1*^{-/-}) eran viables y todavía podían sintetizar triglicéridos, lo que indica que múltiples mecanismos catalíticos contribuyen a la síntesis de triglicéridos (Smith, *et al*, *Nature Genetics* (2000) 25:87). También se han identificado otras enzimas que catalizan la síntesis de triglicéridos, por ejemplo, DGAT2 y diacilglicerol transacilasa (Cases, *et al*, *J. Biol. Chem.* (2001) 276:38870). Los estudios de deficiencia de genes en ratones han revelado que DGAT2 desempeña un papel fundamental en la síntesis de triglicéridos en mamíferos y se requiere para la supervivencia. Los ratones deficientes en DGAT2 son lipopénicos y mueren poco después del nacimiento, aparentemente debido a reducciones profundas en sustratos para el metabolismo energético y debido a la alteración de la función de barrera de la permeabilidad en la piel.(Farese, *et al*, *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 11767).

Significativamente, los ratones *Dgat1*^{-/-} son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y se mantienen delgados. Incluso cuando se les alimenta con una dieta con alto contenido en grasas (21% de grasas) los ratones *Dgat1*^{-/-} mantienen pesos comparables a ratones alimentados con una dieta normal (4% de grasas) y tienen menores niveles de triglicéridos corporales totales. La resistencia a la obesidad en ratones *Dgat1*^{-/-} no se debe a una disminución de la ingesta calórica, sino al resultado de aumento del gasto energético y disminución de la resistencia a la insulina y leptina (Smith, *et al*, *Nature Genetics* (2000) 25:87; Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10: 188; y Chen, *et al*, *J. Clin. Invest.* (2002) 109:1049). Adicionalmente, los ratones *Dgat1*^{-/-} tienen tasas reducidas de absorción de triglicéridos (Buhman, *et al*, *J. Biol. Chem.* (2002) 277:25474). Además del metabolismo de triglicéridos mejorado, los ratones *Dgat1*^{-/-} también tienen un metabolismo de glucosa mejorado, con menores niveles de glucosa e insulina tras una carga de glucosa, en comparación con ratones de tipo natural (Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10: 188).

El hallazgo de que múltiples enzimas contribuyen a la catálisis de la síntesis de triglicéridos a partir de diacilglicerol es significativo, ya que presenta la oportunidad de modular un mecanismo catalítico de esta reacción bioquímica para lograr resultados terapéuticos en un individuo con mínimos efectos secundarios adversos. Los compuestos que inhiben la conversión de diacilglicerol en triglicérido, por ejemplo, inhibiendo específicamente la actividad de DGAT1, encontrarán uso para la disminución de las concentraciones corporales y la absorción de triglicéridos para contrarrestar terapéuticamente los efectos patógenos provocados por el metabolismo anómalo de triglicéridos en obesidad, síndrome de resistencia a la insulina y diabetes tipo II manifiesta, insuficiencia cardíaca congestiva y

aterosclerosis, y como consecuencia de terapia contra el cáncer.

Debido a la prevalencia cada vez mayor de la obesidad, diabetes tipo II, cardiopatía y cáncer en las sociedades de todo el mundo, existe una necesidad apremiante de desarrollar nuevas terapias para tratar y prevenir eficazmente estas enfermedades. Por tanto existe un interés en desarrollar compuestos que pueden inhibir posible y específicamente la actividad catalítica de DGAT, en particular DGAT1.

Actualmente, se ha encontrado inesperadamente que los compuestos de la presente invención presentan actividad inhibidora de DGAT, en particular actividad inhibidora de DGAT1, y por tanto pueden usarse para prevenir o tratar una enfermedad asociada con o mediada por DGAT tal como, por ejemplo, obesidad, diabetes tipo II, cardiopatía y cáncer. Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en la estructura, en su actividad farmacológica, potencia farmacológica y/o perfil farmacológico.

También se ha encontrado inesperadamente que pueden usarse inhibidores de DGAT para elevar los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y por tanto los inhibidores de DGAT, en particular inhibidores de DGAT1, también pueden usarse para prevenir o tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una hormona de la saciedad, en particular GLP-1. El péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) es una hormona intestinal que estimula generalmente la secreción de insulina durante la hiperglucemia, suprime la secreción de glucagón, estimula la biosíntesis de (pro)insulina y desacelera el vaciado gástrico y la secreción de ácido. GLP-1 se secreta en células L en el intestino delgado y grueso tras la ingesta de grasas y proteínas. Se ha sugerido GLP-1, entre otras indicaciones, como posible agente terapéutico para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependiente así como trastornos metabólicos relacionados, tales como obesidad.

Por tanto, mediante el presente hallazgo, puede tratarse una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de GLP-1 con moléculas pequeñas (en comparación con moléculas grandes tales como proteínas o compuestos similares a proteínas, por ejemplo, análogos de GLP-1).

Antecedentes de la técnica anterior

El documento WO 2006/034441 da a conocer derivados heterocíclicos y su uso como inhibidores de esteroil CoA desaturasa (inhibidores de SCD-1).

El documento WO 2006/086445 se refiere a una terapia de combinación de un inhibidor de SCD-1 y otro fármaco para tratar el aumento de peso adverso.

El documento WO 2006/004200 y el documento JP 2007131584 se refieren a derivados de urea y amino que tienen actividad inhibidora de DGAT.

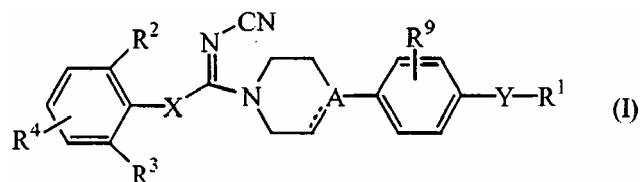
El documento WO 2004/047755 se refiere a heterociclos que contienen nitrógeno bicíclicos condensados que tienen actividad inhibidora de DGAT.

El documento WO 2005/072740 se refiere a una acción anorexígena de un compuesto que tiene actividad inhibidora de DGAT.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento, en particular para el tratamiento, de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una o más hormonas de la saciedad, en particular GLP-1.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

X representa O o NR^x;

la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

Y representa un enlace directo; $-NR^X-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^X-$; $-NR^X-C(=O)-Z-$; $-NR^X-C(=O)-Z-NR^Y-$; $-NR^X-C(=O)-Z-NR^Y-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z-NR^Y-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-Z-O-$; $-NR^X-C(=O)-Z-O-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z-O-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z-C(=O)-NR^Y-$; $-NR^X-C(=O)-Z-NR^Y-C(=O)-NR^Y-$; $-C(=O)-Z-$; $-C(=O)-Z-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z-$; $-C(=O)-NR^X-Z-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z-C(=O)-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z-O-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^X-O-Z-$; $-C(=O)-NR^X-Z-NR^Y-$; $-C(=O)-NR^X-Z-NR^Y-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^X-Z-NR^Y-C(=O)-O-$,

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C_{1-6} , alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6} ; en los que cada uno de dichos alcanodiilo C_{1-6} , alquenodiilo C_{2-6} o alquinodiilo C_{2-6} puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , hidroxilo, ciano o arilo; y en los que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z pueden estar opcionalmente sustituidos por alcanodiilo C_{1-6} ;

R^X representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^Y representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-6} o arilo o Het; alquenilo C_{2-4} ; o $-S(=O)_p$ -arilo;

R^1 representa alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquiloxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o arilo; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo¹; aril¹-alquilo C_{1-6} ; Het¹; o Het¹-alquilo C_{1-6} ; siempre que cuando Y represente $-NR^X-C(=O)-Z-$; $-NR^X-C(=O)-Z-NR^Y-$; $-NR^X-C(=O)-Z-C(=O)-NR^Y-$; $-C(=O)-Z-$; $-NR^X-C(=O)-Z-NR^Y-C(=O)-NR^Y-$; $-C(=O)-NR^X-Z-$; $-C(=O)-NR^X-O-Z-$; o $-C(=O)-NR^X-Z-NR^Y-$; entonces R^1 también puede representar hidrógeno;

R^2 y R^3 representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxilo C_{1-6} ; alquiloxycarbonilo C_{1-6} ; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;

R^4 representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxilo C_{1-6} ; alquiloxycarbonilo C_{1-6} en los que el alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C_{1-6} ; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; alquilcarbonilamino C_{1-4} ; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; $R^6R^5N-C(=O)-$; R^6R^5N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O-;

R^5 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C_{1-4} ; R^8R^7N -alquilo C_{1-4} ; alquiloxilo C_{1-4} ; Het; arilo; $R^8R^7N-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

R^6 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^7 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} ; alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^8 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o

R^7 y R^8 pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

R^9 representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} , amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxilo C_{1-6} ; alquiloxycarbonilo C_{1-6} ; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;

arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; estando cada uno de dichos fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxycarbonilo C_{1-4} o aril- $C(=O)-$; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo o aril- $C(=O)-$; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxilo C_{1-6} ; alquiloxycarbonilo C_{1-6} en los que el alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino;

6) amino-, R^6R^5N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} - NR^x -; aril- NR^x -; Het- NR^x -; cicloalquil C_{1-6} -alquil C_{1-4} - NR^x -; aril-alquil C_{1-4} - NR^x -; Het-alquil C_{1-4} - NR^x -; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquil C_{3-6} - $C(=O)$ -; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)$ -; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-6} ; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)$ -; Het- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; Het-O-;

5
10
15
Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} , amino o mono o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; nitro; amino; mono o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;

20
25
30
Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-4} o aril- $C(=O)$ -; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo o aril- $C(=O)$ -; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxilo C_{1-6} ; alquiloxicarbonilo C_{1-6} en los que el alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquilcarbonilo C_{1-6} ; amino; mono o di(alquil C_{1-6})amino; R^6R^5N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} - NR^x -; aril- NR^x -; Het- NR^x -; cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-4} - NR^x -; aril-alquil C_{1-4} - NR^x -; Het-alquil C_{1-4} - NR^x -; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquil C_{3-6} - $C(=O)$ -; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)$ -; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)$ -; Het- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; Het-O-;

p representa 1 ó 2;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35
40
La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una o más hormonas de la saciedad, en particular GLP-1, en particular la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de GLP-1.

45
La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad medida por DGAT, en particular la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular para el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1.

50
55
60
65
Tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento alquilo C_{0-3} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 0 (entonces representa un enlace directo) hasta 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo; alquilo C_{1-4} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C_{1-5} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 5 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C_{1-4} y pentilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C_{1-6} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C_{1-4} y para alquilo C_{1-5} y hexilo, 2-metilpentilo y similares; alquilo C_{1-12} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 12 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C_{1-6} y heptilo, 2-metilheptilo y similares; alcanodiilo C_{1-6} define radicales hidrocarbonados bivalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como metileno, 1,2-etanodiilo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiilo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiilo o 1,4-butilideno, 1,5-pentanodiilo y similares; alqueno C_{2-4} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 4 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tales como etenilo, propenilo, butenilo y similares; alqueno C_{2-6} como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tal como el grupo definido para alqueno C_{2-4} y pentenilo, hexenilo, 3-metilbutenilo y similares; alqueno C_{2-6} define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta

6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tal como 1,2-etenodiilo, 1,3-propenodiilo, 1,4-butenodiilo, 1,5-pentenodiilo y similares; alquiniilo C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace tal como etiniilo, propiniilo, butiniilo, pentiniilo, hexiniilo y similares; alquindiilo C₂₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace tal como 1,2-etinodiilo, 1,3-propinodiilo, 1,4-butinodiilo, 1,5-pentinodiilo y similares; cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento. polihaloalquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más tal como, por ejemplo, 2, 3, 4 ó 5 átomos de halo, por ejemplo, metilo sustituido con uno o más átomos de fluoro, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo, 1,1-difluoro-2,2,2-trifluoro-etilo y similares. En el caso en el que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo C₁₋₆ dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se usa en el presente documento anteriormente, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre. Oxo significa =O.

El radical Het o Het¹ tal como se definieron anteriormente en el presente documento pueden ser un heterociclo no aromático o aromático monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2 ó 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bi o tricíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2, 3, 4 ó 5 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p o N. Los ejemplos de tales heterociclos monocíclicos no sustituidos comprenden, pero no se limitan a, heterociclos no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos de 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclicos tales como, por ejemplo, azetidiniilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolaniilo, imidazolidiniilo, tiazolidiniilo, tetrahidrotienilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidiniilo, isoxazolidiniilo, oxadiazolidiniilo, triazolidiniilo, tiadiazolidiniilo, pirazolidiniilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropirazinilo, dioxaniilo, morfolinilo, ditianiilo, tiomorfoliniilo, piperazinilo, tritianiilo, hexahidrodiazepiniilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidiniilo, pirazinilo, piridaziniilo, triazinilo, piraniilo y similares. Los ejemplos de tales heterociclos bicíclicos o tricíclicos no sustituidos comprenden, pero no se limitan a, heterociclos no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos de 8 a 17 miembros bicíclicos o tricíclicos tales como, por ejemplo, decahidroquinoliniilo, octahidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indoliniilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indoliziniilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinoliniilo, isoquinoliniilo, cinoliniilo, quinoliziniilo, ftalaziniilo, quinoxaliniilo, quinazoliniilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopiraniilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidiniilo, tienopirimidinilo, furopirimidiniilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridaziniilo, tienopiridaziniilo, furopiridaziniilo, isotiazolopiridaziniilo, tiazolopiridaziniilo, isoxazolopiridaziniilo, oxazolopiridaziniilo, pirazolopiridaziniilo, imidazopiridaziniilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridaziniilo, tiadiazolopiridaziniilo, triazolopiridaziniilo, imidazoaxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo; isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenaziniilo, fenotiaziniilo, fenoxaziniilo y similares. Sustituyentes opcionales para los heterociclos Het son hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄, amino o mono o di(alquilo C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquioxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquioxilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquilo C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄. Sustituyentes opcionales para sustituyentes Het¹ son hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquioxicarbonilo C₁₋₄ o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquioxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquioxilo C₁₋₆; alquioxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; amino; mono o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; aril-alquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente (por ejemplo arilo, Het, arilo¹, Het¹), cada definición es independiente.

El término Het o Het¹ pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo

comprende 1H-pirrolilo y 2H-pirrolilo.

Los carbociclos o heterociclos cubiertos por los términos arilo, Het, arilo¹ o Het¹ pueden estar unidos a la parte restante de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier heteroátomo o carbono de anillo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Por tanto, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o cuando el carbociclo es naftalenilo, puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y similares.

Las líneas dibujadas desde los sustituyentes en los sistemas de anillo indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de anillo adecuados.

Cuando Y se define, por ejemplo, como -NR^x-C(=O)-, esto significa que el nitrógeno de NR^x está unido al resto fenilo y el átomo de carbono de C(=O) está unido al sustituyente R¹. Por tanto la parte izquierda del radical bivalente en la definición de Y está unida al resto fenilo y la parte derecha del radical bivalente en la definición de Y está unida al sustituyente R¹.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Aunque tales formas no se indican de manera explícita en la fórmula anterior se pretende que se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones tales como, por ejemplo, para R² y R³, se prevén todas las combinaciones posibles que son químicamente posibles.

Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraíón es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento comprendan las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estos últimos pueden obtenerse de manera conveniente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de amina o metal terapéuticamente activas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Se pretende que las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento también comprendan las formas de sal de adición de amina o metal terapéuticamente activas no tóxicas (formas de sal de adición de base) que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Las formas de sal de adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que pueden formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haluro de arilo, haluro de alquilcarbonilo C₁₋₆, haluro de arilcarbonilo o haluro de aril-alquilo C₁₋₆, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactantes con buenos grupos salientes tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo C₁₋₆, metanosulfonatos de alquilo C₁₋₆, y *p*-toluenosulfonatos de alquilo C₁₋₆. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraíones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. El contraíón de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I), así como sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

- 5 Se pretende que las formas de N-óxido de los presentes compuestos comprendan los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario están oxidados para dar el denominado N-óxido.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales y solvatos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

- 10 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden presentar los compuestos de fórmula (I), y sus N-óxidos, sales o solvatos. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales o solvatos, sustancialmente libres, es decir asociados con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z). En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales cíclicos (parcialmente) saturados bivalentes pueden tener la configuración o bien *cis* o bien *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (*entgegen*, en lados opuestos del plano) o Z (*zusammen*, en el mismo lado del plano) en dicho doble enlace. Un experto en la técnica conoce bien los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z. Obviamente se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) estén abarcadas dentro del alcance de esta invención.

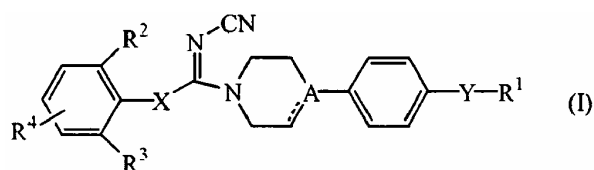
- Si siguiendo las convenciones de nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral asignado con la menor numeración, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [R*,R*] o [R*,S*], en los que el primer R* se especifica siempre como el centro de referencia y [R*,R*] indica centros con la misma quiralidad y [R*,S*] indica centros de diferente quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral asignado con la menor numeración en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el descriptor estereoquímico podría especificarse como S-[R*,S*]. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el menor número de anillo, está arbitrariamente siempre en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos en relación con la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

- 40 Los compuestos de (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereomérica correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de la misma mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

- Siempre que se use a continuación en el presente documento, el término "compuestos de fórmula (I)" o cualquier subgrupo de los mismos, se pretende que incluya también sus formas de N-óxido, sus sales, sus formas estereoquímicamente isoméricas y sus solvatos. Son de especial interés los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

- Una primera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula

60



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

5 A representa CH o N;

X representa O o NR^x;

la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

10 Y representa un enlace directo; -NR^x-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-; -NR^xC(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z-O-; -NR^x-C(=O)-Z-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-O-Z-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z-; -C(=O)-Z-O-; -C(=O)-NR^x-Z-; -C(=O)-NR^x-Z-O-; -C(=O)-NR^x-Z-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-O-Z-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-C(=O)-O-;

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C₁₋₆, alquenodiilo C₂₋₆ o alquindiilo C₂₋₆; en los que cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₆, alquenodiilo C₂₋₆ o alquindiilo C₂₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en los que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z pueden estar opcionalmente sustituidos por alcanodiilo C₁₋₆;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

25 R^y representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o arilo o Het; alqueno C₂₋₄; o -S(=O)_p-arilo;

R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxialquiloxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; siempre que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z-; -C(=O)-NR^x-O-Z-; o -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-; entonces R¹ también puede representar hidrógeno;

35 R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

40 R⁴ representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁶R⁵N-C(=O)-; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

45 R⁵ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C₁₋₄; R⁸R⁷N-alquilo C₁₋₄; alquiloxilo C₁₋₄; Het; arilo; R⁸R⁷N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

50 R⁷ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilcarbonilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

55 R⁷ y R⁸ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

60 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano;

aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

5 arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; estando cada uno de dichos fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₆)amino; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; 10 Het-NR^x-; cicloalquil C₁₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; aril-alquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

15 Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo 20 C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

25 Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo 30 C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₆)amino; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; aril-alquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; 35 -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

p representa 1 ó 2;

40 un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

Una segunda realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que X representa NR^x, en particular NH.

45 Una tercera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que X representa O.

50 Una cuarta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que A representa N.

55 Una quinta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que A representa CH, en particular en los que A representa CH y la línea de puntos no representa un enlace.

60 Una sexta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que Y representa -NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-, -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-O-C(=O)-; en particular en los que Y representa -NR^x-C(=O)- o -NR^x-C(=O)-Z-, representando Z alcanodiiilo C₁₋₆.

65 Una séptima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que Y representa un enlace directo, en particular en los que Y representa un enlace directo y R¹ representa Het¹.

5 Una octava realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que Y representa $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-}$, en particular en los que Y representa $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-}$ y R^1 representa arilo¹ o Het¹.

10 Una novena realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que Y representa $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-Z-NR}^y\text{-}$, en particular en los que Y representa $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-Z-NR}^y\text{-}$ y R^1 representa arilo¹ o Het¹.

15 Una décima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que Y representa $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-Z-C(=O)-O-}$ o $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-Z-O-C(=O)-}$, en particular $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-Z-O-C(=O)-}$.

20 Una undécima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^2 o R^3 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo o alquilo C_{1-6} , en particular tanto R^2 como R^3 representan halo, más en particular tanto R^2 como R^3 representan cloro o fluoro.

Una duodécima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^4 está situado en la posición para.

25 Una decimotercera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^4 representa hidrógeno; carboxilo; alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; amino; mono o di(alquilo C_{1-4})amino; $\text{R}^6\text{R}^5\text{N-C(=O)-}$; $\text{R}^6\text{R}^5\text{N-alquilo C}_{1-6}$; Het-C(=O)- o Het-alquilo C_{1-4} , en particular Het-C(=O)- o Het-alquilo C_{1-4} .

30 Una decimocuarta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^4 está situado en la posición para y representa hidrógeno; carboxilo; alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; amino; mono o di(alquilo C_{1-4})amino; $\text{R}^6\text{R}^5\text{N-C(=O)-}$; $\text{R}^6\text{R}^5\text{N-alquilo C}_{1-6}$; Het-C(=O)- o Het-alquilo C_{1-4} , en particular Het-C(=O)- o Het-alquilo C_{1-4} .

40 Una decimoquinta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que p representa 2.

45 Una decimosexta realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^1 representa hidrógeno; alquilo C_{1-12} ; arilo¹ o Het¹; en particular arilo¹ o Het¹; más en particular arilo¹; más en particular fenilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcional se selecciona preferiblemente de arilo, Het o alquilo C_{1-6} ; incluso más en particular fenilo.

50 Una decimoséptima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que Z representa alcanodiilo C_{1-6} .

Una decimooctava realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^x representa hidrógeno.

55 Una decimonovena realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^y representa hidrógeno.

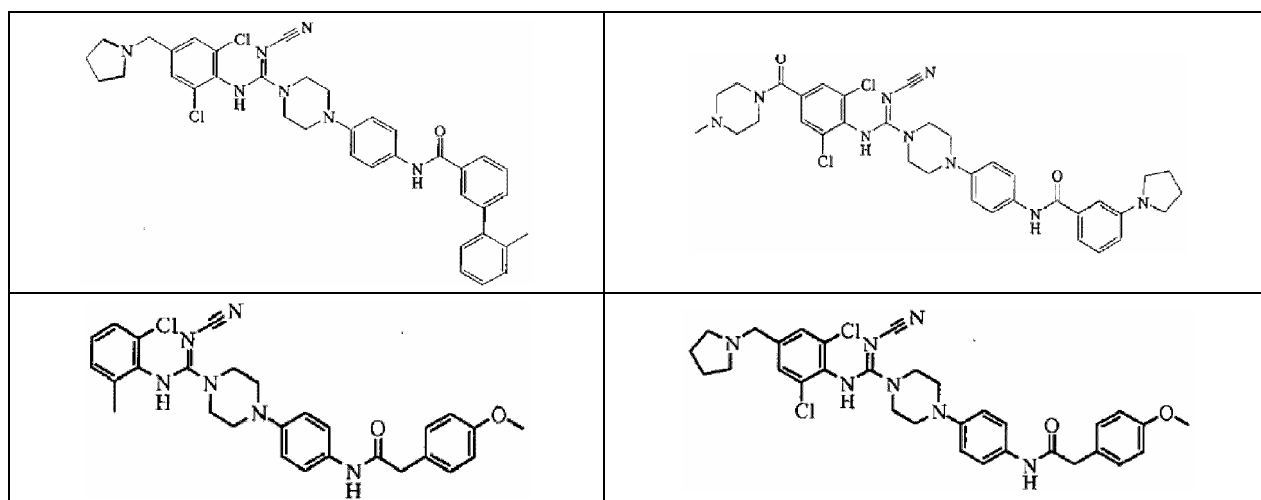
60 Una vigésima realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^9 representa hidrógeno.

65 Una vigesimoprimera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que R^9 representa halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo.

Una vigesimosegunda realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que se aplican una o más de, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:

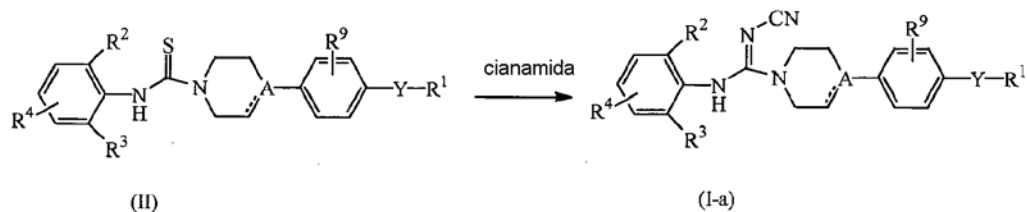
- 5 a) X representa NH;
- b) R² representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; en particular halo; más en particular cloro;
- 10 c) R³ representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; en particular halo; más en particular cloro;
- d) R⁴ representa hidrógeno;
- e) A representa N;
- 15 f) la línea de puntos no representa un enlace adicional;
- g) Y representa -NR^x-C(=O)-Z-;
- h) Z representa alcanodiilo C₁₋₆;
- 20 i) R¹ representa arilo¹; en particular fenilo opcionalmente sustituido; más en particular fenilo.
- j) R^x representa hidrógeno.
- 25 Una vigesimotercera realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento como realización, en los que se aplican una o más de, preferiblemente todas, las siguientes restricciones:
- a) X representa NH u O;
- 30 b) R² representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; en particular halo; más en particular cloro o fluoro;
- c) R³ representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; en particular halo; más en particular cloro o fluoro;
- 35 d) R⁴ representa hidrógeno; carboxilo; alquiloicarbonilo C₁₋₆; Het-C(=O)- o Het-alquilo C₁₋₄, en particular Het-C(=O)- o Het-alquilo C₁₋₄;
- e) A representa N;
- 40 f) la línea de puntos no representa un enlace;
- g) Y representa -NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-, -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-O-C(=O)-;
- h) Z representa alcanodiilo C₁₋₆;
- 45 i) R¹ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₁₂; arilo¹ o Het¹; en particular arilo¹; más en particular fenilo opcionalmente sustituido en el que el sustituyente opcional se selecciona preferiblemente de arilo, Het o alquilo C₁₋₆; más en particular fenilo;
- 50 j) R^x representa hidrógeno;
- k) R^y representa hidrógeno;
- l) R⁹ representa hidrógeno;
- 55 m) R⁴ está situado en la posición para.

Se seleccionan compuestos preferidos de

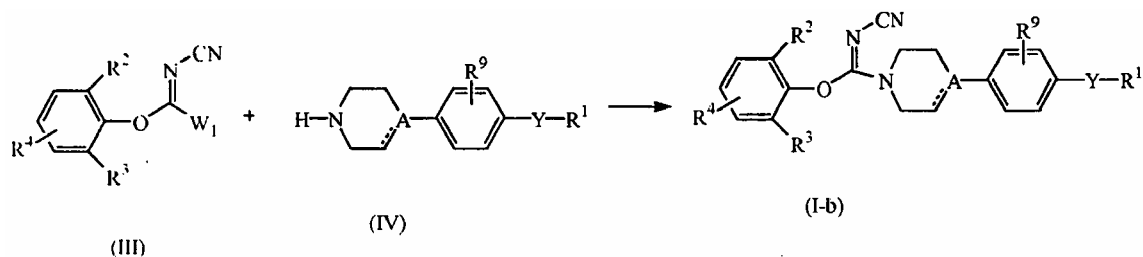


un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

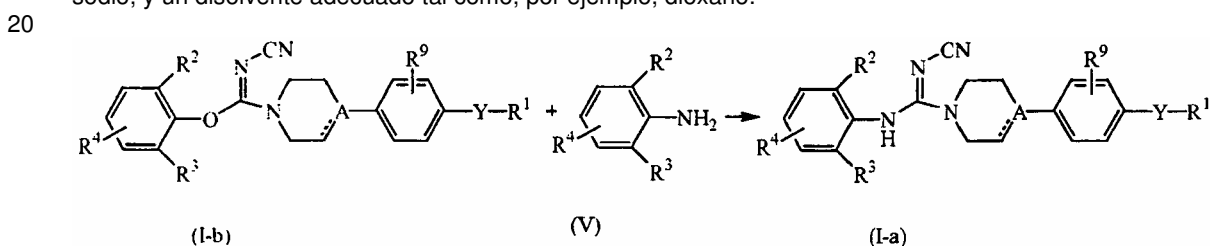
- 5 En general, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que X representa NH, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con cianamida, en particular cianamida líder, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.



- 10 pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que X representa O, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-b), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (III) en la que W₁ representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, fenoxilo, con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

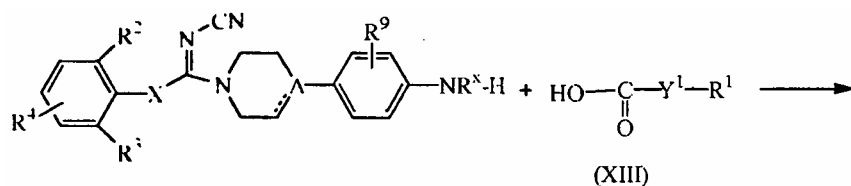


- 15 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I-b) en un compuesto de fórmula (I-a) mediante reacción con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de una base fuerte adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano.

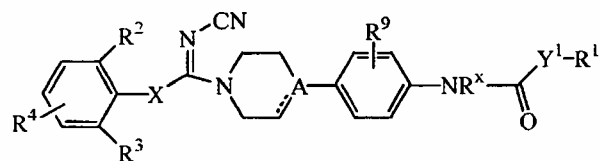


- 25 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que Y comprende -NR^x-C(=O)-, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-c), en la que Y¹ representa la parte restante del grupo de unión Y que incluye un enlace directo, haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIX) con un producto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monoclóhidrato de N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol

- 5 (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(di-metil-amino)metilen]-1H-benzotriazolío (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilen]-5-cloro-1H-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano o diclorometano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-diisopropil-etanamina o N,N-dietil-etanamina.



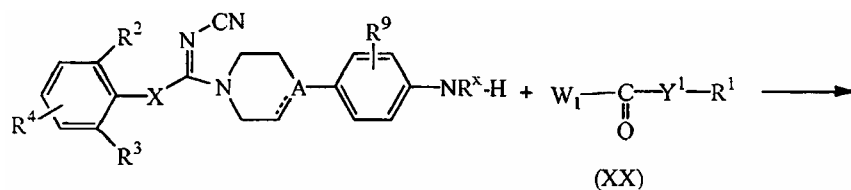
(XIX)



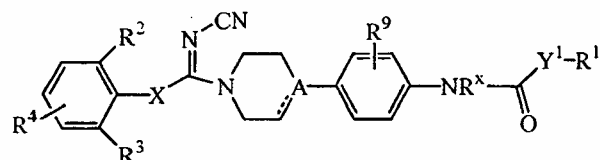
(I-c)

- 10 También pueden prepararse compuestos de fórmula (I-c) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIX) con un producto intermedio de fórmula (XX) en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, bicarbonato de sodio, N,N-diisopropiletanamina o N,N-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano.

15

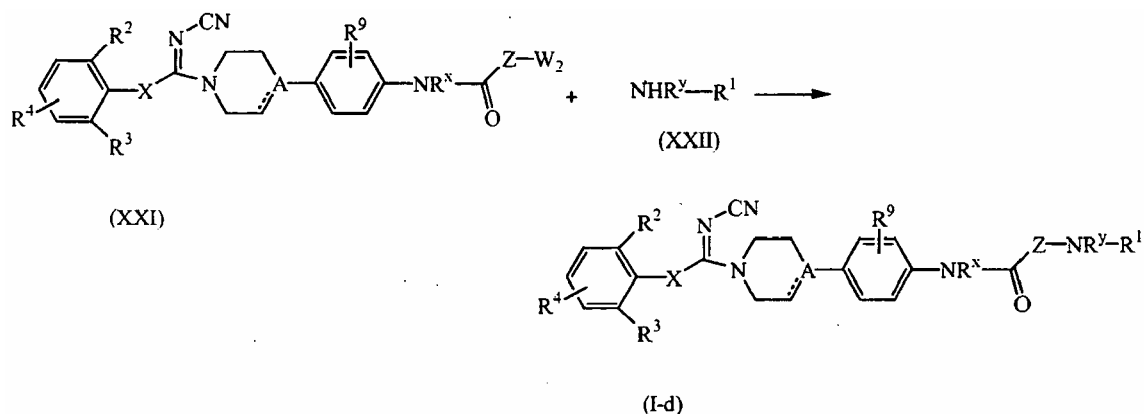


(XIX)

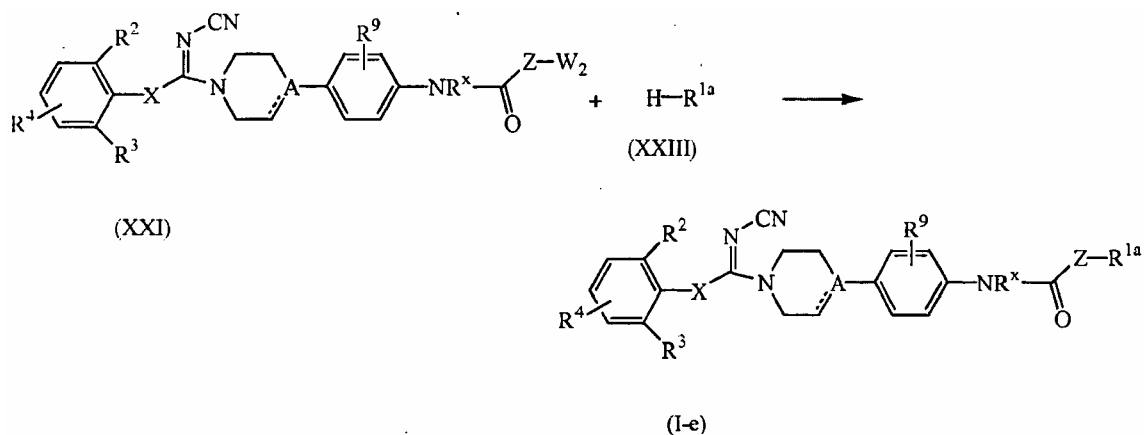


(I-c)

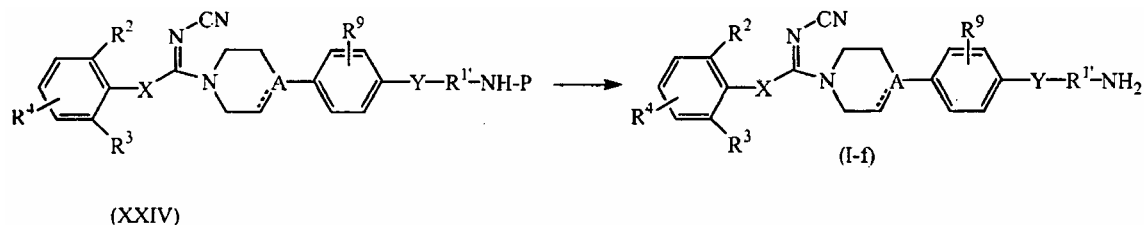
- 20 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que Y representa $-NR^x-C(=O)-Z-NR^y-$, estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-d), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXI) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, bromo y similares, con un producto intermedio de fórmula (XXII) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.



5 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que Y representa -NR^x-C(=O)-Z- y R¹ representa un heterociclo saturado monocíclico opcionalmente sustituido unido con un átomo de nitrógeno a Z, estando dicho R¹ representado por R^{1a}, y estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-e), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXI) con un producto intermedio de fórmula (XXIII) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-diisopropil-etanamina o N,N-dietil-etanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo o tetrahydrofurano.



10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ está sustituido con NH₂, estando dicho R¹ representado por R¹-NH₂, y estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-f), desprotegiendo un producto intermedio de fórmula (XXIV) en la que P representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, butiloxicarbonilo terciario, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano. Puede prepararse el producto intermedio de fórmula (XXIV) según una de las reacciones anteriores.



20 Pueden prepararse además compuestos de fórmula (I) convirtiendo compuestos de fórmula (I) entre sí según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

25 Pueden convertirse los compuestos de fórmula (I) en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Puede llevarse a cabo dicha reacción de N-oxidación haciendo reaccionar generalmente el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benzenocarboperoxoico o ácido benzenocarboperoxoico halosustituido, por ejemplo, ácido 3-clorobenzenocarbo-

peroxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano, y mezclas de tales disolventes. Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ no está sustituido, en un compuesto en el que R¹ contiene un sustituyente alquil C₁₋₄-S(=O)_p, mediante reacción con alquil C₁₋₄-S(=O)_p-W₂ en la que W₂ representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-dietil-etanamina, y en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

10 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ contiene un sustituyente alquilocarbonilo C₁₋₆, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ contiene un sustituyente carboxilo, mediante reacción con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano.

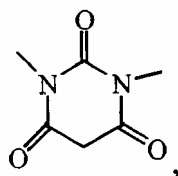
15 También pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ contiene un sustituyente alquilocarbonilo C₁₋₆, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ contiene un sustituyente CH₂-OH, mediante reacción con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, LiBH₄, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano.

20 También pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ contiene un sustituyente alquilocarbonilo C₁₋₆, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ no está sustituido mediante reacción con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico y similares.

25 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ contiene un sustituyente alquilcarbonilo C₁₋₅, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ contiene un sustituyente alquil C₁₋₅-CH(OH)-, mediante reacción con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, NaBH₄, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.

30 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ contiene un sustituyente alquilo C₁₋₆, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ contiene un sustituyente OH, mediante reacción con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, BBr₃, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o dicloroetano.

35 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R^y representa alilo, en un compuesto de fórmula (I) en el que R^y representa hidrógeno, mediante reacción con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, y un agente nucleófilo adecuado tal como, por ejemplo,



40 en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dicloroetano.

Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R^y representa -S(=O)_p-arilo en el que arilo es fenilo nitrosustituido, en un compuesto de fórmula (I) en el que R^y representa hidrógeno, mediante reacción con LiOH y HS-CH₂-C(=O)-OH en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

45 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ contiene un sustituyente alquilo C₁₋₆ o R², R³ o R⁴ representa alquilo C₁₋₆, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ contiene un sustituyente OH o R², R³ o R⁴ representa OH, mediante reacción con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, BBr₃, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o dicloroetano.

50 Pueden convertirse compuestos de fórmula (I) en los que R¹ contiene un sustituyente carboxilo o R⁴ representa carboxilo, en un compuesto de fórmula (I) en el que R¹ contiene un sustituyente Het-C(=O)- o R⁴ representa Het-C(=O)- en los que Het representa un heterociclo saturado monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de N, estando dicho heterociclo unido por medio del átomo de N al grupo C(=O), mediante reacción con dicho heterociclo en presencia un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monoclorhidrato de N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), dicitohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(di-metilamino)metilén]-1H-benzotriazolío (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilén]-5-cloro-1H-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base

60

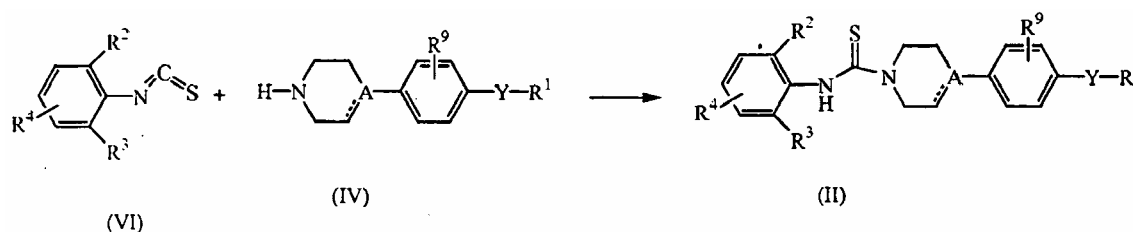
adecuada tal como, por ejemplo, N,N-diisopropil-etanamina o N,N-dietil-etanamina. También puede realizarse esta reacción como una reacción de síntesis rápida usando para ello reactivos apropiados bien conocidos para la síntesis rápida tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonildiimidazol (CDI), unido a un portador apropiado, por ejemplo, poliestireno. Además para la purificación de la mezcla de reacción, pueden usarse reactivos de síntesis rápida apropiados tales como, por ejemplo, polímero de 1-etnil-4-(isocianatometil)-benceno con etenilbenceno.

Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios pueden obtenerse mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse los diastereoisómeros mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución a contracorriente, cromatografía de líquidos quiral y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; entonces separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Las formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervengan se produzcan de manera estereoespecífica.

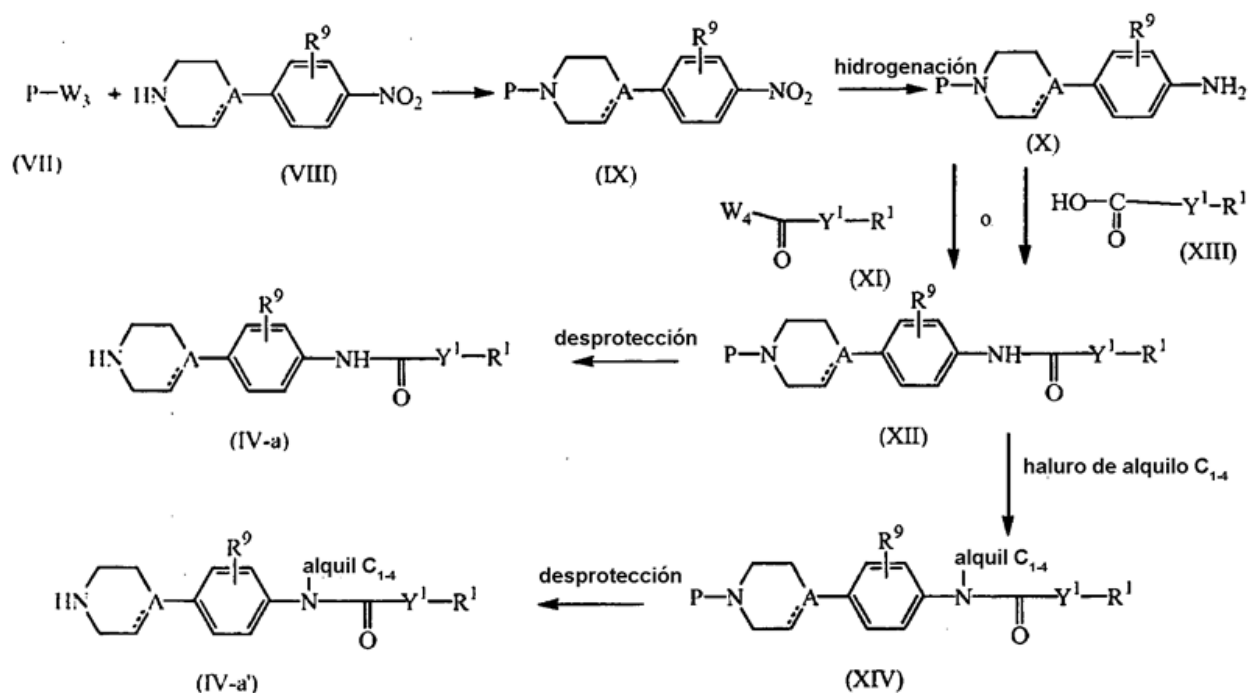
Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y productos intermedios implica cromatografía de líquidos o cromatografía de FSC (fluidos supercríticos), en particular usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica.

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (VI) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



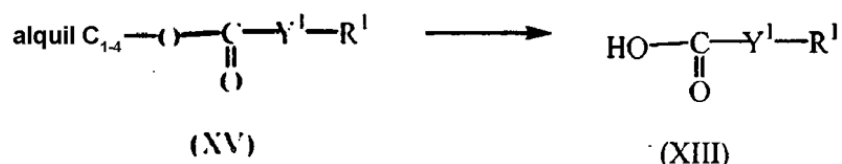
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IV) en la que Y comprende -NH-C(=O)-, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (IV-a), en la que Y¹ representa la parte restante del grupo de unión Y que incluye un enlace directo, según el siguiente esquema de reacción en el que un producto intermedio de fórmula (VII) en la que P representa un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, benciloxicarbonilo o butiloxilo terciario o bencilo, y en la que W₃ representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, con un producto intermedio de fórmula (VIII) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaHCO₃, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (IX), seguido en una etapa siguiente por hidrogenar (H₂) dicho producto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, platino sobre carbón, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y un alcohol, por ejemplo, metanol, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (X). En una etapa siguiente, dicho producto intermedio de fórmula (X) se hace reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XI) en la que W₄ representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaHCO₃, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XII), que se desprotege en una etapa siguiente en presencia de H₂, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol, y opcionalmente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano; o en presencia de formiato de amonio, un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, por ejemplo, metanol.



En el esquema de reacción anterior, el producto intermedio de fórmula (X) también puede hacerse reaccionar con un producto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un agente de activación adecuado tal como, por ejemplo, SOCl_2 o Cl-C(=O)-C(=O)-Cl , una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-dietyl-etanamina o N,N-diisopropil-etanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida. O un producto intermedio de fórmula (XIII) puede hacerse reaccionar con un producto intermedio de fórmula (X) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monoclóhidrato de N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1H-benzotriazolío (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetil-amino)metilén]-5-cloro-1H-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofurano, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-diisopropil-etanamina o N,N-dietyl-etanamina.

El producto intermedio de fórmula (XII) también puede hacerse reaccionar con un haluro de alquilo C_{1-4} , por ejemplo, CH_3I , en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaH, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, para formar un producto intermedio de fórmula (XV) que puede desprotegerse según el protocolo descrito anteriormente para dar como resultado un producto intermedio de fórmula (IV-a').

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIII) hidrolizando un producto intermedio de fórmula (XV) con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo, metanol.



Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XV) en la que R^1 representa Het^1 en el que dicho Het^1 es un heterociclo opcionalmente sustituido, sustituido adicionalmente con cualquier fenilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, haciendo reaccionar el heterociclo opcionalmente sustituido protegido con fenilo opcionalmente sustituido en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia de un ligando de catalizador adecuado tal como, por ejemplo, 1,1'-(1,5-pentanodil)-bis[1,1'-difenilfosfina], una base adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N-metil-pirrolidin-2-ona; o haciendo reaccionar el heterociclo opcionalmente sustituido protegido con fenilo opcionalmente sustituido que porta un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, yodo y similares, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia de un ligando de catalizador adecuado tal como, por ejemplo, 1,3-propanodilbis[difenilfosfina], una base adecuada

tal como, por ejemplo, acetato de potasio o carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N-metilpirrolidin-2-ona; o haciendo reaccionar el heterociclo opcionalmente sustituido protegido con un heterociclo opcionalmente sustituido que porta un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, bromo, yodo y similares, en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, acetato de paladio, en presencia

5 de un ligando de catalizador adecuado tal como, por ejemplo, 1,3-propanodilbis[difenilfosfina], una base adecuada tal como, por ejemplo, acetato de potasio o carbonato de cesio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N-metilpirrolidin-2-ona.

Pueden prepararse en consecuencia productos intermedios de fórmula (XV) en la que R¹ representa un fenilo opcionalmente sustituido, sustituido adicionalmente con cualquier fenilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido.

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XV) en la que Y¹ contiene un NR^y en el que R^y representa alqueno C₂₋₄, a partir del producto intermedio correspondiente en el que R^y representa hidrógeno, mediante

15 reacción con alqueno C₂₋₄-W₅ en el que W₅ representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, yodo y similares, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, K₂CO₃ o N,N-diisopropil-etanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o un alcohol, por ejemplo, etanol.

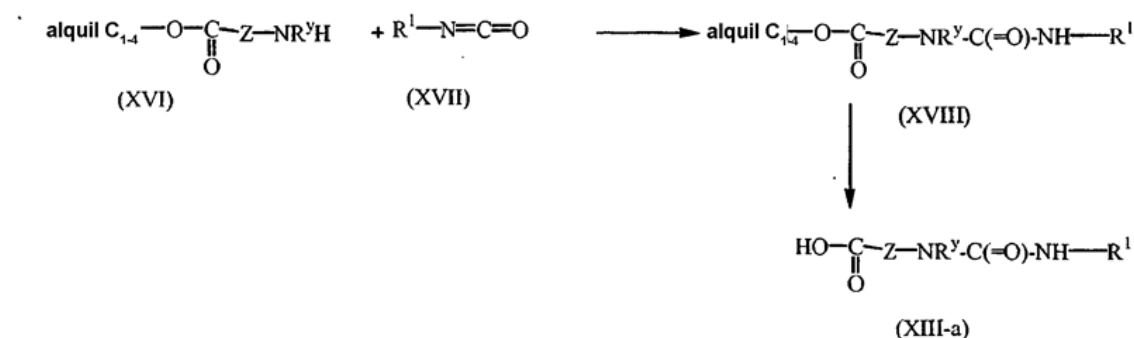
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XV) en la que Y¹ contiene un NR^y en el que R^y representa -S(=O)_p-arilo, a partir del producto intermedio correspondiente en el que R^y representa hidrógeno, mediante reacción

20 con W₆-S(=O)_p-arilo en el que W₆ representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-diisopropil-etanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo.

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIII) en la que Y¹ representa -Z-NR^y-C(=O)-NR^y-, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XIII-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de

25 fórmula (XVI) con un producto intermedio de fórmula (XVII) en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-diisopropil-etanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, seguido por desproteger el producto intermedio resultante de fórmula (XVIII) con una base adecuada tal como, por ejemplo, KOH, en

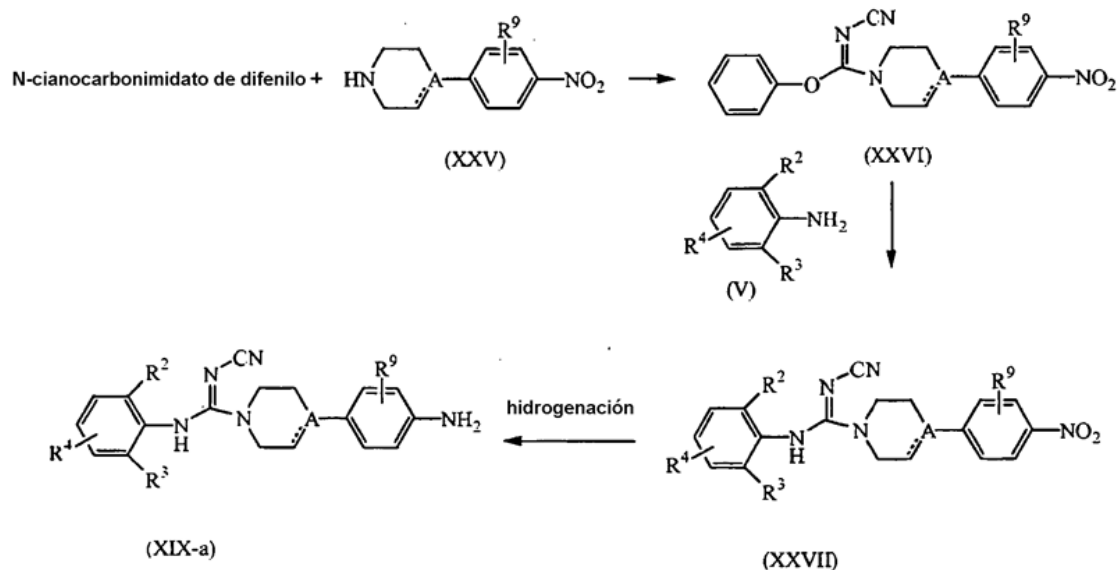
30 presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua y un alcohol, por ejemplo, etanol.



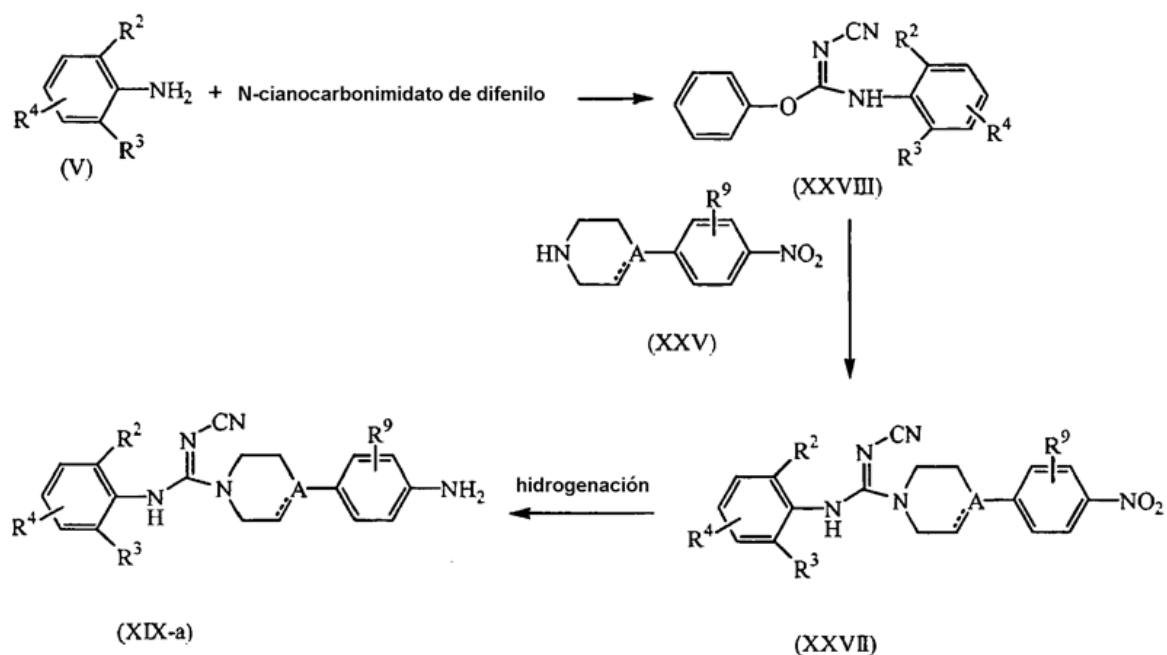
Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIX) en la que R^x representa hidrógeno y X representa NH, estando dichos productos intermedios representados por la fórmula (XIX-a), haciendo reaccionar un producto

35 intermedio de fórmula (XXV) con N-cianocarbonimidato de difenilo en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano. El producto intermedio resultante de fórmula (XXVI) puede hacerse reaccionar entonces en una etapa siguiente con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de NaH y un disolvente

40 adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida. El producto intermedio resultante de fórmula (XXVII) puede hidrogenarse entonces en presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, platino sobre carbón, un veneno de catalizador adecuado tal como, por ejemplo, una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o un alcohol, por ejemplo, metanol para obtener un producto intermedio de fórmula (XIX-a).



5 También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIX-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (V) con N-cianocarbonimidato de difenilo en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina. El producto intermedio resultante de fórmula (XXVIII) puede hacerse reaccionar entonces con un producto intermedio de fórmula (XXV) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, piridina, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (XXVII) que puede convertirse en un producto intermedio de fórmula (XIX-a) tal como se describió anteriormente.



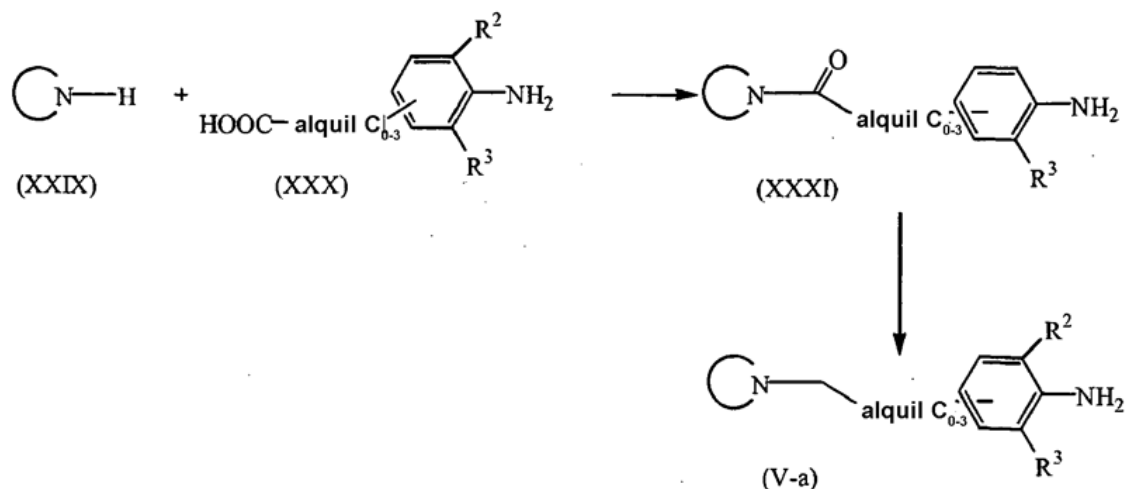
10

Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V) en la que R⁴ representa Het-alkilo C₁₋₄, en el que Het representa un heterociclo que contiene N saturado, monocíclico representado por la fórmula (XXIX), estando dicho producto intermedio de fórmula (V) representado por la fórmula (V-a), haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXIX) con un producto intermedio de fórmula (XXX) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monoclóhidrato de N¹-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiidimidazol (CDI), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-1H-benzotriazolío (HBTU), 3-óxido de hexafluorofosfato (1-) de 1-[bis(dimetilamino)metilén]-5-cloro-1H-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinados con hidroxibenzotriazol o clorohidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, acetonitrilo o tetrahidrofuran, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-diisopropil-etanamina o N,N-dietyl-etanamina. El producto intermedio resultante de fórmula (XXXI) puede reducirse entonces en una etapa siguiente en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, borano, en presencia de

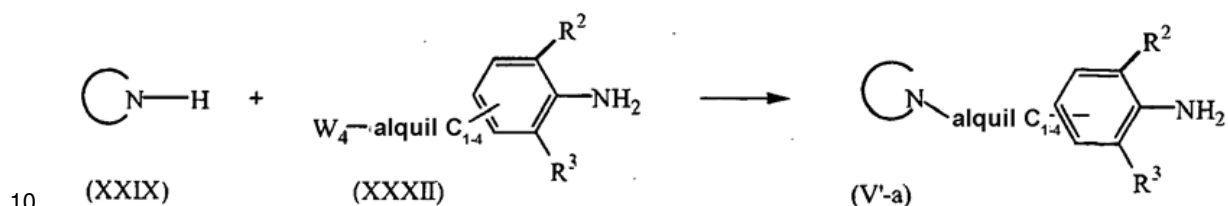
15

20

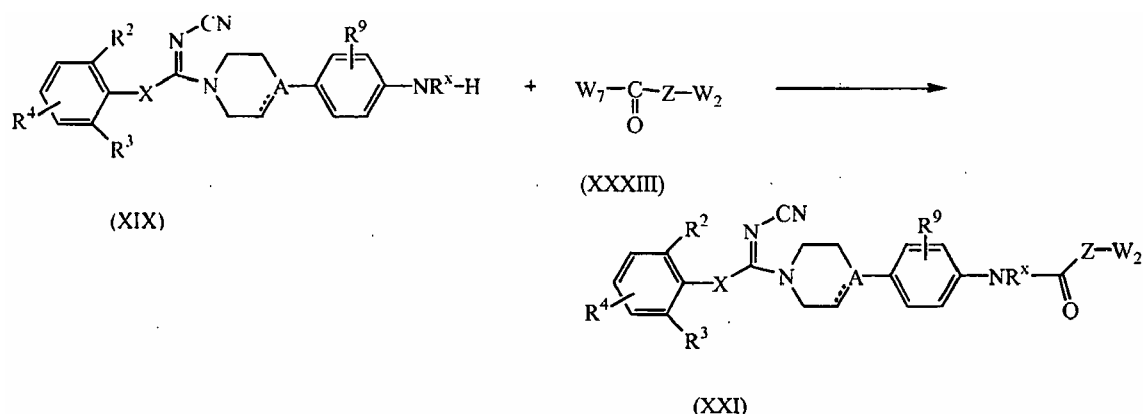
un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, para dar un producto intermedio de fórmula (V-a).



- 5 También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V-a) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXIX) con un producto intermedio de fórmula (XXXII) en la que W_4 representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro y similares, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dando como resultado un producto intermedio de fórmula (V'-a).



- 15 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XXI) haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIX) con un producto intermedio de fórmula (XXXIII) en la que W_7 representa un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo, cloro, bromo y similares, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, N,N-dietil-etanamina, N,N-diisopropil-etanamina y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida.



20 Parte farmacológica

- 25 Tal como ya se indicó anteriormente, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, para elevar los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular los niveles de GLP-1. La presente invención también se refiere al uso de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento, en particular para el tratamiento, de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de una o más hormonas de la saciedad, en particular una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado. En particular, los niveles de GLP-1 están elevados en plasma o en sangre portal, más en particular en plasma. Por niveles de GLP-1 elevados, por ejemplo, nivel en plasma de GLP-1 elevado o un nivel de GLP-1 elevado en sangre portal, quiere decirse que el nivel

de GLP-1 de un sujeto que ha tomado un inhibidor de DGAT1 está elevado o aumentado en comparación con el sujeto en las mismas condiciones pero sin haber tomado el inhibidor de DGAT1. En particular los niveles de GLP-1 están elevados en condiciones de ayuno o postprandiales, más en particular postprandiales.

- 5 Los usos terapéuticos para un compuesto que eleva el nivel de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a, mejorar el aprendizaje, mejorar la neuroprotección y/o aliviar un síntoma de una enfermedad o un trastorno del sistema nervioso central, por ejemplo, a través de modulación de la neurogénesis, y por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, ELA, ictus, hemorragia, accidente cerebrovascular, TDA y síndromes neuropsiquiátricos; convertir células madre/progenitoras hepáticas en células pancreáticas funcionales;
- 10 prevenir el deterioro de células beta y estimular la proliferación de células beta; tratar la pancreatitis; tratar la obesidad; suprimir el apetito e inducir saciedad; tratar el síndrome del intestino irritable o enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; reducir la morbilidad asociada con infarto de miocardio e ictus; tratar el síndrome coronario agudo caracterizado por la ausencia del infarto de miocardio con onda Q; atenuar los cambios catabólicos postquirúrgicos; tratar el miocardio hibernante o la cardiomiopatía diabética;
- 15 suprimir los niveles en plasma sanguíneo de norepinefrina; aumentar la excreción de sodio en orina, disminuir la concentración de potasio en orina; tratar estados o trastornos asociados con hipervolemia tóxica, por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar e hipertensión; inducir una respuesta inotrópica y aumentar la contractilidad cardíaca; tratar el síndrome de ovario poliquístico; tratar la dificultad respiratoria; mejorar la nutrición por medio de una ruta no alimentaria, es decir, por medio de inyección o
- 20 infusión intravenosa, subcutánea, intramuscular, peritoneal u otra; tratar la nefropatía; tratar la disfunción sistólica ventricular izquierda, por ejemplo, con anomalía de la fracción de eyección ventricular izquierda; inhibir la motilidad antroduodenal, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales tales como diarrea, síndrome posoperatorio de evacuación gástrica rápida y síndrome del intestino irritable, y como preanestesia en procedimientos endoscópicos; tratar la polineuropatía del paciente crítico (CIPN) y síndrome de respuesta
- 25 inflamatoria sistémica (SRIS); modular los niveles de triglicéridos y tratar la dislipidemia; tratar la lesión de tejidos de órganos (por ejemplo lesión de tejido cerebral) provocada por reperfusión del flujo sanguíneo tras isquemia; mejorar la función del tejido cerebral isquémico y sometido a reperfusión; tratar el síndrome de factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CHDRF). Enfermedades adicionales que pueden beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado, incluyen, pero no se limitan a, disfunción contráctil posisquémica; lesión por isquemia/reperfusión; infarto agudo de
- 30 miocardio; disfunción ventricular izquierda; enfermedad vascular; neuropatía, incluyendo neuropatía sensorial periférica asociada con diabetes tipo II; trastornos relacionados con los huesos, incluyendo osteoporosis, obesidad, diabetes. Debido al efecto sobre GLP-1, también pueden usarse inhibidores de DGAT para proporcionar cardioprotección.
- 35 Las referencias que apoyan las indicaciones anteriores incluyen *Experimental Neurology*, vol. 203(2), págs. 293-301 (2007); el documento US7.186.683; *J. Pharm. Exp. Ther.* vol. 312, n.º 1, págs. 303-308 (2005); *Diabetes*, vol. 54, págs. 146-151 (2005); el documento US2007/0021339, que se incorporan al presente documento como referencia.

40 En vista de la actividad inhibidora de DGAT, en particular la actividad inhibidora de DGAT1, pueden usarse como medicamento los presentes compuestos de fórmula (I), sus formas de N-óxido, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso como medicamento, en particular para su uso como medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado. En particular, la presente invención también se refiere al uso

45 de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado, tal como las enfermedades y los trastornos mencionados anteriormente.

50 En vista de la utilidad descrita anteriormente para un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, se proporciona un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece o un método de prevención en un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, de que padezca una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1, en particular un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de

55 DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

60 En vista de la actividad inhibidora de DGAT de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece o un método de prevención en un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, de que padezca una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1, en particular un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

65

En vista de la actividad inhibidora de DGAT, en particular la actividad inhibidora de DGAT1, la presente invención

también se refiere a un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso como medicamento, en particular para su uso como medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. Las enfermedades o los trastornos que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1 incluyen, pero no se limitan a trastornos metabólicos, tales como obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (incluyendo enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, isquemia cerebral, miopatías cardíacas), diabetes, en particular diabetes mellitus tipo II, y complicaciones que surgen de la misma (tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía), síndrome X, resistencia a la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, estados de alteración de la glucosa en ayunas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, pancreatitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia y enfermedad de hígado graso no alcohólico, hígado graso, aumento de grasa mesentérica, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico; estados dermatológicos tales como acné, psoriasis; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, ictus, isquemia, lesión por isquemia/reperfusión, aneurisma, reestenosis y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer de esófago y cáncer de páncreas), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervicouterino, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer de ovarios; y otras enfermedades y estados que son sensibles o responden a la modulación, en particular inhibición, de la función de DGAT, en particular la función de DGAT1.

Enfermedades o trastornos particulares que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1, se seleccionan de obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hígado graso, enfermedad de hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica y diabetes, en particular diabetes tipo II.

En vista de la actividad inhibidora de DGAT de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece o un método de prevención de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, de que padezca una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado o que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1, en particular para tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles de GLP-1 elevados o que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos de manera sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y

similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida, que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para la aplicación en la piel, como pomada.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleados en la técnica para la administración mediante esta vía. Por tanto, en general los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones, suspensiones o polvos secos mediante inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse de manera tópica en forma de gotas, en particular colirios. Dichos colirios pueden estar en forma de una disolución o una suspensión. Cualquier sistema desarrollado para la administración de disoluciones o suspensiones como colirios es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades diferenciadas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, del estado particular que esté tratándose, la gravedad del estado que esté tratándose, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y, desde el 1 hasta el 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

En vista de los efectos descritos anteriormente de los inhibidores de DGAT y/o el efecto sobre los niveles de GLP-1 por los inhibidores de DGAT, la presente invención también se refiere a

a) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (inhibidor de DPP-4). DPP-4 es una aminopeptidasa de superficie celular que se extiende a través de la membrana que se expresa ampliamente en muchos tejidos, tales como hígado, pulmón, riñón, membranas intestinales de borde en cepillo, linfocitos, células endoteliales. DPP-4 escinde péptidos con un residuo prolina o alanina en la segunda posición amino-terminal. Muchas hormonas gastrointestinales son sustratos de DPP-4, entre ellos GLP-1. Un inhibidor de DPP-4 inhibe por tanto la escisión de GLP-1 y proporciona así un aumento en el nivel de GLP-1. Por tanto, puede usarse una combinación tal como se indicó anteriormente para combinar la actividad del inhibidor de DGAT y el inhibidor de DPP4 con el fin de elevar los niveles de GLP-1. Mediante la administración de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, con un inhibidor de DPP4, pueden seleccionarse como diana diferentes mecanismo con el fin de lograr niveles elevados de GLP-1. De esta manera, el uso de una combinación de este tipo puede reducir la dosificación del inhibidor de DGAT y el inhibidor de DPP4 requerida para una elevación deseada del nivel de GLP-1 en comparación con cuando se administra el inhibidor de DGAT o el inhibidor de DPP4 como monoterapia. Por tanto, estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la monoterapia a la vez que no interfieren con la actividad de aumento del nivel de GLP-1. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del

mismo, y un inhibidor de DPP4. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un inhibidor de DPP4, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho inhibidor de DPP4 que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, en particular un inhibidor de DGAT1, puede ser un inhibidor de DPP4 conocido tal como, por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.

b) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un análogo de GLP-1. Dicho análogo de GLP-1 puede considerarse como agonista en el receptor de GLP-1. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un análogo de GLP-1. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un análogo de GLP-1, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho análogo de GLP-1 que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un análogo de GLP-1 conocido tal como, por ejemplo, exenatida, exenatida LAR o liraglutida.

c) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antidiabético. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antidiabético. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente antidiabético, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho agente antidiabético que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un agente antidiabético conocido tal como, por ejemplo, metformina, glibenclamida, rosiglitazona, pioglitazona, repaglinida, glimepirida, acarbosa, glicazida, glipizida, nateglinida, tolbutamida, un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1, o un inhibidor de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

d) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A. Se sabe que los inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), en particular inhibidores de PDE10A o PDE11A, son secretagogos de insulina, y que potencian la señalización de GLP-1 mediante la inhibición de la hidrólisis de AMPc. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A, que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un inhibidor de PDE conocido tal como, por ejemplo, papaverina, PQ-10, dipiridamol, ibudilast o tadalafilo.

e) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto

- de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un supresor del apetito. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un supresor del apetito. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un supresor del apetito, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos supresores del apetito, que pueden combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, pueden ser un supresor del apetito conocido tal como, por ejemplo, sibutramina y fentermina.
- f) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central) tal como, por ejemplo, agonistas inversos o un antagonista de CB1. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central). La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un fármaco contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central), como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dichos fármacos contra la obesidad con un modo de acción en el SNC (sistema nervioso central), que pueden combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, pueden ser un fármaco contra la obesidad conocido tal como, por ejemplo, rimonabant, orlistat, SLV-319 o MK-0364.
- g) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco hipolipemiante tal como, por ejemplo, inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, inhibidores de la escualeno sintasa, ligandos de FXR (receptor X farnesoide) y LXR (receptor X hepático), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un fármaco hipolipemiante. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un fármaco hipolipemiante, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho fármaco hipolipemiante que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un fármaco hipolipemiante conocido tal como, por ejemplo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina.
- h) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad.

Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

- 5 i) una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antihipertensor. Además, puede usarse como medicamento la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un agente antihipertensor. La presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y (b) un agente antihipertensor, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o un producto de este tipo pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Dicho agente antihipertensor que puede combinarse con un inhibidor de DGAT según la presente invención, puede ser un agente antihipertensor conocido, por ejemplo, diuréticos de asa tales como ácido etacrínico, furosemida y torasemida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; inhibidores de la renina tales como ditekireno, zankireno, terlakireno, aliskireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueantes de receptores β -adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueantes de canales de calcio tales como amlodipino, bepridilo, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas de receptores de aldosterona; e inhibidores de aldosterona sintasa.

30 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Parte experimental

35 A continuación en el presente documento "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DIPE" significa diisopropil éter, "DCM" significa diclorometano, "THF" significa tetrahidrofurano, "EDCI" significa monoclorhidrato de N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, "HOBT" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Et₂O" significa dietil éter, "p.a." significa para análisis y "DMSO" significa dimetilsulfóxido.

40 Se purificaron varios compuestos mediante cromatografía de líquidos de alta resolución en fase inversa usando el método a continuación.

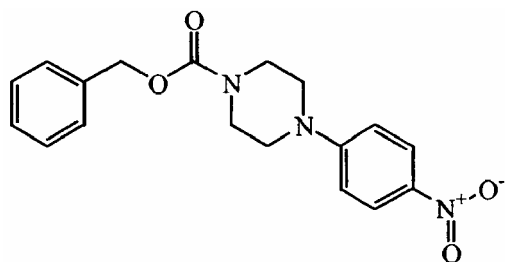
Método de HPLC A

45 Se purificó el producto cromatografía de líquidos de alta resolución (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada para bases) 8 μ m, 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con las fases móviles mencionadas (fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua; fase B: CH₃OH (opcional); fase C: CH₃CN).

A. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIOS

50 Ejemplo A1

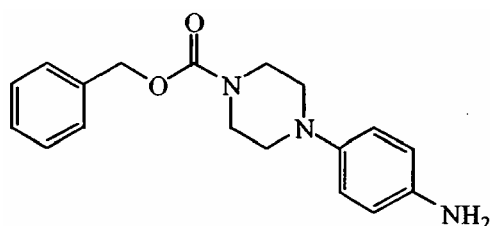
a) Preparación del producto intermedio 1



55 En un matraz con agitación mecánica bajo atmósfera de N₂, se enfriaron 1-(4-nitrofenil)piperazina (100 g; 483 mmol)

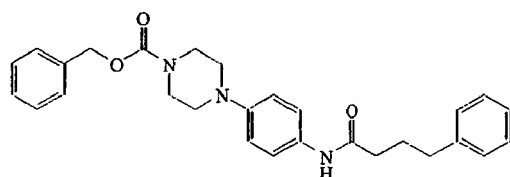
y NaHCO₃ (44,61 g, 1,1 equiv.) en DCM (600 ml) en un baño de hielo-agua a 8°C. Se añadió gota a gota éster fenilmetílico del ácido carbonoclorídico (86,49 g, 1,05 equiv.) disuelto en 120 ml de DCM durante 2 horas mientras se mantenía la temperatura por debajo de 15°C. Tras 15 horas agitando a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota otros 8,15 g de NaHCO₃ (0,2 equiv.) y una disolución de 16,50 g de éster fenilmetílico del ácido carbonoclorídico (0,2 equiv.) en 50 ml de DCM a temperatura ambiente. 5 horas después, se añadió acetonitrilo y se agitó adicionalmente durante 18 horas. Entonces se añadieron 500 ml de agua y se agitó la mezcla de reacción durante otra hora antes de separarse las fases. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con DCM. Tras el secado (MgSO₄) y la evaporación de la fase orgánica, se recuperaron 225,33 g de un polvo de color naranja. Se agitó y se resuspendió en DIPE durante un par de horas, se filtró y se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 158,58 g del producto intermedio 1 (96%) (152-156°C).

b) Preparación del producto intermedio 2



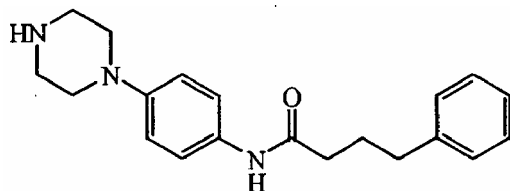
Se hidrogenó el producto intermedio 1 (80 g; 234 mmol) durante la noche a temperatura ambiente con 5 g de Pt/C al 5% como catalizador en presencia de 3 ml de una disolución de tiofeno, 250 ml de metanol y 250 ml de THF. Tras la captación de hidrógeno, se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se trituró el residuo en DIPE caliente, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se secó durante la noche a vacío a 50°C. Rendimiento: 62,8 g del producto intermedio 2; p.f. 70-76,5°C

c) Preparación del producto intermedio 3



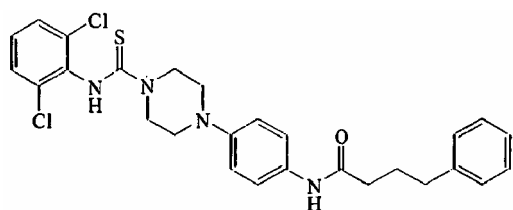
Se agitó ácido bencenobutanoico (0,1670 mol) en cloruro de tionilo (1,7 mol) durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la disolución y se evaporó conjuntamente con tolueno dos veces. Se disolvió este residuo en 100 ml de acetonitrilo y se añadió gota a gota a una suspensión del producto intermedio 2 y NaHCO₃ en 500 ml de acetonitrilo que se enfrió en un baño de agua durante 15 minutos. Se trató la mezcla con 2,5 l de agua y se agitó durante 2 horas. Se recuperó el precipitado, se lavó con agua y se recrystalizó en 400 ml de etanol en ebullición. Rendimiento: 64,2 g del producto intermedio 3 (88%)

d) Preparación del producto intermedio 4



Se hidrogenó una disolución del producto intermedio 3 (0,095 mol) en metanol (500 ml) en un aparato Parr (8 libras de presión) con Pd/C al 10% (5 g) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (1 equiv.), se retiró el catalizador por filtración, se evaporó el filtrado y se evaporó conjuntamente con tolueno, proporcionando 35,7 g del producto intermedio 4 (99%).

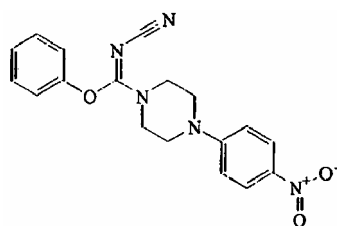
e) Preparación del producto intermedio 5



Se añadió el producto intermedio 4 (0,0025 mol) a una disolución con agitación de 1,3-dicloro-2-isotiocianatobenceno (0,00275 mol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con THF (3 veces), con dietil éter (3 veces) y se secó (a vacío, 60°C). Rendimiento: 0,924 g del producto intermedio 5 (70%).

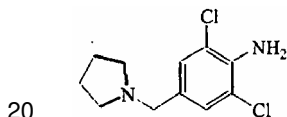
Ejemplo A2

10 a-1) Preparación del producto intermedio 6



15 Se agitó una mezcla de 1-(4-nitrofenil)piperazina (50 g, 0,24 mol), N-cianocarbonimidato de difenilo (57,2 g, 0,24 mol) y THF (seco) durante 20 horas a 50°C. Se precipitó el producto. Se enfrió la mezcla y se retiró el producto por filtración, se lavó (DIPE) y se secó. Rendimiento: 80,5 g del producto intermedio 6.

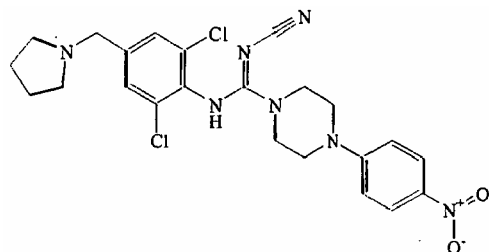
a-2) Preparación del producto intermedio 7



20 Se agitó una mezcla de pirrolidina (22,2 ml, 0,27 mol) y acetonitrilo (150 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió en porciones clorhidrato de 2,6-dicloro-4-(clorometil)-bencenammina (6,7 g, 0,027 mol) a lo largo de 30 minutos mientras se enfriaba con hielo. Tras la adición, se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 10 minutos y posteriormente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a 50°C. Se agitó el residuo en agua, se trató con Na₂CO₃ y entonces se extrajo con DCM. Se separaron las fases. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,5 g del producto intermedio bruto. Se filtró parte de este producto bruto (3,25 g) sobre gel de sílice usando una mezcla de DCM y CH₃OH (95/5) como eluyente. Se recogieron las fracciones deseadas proporcionando 2,1 g del producto intermedio 7.

30

b) Preparación del producto intermedio 8

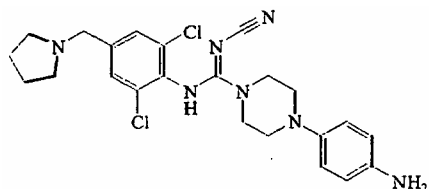


35 Se agitó una mezcla del producto intermedio 7 (2,45 g, 0,010 mol) y DMF (25 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en porciones NaH (0,800 g, 0,020 mol; al 60%) a lo largo de 15 minutos. Posteriormente, se agitó la mezcla a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió el producto intermedio 6 (3,51 g, 0,010 mol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en agua. Se trató en primer lugar esta mezcla con CH₃COOH hasta pH 5-6 y luego con NaHCO₃ hasta pH 8. Entonces se extrajo la mezcla con DCM. Se retiró un sólido no disuelto por filtración y entonces se separaron las fases del filtrado. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante el

40

método de HPLC A. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó parcialmente el disolvente (hasta aproximadamente 200 ml). Se precipitó el producto, se retiró por filtración y se secó. Rendimiento: 2,13 g del producto intermedio 8.

5 c) Preparación del producto intermedio 9

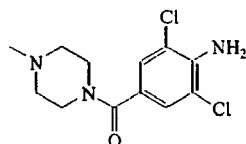


10 Se hidrogenó una mezcla del producto intermedio 8 (1,2 g, 0,0024 mol), una disolución de tiofeno (3 ml; al 4% en DIPE) y THF (120 ml) sobre Pt/C (0,4 g; al 5%) a temperatura ambiente a presión normal. Tras captarse el H₂ (0,0072 mol), se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa de reacción. Rendimiento: 1,13 g del producto intermedio 9.

Ejemplo A3

15

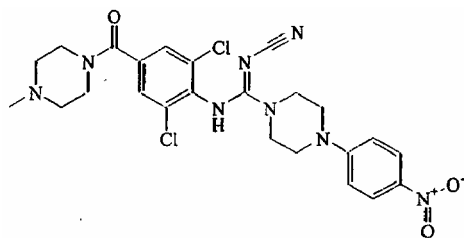
a) Preparación del producto intermedio 10



20 Se agitó una mezcla de ácido 4-amino-3,5-diclorobenzoico (20,6 g, 0,100 mol), EDCI (21,1 g, 0,110 mol), HOBT (14,9 g) y DMF (200 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadió 1-metil-piperazina (11 g, 0,110 mol) y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se precipitó el producto. Se retiró el sólido por filtración, se lavó con DIPE y se secó. Rendimiento: 5,9 g del producto intermedio 10. Se evaporó el filtrado. Se agitó el residuo en DMF. Se retiró el producto por filtración, se lavó con DIPE y se secó proporcionando una segunda cantidad (10 g) del producto intermedio 10.

25

b) Preparación del producto intermedio 11

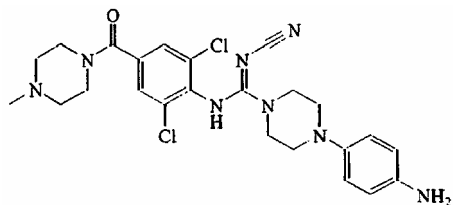


30

Se agitó una mezcla del producto intermedio 10 (3,9 g, 0,0135 mol) y DMF (30 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en porciones NaH (1,08 g, 0,027 mol; al 60%) a lo largo de 30 minutos. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió el producto intermedio 6 (4,75 g, 0,0135 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en agua y se extrajo con DCM. Se separaron las fases. Puesto que la fase de agua todavía contenía la mayor parte del producto intermedio deseado, se trató en primer lugar la fase de agua con CH₃COOH hasta pH 5 y luego con NaHCO₃ hasta pH, 8 y se extrajo posteriormente con DCM. Se retiró un sólido no disuelto por filtración y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo (sólido). Rendimiento: 3,4 g del producto intermedio 11.

35

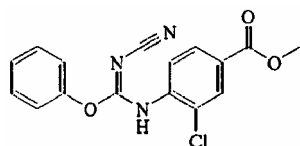
40 c) Preparación del producto intermedio 12



Se hidrogenó una mezcla del producto intermedio 11 (3,4 g, 0,0062 mol), una disolución de tiofeno (al 4% en DIPE) y CH₃OH (c.s.) a temperatura ambiente a presión normal con Pt/C (1 g; al 5%) como catalizador. Tras captarse 3 equivalentes de H₂, se retiró el catalizador por filtración. Se evaporó el filtrado proporcionando 3,2 g del producto intermedio 12 como un residuo bruto.

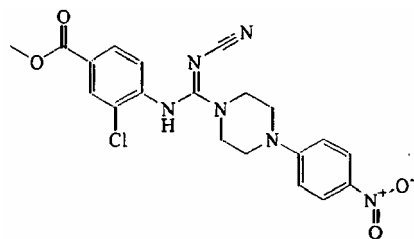
Ejemplo A4

a) Preparación del producto intermedio 13



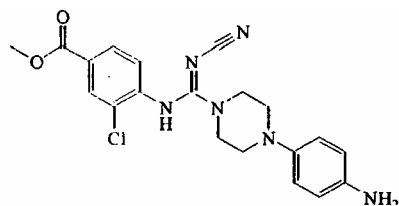
Se agitó una disolución de N-cianocarbonimidato de difenilo (4,6 g, 0,0194 mol), éster metílico del ácido 4-amino-3-clorobenzoico (3,6 g, 0,0194 mol) y piridina (5 ml; p.a. secada sobre tamices moleculares) durante 45 minutos a 60°C. Se añadió una cantidad extra de piridina (5 ml) y se continuó agitando la mezcla de reacción durante 2 horas a 60°C. Se usó la mezcla bruta (que contenía el producto intermedio 13) tal cual en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación del producto intermedio 14



Se añadió 1-(4-nitrofenil)piperazina (4,02 g, 0,0194 mol) al producto intermedio 13 (mezcla de reacción en bruto de la etapa de reacción previa; máx. 0,0194 mol) en piridina (10 ml; p.a. secada sobre tamices moleculares). Posteriormente se añadió más piridina (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C. Se agitó la mezcla a 100°C durante 20 minutos y entonces se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. Se dejó la mezcla en reposo durante la noche. Se añadió EtOAc (15 ml) y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se retiró el precipitado por filtración, se lavó (3 veces con EtOAc) y se secó (50°C, a vacío). Rendimiento: 6,5 g del producto intermedio 14 (76%).

c) Preparación del producto intermedio 15

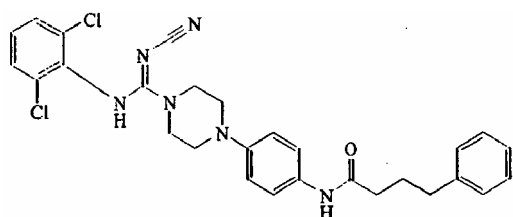


Se hidrogenó una disolución del producto intermedio 14 (4,7 g, 0,0106 mol) en una disolución de tiofeno (al 4% en DIPE) (2 ml) y CH₃OH (150 ml) con Pt/C (1 g; al 10%) como catalizador. Tras captarse H₂ (855 ml), se retiró el catalizador por filtración. Se evaporó el filtrado y se agitó el residuo en Et₂O (50 ml)/EtOAc (5 ml). Se retiró el producto intermedio deseado por filtración, se lavó (2 veces con Et₂O) y se secó (50°C, a vacío). Rendimiento: 3,81 g del producto intermedio 15 (87%).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

Ejemplo B1

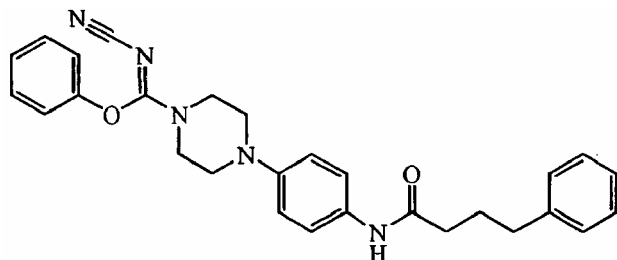
Preparación del compuesto 1



- 5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 5 (0,000474 mol) y cianamida líder (0,000566 mol) en DMF (4,5 ml) a 140°C en un horno microondas. Tras una hora, se añadió más cianamida líder (0,000566 mol) y se calentó la mezcla de reacción durante una hora a 140°C en un horno microondas. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una hora a temperatura ambiente, entonces se filtró sobre Dicalite. Se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (método de HPLC A). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente orgánico. Se dejó el concentrado acuoso en reposo durante la noche. Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con agua (3 veces) y se secó (a vacío, 50°C). Se disolvió esta fracción en DCM/CH₃OH, se transfirió a un recipiente apropiado, entonces se evaporó el disolvente de nuevo. Rendimiento: 0,038 g del compuesto 1 (15%).

Ejemplo B2

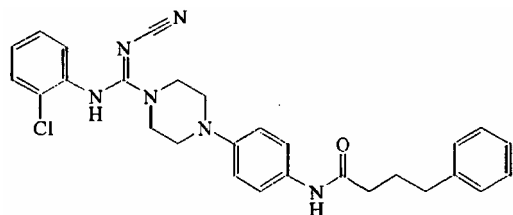
- 15 Preparación del compuesto 2



- 20 Se agitó una disolución del producto intermedio 4 (0,003 mol) y éster difenílico del ácido cianocarbonimídico (0,0031 mol) en THF (15 ml) a 55°C durante 18 horas. Se permitió que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces se vertió en agua (50 ml). Se extrajo esta mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en etanol, se retiró por filtración, se lavó con etanol, entonces se secó a vacío a 50°C. Rendimiento: 0,94 g del compuesto 2 (67%).

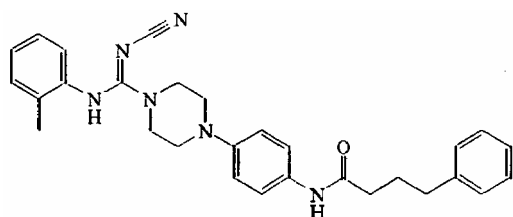
25 Ejemplo B3

- a) Preparación del compuesto 3



- 30 Se añadió NaH, al 60% en aceite mineral (0,00137 mol) a una disolución con agitación de 1-amino-2-clorobenceno (0,0047 mol) en 1,4-dioxano (1,5 ml), bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla durante una hora. Se añadió el compuesto 2 (0,000427 mol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 18 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua (8 ml). Se extrajo esta mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se concentró el filtrado hasta un volumen de ± 1,5 ml. El compuesto deseado precipitó a partir del concentrado. Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con 1,4-dioxano, con dietil éter, entonces se secó (a vacío, 50°C). Rendimiento: 0,131 del compuesto 3 (61%).

- 40 b) Preparación del compuesto 4

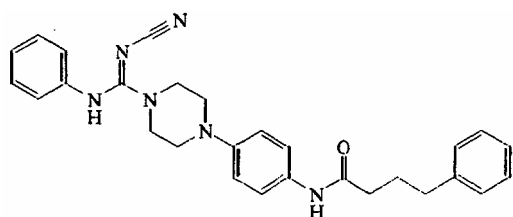


5 Se añadió NaH, al 60% en aceite mineral (0,00137 mol) a una disolución con agitación de 1-amino-2-metilbenceno (0,5 ml) en 1,4-dioxano (1,5 ml), bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla resultante durante 90 minutos. Se añadió el compuesto 2 (0,000427 mol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se añadió 1-metil-2-pirrolidiona (2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 horas a 110°C. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua (35 ml), entonces se lavó con dietil éter. Se añadió HOAc a la fase de agua separada hasta pH = 1,5. Se extrajo esta mezcla con EtOAc. Permaneció una gran cantidad de material no disuelto entre las dos fases. Se filtró la mezcla bifásica para obtener el filtrado bifásico que se separó (*).

10 (*) y el material no disuelto que se disolvió en DCM/CH₃OH 95/5 (50 ml) + una disolución acuosa semisaturada de NaHCO₃ (25 ml). Se separó la fase orgánica de la mezcla de DCM/CH₃OH 95/5 (50 ml) + una disolución acuosa semisaturada de NaHCO₃, se combinó con la fase de EtOAc separada anteriormente (*), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (método de HPLC A). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, entonces se evaporó conjuntamente con metanol 4 veces.

15 Rendimiento: 0,013 g del compuesto 4 (6%).

c) Preparación del compuesto 5



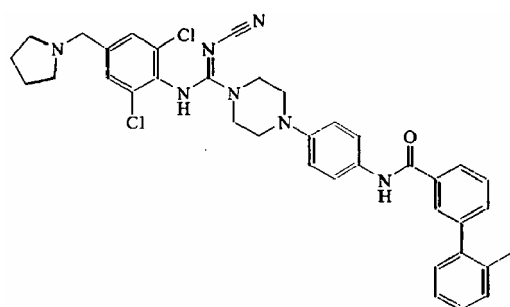
20 Se añadió NaH, al 60% en aceite mineral (0,001 mol) a una mezcla con agitación del compuesto 2 (0,00032 mol) en aminobenceno (2 ml; p.a., secado sobre tamices moleculares). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua (15 ml). Se extrajo esta mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica separada con agua (4 veces), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en dietil éter, entonces se decantó (3 veces). Se purificó el residuo sobre un tubo Flash (eluyente: DCM/CH₃OH 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DCM/CH₃OH 90/10, entonces se retiró por filtración y se lavó para eliminar el gel de sílice y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (método de HPLC A). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron los compuestos orgánicos volátiles. Se retiró el precipitado por filtración del concentrado acuoso, se lavó con agua y se secó (a vacío, 60°C). Rendimiento: 0,017 g del compuesto 5 (11%).

25

30

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 6



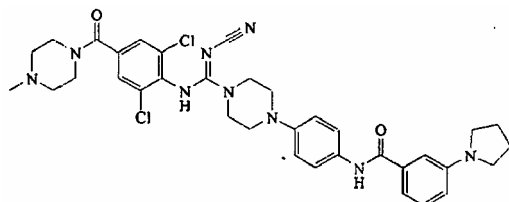
35

40 Se agitó una mezcla del producto intermedio 9 (1 g, 0,002 mol), ácido 2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (0,43 g, 0,002 mol), EDCI (0,38 g, 0,002 mol), hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,31 g, 0,002 mol), Et₃N (0,28 ml, 0,002 mol) y DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice usando una mezcla de DCM y CH₃OH (90/10) como eluyente. Se recogieron las

fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,1 g de residuo. Se purificó este residuo mediante el método de HPLC A. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se retiró el producto por filtración y se secó. Rendimiento: 0,638 g del compuesto 6.

5 Ejemplo B5

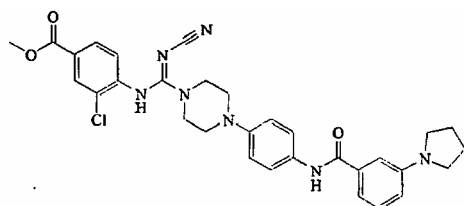
Preparación del compuesto 7



10 Se agitó una mezcla del producto intermedio 12 (1,03 g, 0,002 mol), ácido 3-(1-pirrolidinil)benzoico (0,38 g, 0,002 mol), EDCI (0,42 g, 0,0022 mol), hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,34 g, 0,0022 mol), Et₃N (0,0022 mol) y DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en agua y se extrajo con DCM/CH₃OH 90/10. Se secó la fase orgánica, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó este residuo mediante el método de HPLC A. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo. Rendimiento: 0,428 g del compuesto 7.

Ejemplo B6

20 Preparación del compuesto 9



25 Se añadió éster dietílico del ácido fosforocianídico (0,112 ml, 0,000752 mol) a una mezcla con agitación del producto intermedio 15 (0,27 g, 0,000654 mol), ácido 3-(1-pirrolidinil)benzoico (0,138 g, 0,000719 mol), Et₃N (0,11 ml, 1,2 equivalentes) y THF (10 ml; p.a. secado sobre tamices moleculares). Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente bajo flujo de N₂ y entonces se dejó en reposo durante 72 horas. Posteriormente, se retiró el producto por filtración, se lavó (2 veces con THF y 2 veces con Et₂O) y se secó (50°C, a vacío). Rendimiento: 0,04 g del compuesto 9 (10%).

30 Se prepararon los compuestos de fórmula (I) a continuación según la presente invención de manera análoga a uno de los n.º de ejemplo anteriores.

Compuesto 8; B3.b	Compuesto 10; B5
Compuesto 11; B4	Compuesto 12; B4

Compuesto 13; B6	Compuesto 14; B6
Compuesto 15; B5	Compuesto 16; B3.b
Compuesto 17; B3.b	Compuesto 18; B3.a
Compuesto 19; B5	

C. PARTE ANALÍTICA

CL-EM

5 Para la caracterización mediante CL-EM de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

10 Se llevó a cabo la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un detector de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización.

15 Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 1 segundo que usa un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

25 Se llevó a cabo la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestra, un calentador de columna (fijo a 55°C), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos que usa un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método de CL-EM 1

- Además del procedimiento general A: (se fijó el calentador de columna a 40°C) Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 2

- Además del procedimiento general A: (se fijó el calentador de columna a 60°C) Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de CL-EM 3

- Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo la UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) en una columna de híbrido de etilsiloxano/sílice unidos por puentes (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Puntos de fusión

- Para varios compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima era de 400°C. Los valores son valores pico.

- Tabla 1: Datos analíticos (N.º de comp. significa número de compuesto; R_t significa tiempo de retención en minutos; (MH) significa la masa protonada del compuesto; Método de CL-EM se refiere al método usado para CL-EM; p.f. significa punto de fusión)

N.º de comp	R _t	(MH) ⁺	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	5,17	535	2	n.d.
3	5,78	501	1	n.d.
4	5,19	481	2	n.d.
2	5,98	468	1	n.d.
5	5,72	467	1	n.d.
6	5,95	666	2	217,1
7	5,48	6,88	2	n.d.
8	4,12	517	1	206,9
9	5,92	586	1	220,3
10	0,92	707	3	205,3
11	4,87	620	2	222,4
12	5,35	670	2	n.d.
13	4,26	545	2	208,7

14	5,56	523	2	191,8
15	4,97	692	1	211,9
16	3,93	473	2	209,0
17	4,83	571	1	285,1
18	0,83	557	3	244,2
19	0,72	761	3	254,2

D. EJEMPLO FARMACOLÓGICO

A) Medición de la inhibición de la actividad de DGAT1 por los presentes compuestos

5 Se examinó la actividad de inhibición de los presentes compuestos sobre la actividad de DGAT1 en un ensayo de procedimiento de un único pocillo que usa preparaciones de membrana que comprenden DGAT1 y micelas que comprenden sustrato de DGAT1 y que determina triacilglicerol radiactivo formado que entra en estrecha proximidad de una superficie de placa FlashPlate mediante radioluminiscencia.

10 Dicho ensayo se describe en gran detalle en el documento WO2006/067071, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia.

15 Por actividad de DGAT1 quiere decirse la transferencia ácidos grasos activados por coenzima A en la posición 3 de 1,2-diacilgliceroles, formando así una molécula de triglicérido, mediante la enzima DGAT1.

ETAPA 1 DEL ENSAYO: Expresión de DGAT1

20 Se clonó DGAT1 humana (NM012079.2) en el vector pFastBac, que contenía el inicio de traducción, una etiqueta FLAG en el extremo N-terminal tal como se describe en la bibliografía y una secuencia Kozak viral (AAX) que precede al ATG para mejorar la expresión en células de insecto. Se realizó la expresión tal como se describe en la bibliografía (Cases, S., Smith, S.J., Zheng, Y., Myers H.M., Lear, S.R., Sande, E., Novak, S., Collins, C., Welch, C.B., Lusic, A.J., Erickson, S.K. y Farese, R.V. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 13018-13023.) usando células SF9.

25 ETAPA 2 DEL ENSAYO: Preparación de membranas de DGAT1

30 Se recogieron células SF9 transfectadas durante 72 h, mediante centrifugación (13000 rpm-15 min-4°C) y se lisaron 2 veces en 500 ml de tampón de lisis (sacarosa 0,1 M, KCl 50 mM, KH₂PO₄ 40 mM, EDTA 30 mM pH 7,2). Se homogeneizaron las células mediante un disruptor celular. Tras centrifugación a 1380 rpm-15min-4°C (se desechó el SN), se resuspendió el sedimentó en 500 ml de tampón de lisis y se recogieron las membranas celulares totales mediante ultracentrifugación a 34000 rpm (100.000 g) durante 60 min (4°C). Se resuspendieron las membranas recogidas en tampón de lisis, se dividieron en alícuotas y se almacenaron con glicerol al 10% a -80°C hasta su uso.

35 ETAPA 3 DEL ENSAYO: Preparación de micelas que comprenden sustrato de DGAT

Materiales

a) 1,2-dioleoil-sn-glicerol, 10 mg/ml (1,2-diacilglicerol (DAG))

40 Disolver en acetonitrilo; evaporar la disolución en acetonitrilo bajo nitrógeno y reconstituir en cloroformo a una concentración final de 10 mg/ml.

b) L- α -fosfatidilcolina, 1 mg/ml (fosfatidilcolina (PC))

45 Disolver en cloroformo a una concentración final de 1 mg/ml y almacenar a 4°C.

c) L- α -fosfatidil-L-serina, 1 mg/ml (fosfatidilserina (PS))

Disolver en cloroformo a una concentración final de 1 mg/ml y almacenar a 4°C.

50

Método

55 Añadir 1 ml de dioleoil-sn-glicerol (10 mg/ml) a 10 ml de L- α -fosfatidilcolina (1 mg/ml) y 10 ml de L- α -fosfatidil-L-serina (1 mg/ml) en un envase de vidrio grueso. Evaporar bajo nitrógeno y colocar en hielo durante 15 minutos. Reconstituir en 10 ml de Tris/HCl (10 mM, pH 7,4) mediante sonicación en hielo. El procedimiento de sonicación consiste en ciclos de sonicación de 10 segundos en el baño de sonicación seguido por 10 segundos de

enfriamiento en hielo y repetir este ciclo de sonicación hasta que se obtenga una disolución homogénea (se tarda aproximadamente 15 minutos). Se almacenan las micelas así obtenidas a -20°C hasta su uso posterior y contienen DAG a una concentración final de 1,61 mM.

5 ETAPA 4 DEL ENSAYO: ensayo en placas FlashPlate™ de DGAT

Materiales

a) Tampón de ensayo

10 Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 150 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,2%.

b) N-etilmaleimida, 5 M

15 Disolver 5 g en un volumen final de 8 ml de DMSO al 100% y almacenar a -20°C en alícuotas hasta su uso posterior.

c) Mezcla de sustrato (para 1 placa de 384 pocillos = 3840 µl)

612 µl de disolución madre de micelas (51 µM final)

20 16,6 µl de oleoil-CoA 9,7 mM

23 µl de [³H]-oleoil-CoA (49 Ci/mmol, 500 µCi/ml)

25 3188,4 µl de Tris pH 7,4, 10 mM

d) Mezcla enzimática (para 1 placa de 384 pocillos = 3520 µl) (5 µg/ml)

30 Añadir 11,73 µl de disolución madre de membrana de DGAT (disolución madre 1500 µg/ml) a 3508 µl de tampón de ensayo.

e) Mezcla de detención (para 1 placa de 384 pocillos = 7,68 ml) (250 mM)

35 Añadir 384 µl de N-etilmaleimida (5 M) a 3,456 ml de DMSO al 100%, y diluir adicionalmente 3,84 ml de dicha disolución con 3,84 ml de DMSO al 10%.

Método

40 Se sometió a ensayo la actividad de DGAT en preparaciones de membrana en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 150 mM, EDTA 1 mM y BSA al 0,2%, que contenían DAG 50 µM, PC/PS 32 µg/ml y [³H]-oleoil-CoA 8,4 µM (a una actividad específica de 30 nCi/pocillo) en un volumen final de 50 µl en formato de 384 pocillos usando la placa Basic Image FlashPlate™ con desplazamiento al rojo (n.º de catálogo de Perkin Elmer SMP400).

45 En detalle, se añadieron 10 µl de mezcla enzimática y 10 µl de mezcla de sustrato a 30 µl de tampón de ensayo, opcionalmente en presencia de 1 µl de DMSO (blanco y controles) o 1 µl del compuesto que iba a someterse a prueba. Se incubó esta mezcla de reacción durante 120 minutos a 37°C y se detuvo la reacción enzimática añadiendo 20 µl de la mezcla de detención. Se sellaron las placas y se permitió que las vesículas sedimentaran durante la noche a temperatura ambiente. Se centrifugaron las placas durante 5 minutos a 1500 rpm y se midieron en un aparato LEADseeker.

50 Se realizaron experimentos con diferentes concentraciones del compuesto de prueba y se calcularon y dibujaron curvas basándose en el % de CTRL_{min} (% del control normalizado). Se calculó el % de CTRL_{min} según la ecuación 1,

$$55 \text{ Ecuación 1: \% de CTRL}_{\min} = (\text{muestra} - \text{CI}) / (\text{CS} - \text{CI})$$

en la que CS (control superior) se refiere a la mediana del valor de radioluminiscencia medido en los pocillos con enzima y sustrato pero sin compuesto de prueba, CI (control inferior) se refiere a la mediana del valor de radioluminiscencia de fondo medido en los pocillos con sustrato sin enzima y sin compuesto de prueba, y muestra se refiere al valor de radioluminiscencia medido en los pocillos con sustrato, enzima y compuesto de prueba a una concentración particular.

65 Los valores del % de CTRL_{min} calculados forman una curva descendente de dosis-respuesta sigmoidea y a partir de esta curva se calcularon los valores de pCI₅₀ (-logCI₅₀ en el que CI₅₀ representa la concentración a la que el compuesto de prueba proporciona una inhibición del 50% de la actividad de DGAT1). La tabla 2 muestra los valores de pCI₅₀ para los compuestos de fórmula (I).

Con el fin de determinar la selectividad de los presentes compuestos para DGAT1 en comparación con DGAT2, también se determinó la actividad de inhibición de los compuestos sobre DGAT2 en el ensayo anterior, modificado ligeramente para obtener condiciones de ensayo óptimas para DGAT2. Los compuestos sometidos a prueba no mostraron actividad de inhibición de DGAT2 (DGAT2 humana (NM032564), se clonó y se expresó tal como se describe en J. Biolog. Chem. 276(42), págs. 38870-38876 (2001)).

Tabla 2: Valores de pCl₅₀ (valores de Cl₅₀ expresados en M)

N.º de comp.	pCl ₅₀ (media)
1	8,04
2	5,74
3	7,47
4	7,44
5	5,87
6	8,62
7	8,28
8	8,23
9	8,20
10	8,17
11	8,16
12	7,84
13	7,58
14	7,24
15	7,20
16	6,79
17	6,64
18	6,10
19	5,54

10

B) Estudio *in vivo* para determinar el efecto del compuesto de prueba sobre los niveles en plasma de GLP-1

Puede estudiarse la elevación de los niveles en plasma de GLP-1 por un inhibidor de DGAT tal como sigue:

15 Se priva a perros de alimentos durante un periodo de 22 horas. A tiempo 0, se les da a los animales una comida líquida, que contiene el 18% de grasas (p/p), mediante sonda nasogástrica con un tubo estomacal. Se administra el compuesto de prueba por vía oral junto con la comida. Después, se determina un perfil plasmático postprandial para GLP-1. Para ello, se recoge sangre a intervalos de tiempo predeterminados en tubos de EDTA-plasma Vacutainer enfriados en hielo y se miden los niveles de GLP-1 en las muestras tomadas a 0 horas (justo antes de la comida) y a 20 las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la dosificación. Se incluyen seis perros (3 machos y 3 hembras) por grupo de dosificación y se compara el perfil de GLP-1 en plasma con su propio perfil de GLP-1 determinado previamente en las mismas condiciones pero sin la administración del compuesto de prueba.

25 Se realizan determinaciones de GLP-1 en plasma con una placa de 96 pocillos del kit de ELISA de péptido similar a glucagón 1 (activo) de LINCO Research.

E. Ejemplos de composición

30 "Principio activo" (a.i., *active ingredient*) tal como se usa en la totalidad de estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; en particular uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Ejemplos típicos de fórmulas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de di-calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

5 2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

10

3. Producto inyectable

Se prepara una composición parenteral mediante la agitación del 1,5% (peso/volumen) de principio activo en disolución de NaCl al 0,9%.

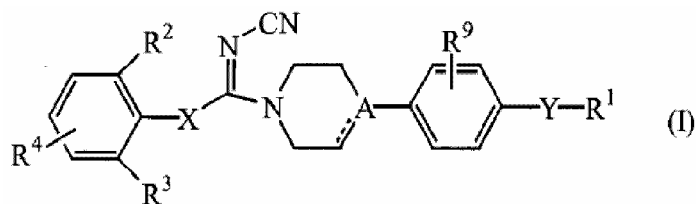
15

4. Pomada

Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la siguiente fórmula



5

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que:

A representa CH o N;

10

X representa O o NR^x;

la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

15 Y representa un enlace directo; -NR^x-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-; -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-O-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-O-Z-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z-; -C(=O)-Z-O-; -C(=O)-NR^x-Z-; -C(=O)-NR^x-Z-O-; -C(=O)-NR^x-Z-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-O-Z-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-C(=O)-O-;

20

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C₁₋₆, alquenodiilo C₂₋₆ o alquinodiilo C₂₋₆; en los que cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₆, alquenodiilo C₂₋₆ o alquinodiilo C₂₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en los que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z pueden estar opcionalmente sustituidos por alcanodiilo C₁₋₆;

25

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^y representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o arilo o Het; alqueno C₂₋₄; o -S(=O)_p-arilo;

30

R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; siempre que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z-; -C(=O)-NR^x-O-Z-; o -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-; entonces R¹ también puede representar hidrógeno;

35

R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

40

R⁴ representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; alquilcarbonilamino C₁₋₄; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁶R⁵N-C(=O)-; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

45

R⁵ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C₁₋₄; R⁸R⁷N-alquilo C₁₋₄; alquiloxilo C₁₋₄; Het; arilo; R⁸R⁷N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

50

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilcarbonilo C₁₋₄;

55

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁷ y R⁸ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno seleccionado

independientemente de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁹ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

- 5 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquioxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquioxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

- 15 arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; estando cada uno de dichos fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₄ o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquioxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquioxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; amino; mono o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; aril-alquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-;

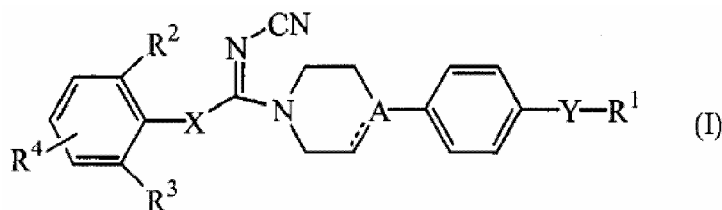
- 25 Het representa un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático de 8 a 17 miembros bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquioxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquioxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

- 35 Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático de 8 a 17 miembros bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno seleccionado independientemente de O, S, S(=O)_p o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxicarbonilo C₁₋₄ o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquioxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquioxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquioxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; amino; mono o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; aril-alquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-;

- 50 p representa 1 ó 2;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- 55 2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que:

A representa CH o N;

X representa O o NR^x;

5 la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso en el que A representa un átomo de carbono;

Y representa un enlace directo; -NR^x-C(=O)-; -C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z-O-; -NR^x-C(=O)-Z-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-O-Z-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z-; -C(=O)-Z-O-; -C(=O)-NR^x-Z-; -C(=O)-NR^x-Z-O-; -C(=O)-NR^x-Z-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-O-Z-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-C(=O)-O-;

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcanodiilo C₁₋₆, alquenodiilo C₂₋₆ o alquindiilo C₂₋₆; en los que cada uno de dichos alcanodiilo C₁₋₆, alquenodiilo C₂₋₆ o alquindiilo C₂₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en los que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z pueden estar opcionalmente sustituidos por alcanodiilo C₁₋₆;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R^y representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o arilo o Het; alquenilo C₂₋₄; o -S(=O)_p-arilo;

R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-oxialquiloxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alquenilo C₂₋₆; alquiniilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; siempre que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z-; -C(=O)-NR^x-O-Z-; o -C(=O)-NR^x-Z-NR^y-; entonces R¹ también puede representar hidrógeno;

30 R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

35 R⁴ representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁶R⁵NC(=O)-; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

40 R⁵ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxilo C₁₋₄; R⁸R⁷N-alquilo C₁₋₄; alquiloxilo C₁₋₄; Het; arilo; R⁸R⁷N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45 R⁷ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquilcarbonilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

50 R⁷ y R⁸ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo saturado de 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

55 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

60 arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; estando cada uno de dichos fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil

C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₆)amino; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; aril-alquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

5 Het representa un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático de 8 a 17 miembros bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un
10 sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄, amino o mono o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

15 Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático de 8 a 17 miembros bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando opcionalmente sustituido dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi o tricíclico con al menos un
20 sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ en los que el alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; nitro; amino; mono o di(alquil C₁₋₆)amino; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; aril-alquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

30 p representa 1 ó 2;

un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

35 3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que X representa NH.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A representa N.

40 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la línea de puntos no representa un enlace.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y representa -NR^xC(=O)-; -NR^xC(=O)-Z-, -NR^xC(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-O-C(=O)-.

45 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que Y representa -NR^x-C(=O)- o -NR^x-C(=O)-Z-.

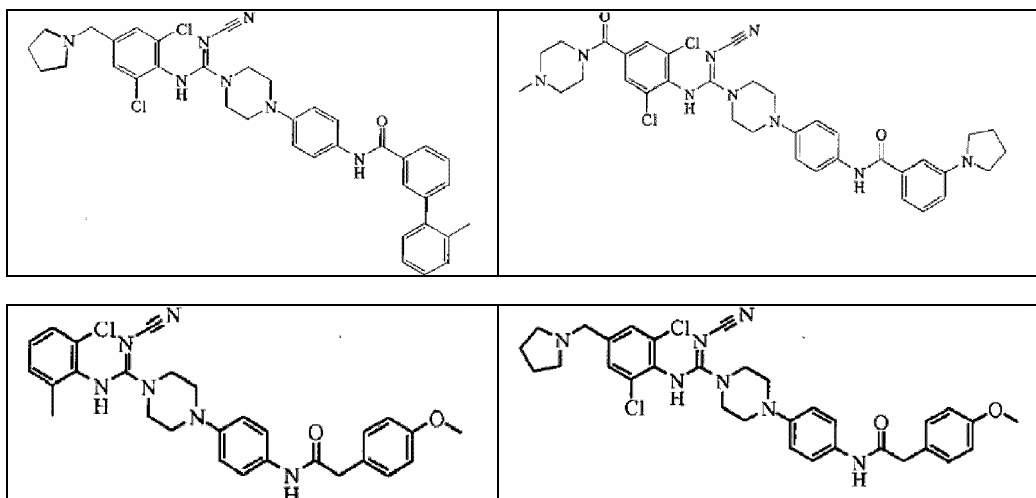
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R² y R³ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆.

50 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁴ representa hidrógeno; carboxilo; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; Het-C(=O)- o Het-alquilo C₁₋₄.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ representa arilo¹ o Het¹.

55 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa NH u O; R² representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; R³ representa hidrógeno, halo o alquilo C₁₋₆; R⁴ representa hidrógeno; carboxilo; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; Het-C(=O)- o Het-alquilo C₁₋₄; A representa N; Y representa -NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z-, -NR^x-C(=O)-Z-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z-OC(=O)-; Z representa alcanodiilo C₁₋₆; R¹ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₁₂; arilo¹ o Het¹; R^x representa hidrógeno; R^y representa hidrógeno; R⁹ representa hidrógeno; R⁴ está situado en la posición para.

60 12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de



un N-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos.

5 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso como medicamento.

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hígado graso, enfermedad de hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica o diabetes.

10

15. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15

16. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT1.

20

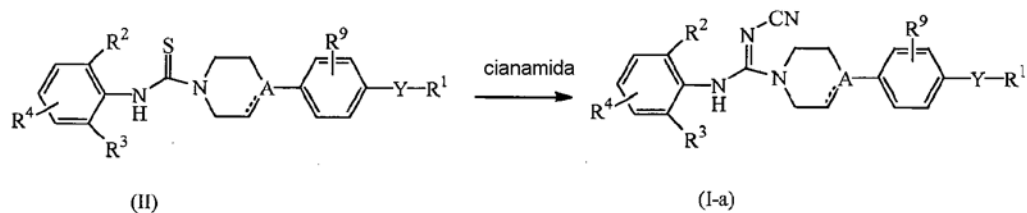
17. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hígado graso, enfermedad de hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica o diabetes.

18. Uso según la reivindicación 17, para el tratamiento de diabetes tipo II.

25

19. Procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por

a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con cianamida en presencia de un disolvente adecuado,

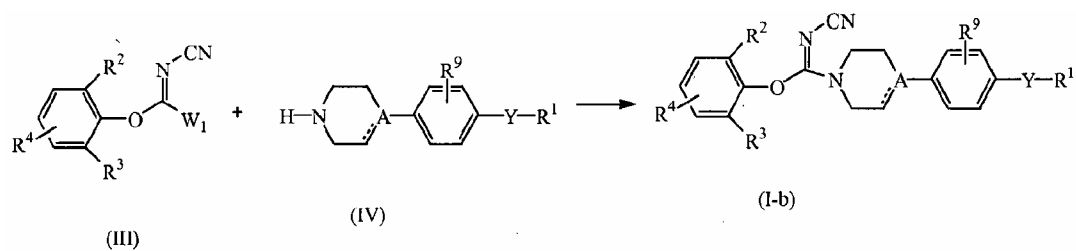


30

con las variables tal como se definen en la reivindicación 1;

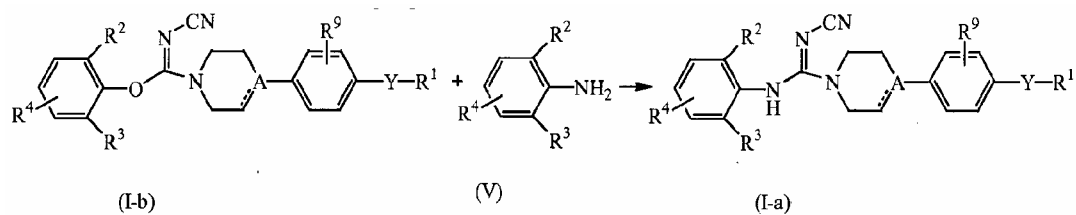
b) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (III) en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, con un producto intermedio de fórmula (IV) en presencia de un disolvente adecuado,

35



con las variables tal como se definen en la reivindicación 1;

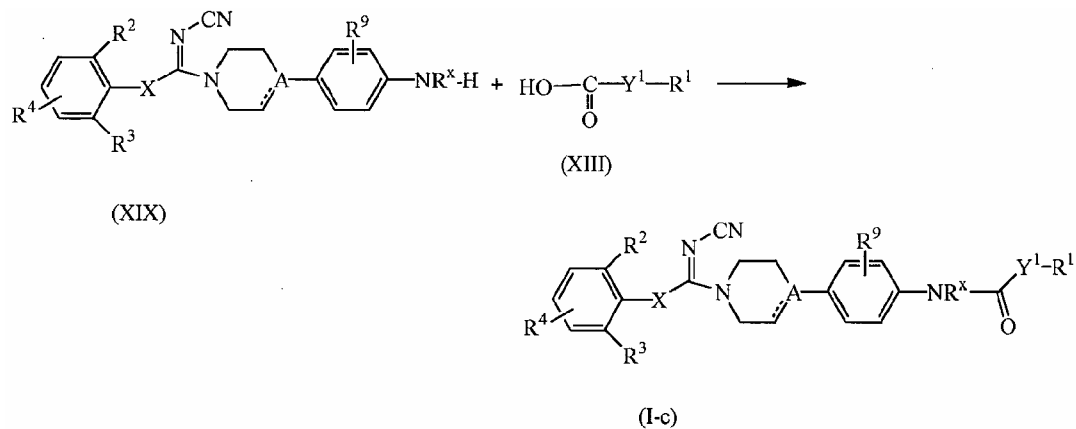
- 5 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-b) con un producto intermedio de fórmula (V) en presencia de un agente reductor adecuado y un disolvente adecuado,



- 10 con las variables tal como se definen en la reivindicación 1;

d) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIX) con un producto intermedio de fórmula (XIII) en presencia de un agente de deshidratación (acoplamiento) adecuado en presencia de un disolvente adecuado y opcionalmente en presencia de una base adecuada,

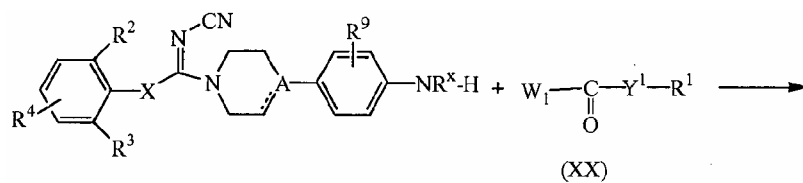
15



con las variables tal como se definen en la reivindicación 1 y representando Y¹ la parte restante del grupo de unión Y que incluye un enlace directo;

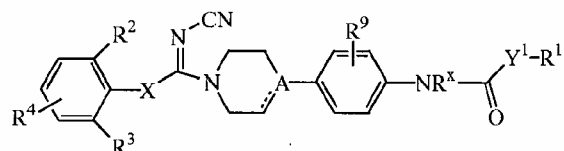
20

e) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XIX) con un producto intermedio de fórmula (XX) en la que W₁ representa un grupo saliente adecuado, en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado,



(XIX)

(XX)

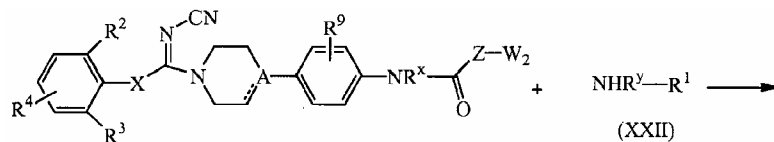


(I-c)

con las variables tal como se definen en la reivindicación 1 y representando Y¹ la parte restante del grupo de unión Y que incluye un enlace directo;

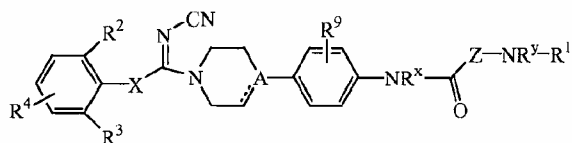
5

f) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXI) en la que W₂ representa un grupo saliente adecuado, con un producto intermedio de fórmula (XXII) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado,



(XXI)

(XXII)



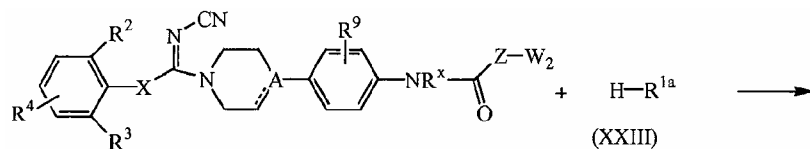
(I-d)

10

con las variables tal como se definen en la reivindicación 1;

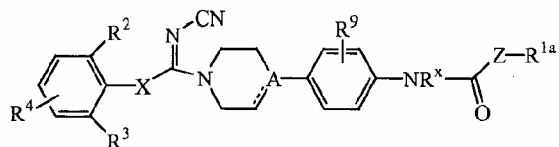
g) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (XXI) con un producto intermedio de fórmula (XXIII) en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado,

15



(XXI)

(XXIII)

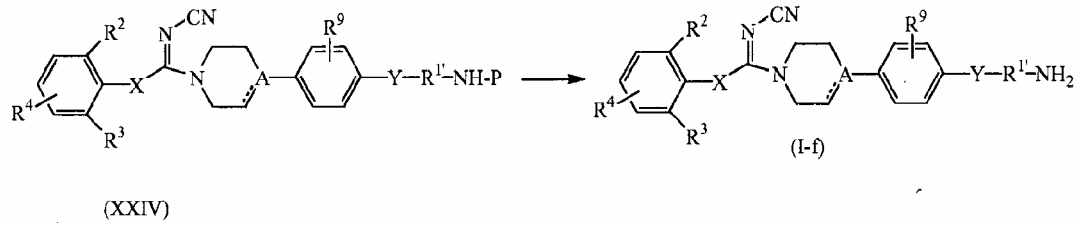


(I-e)

con las variables tal como se definen en la reivindicación 1 y representando R¹ un heterociclo saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros monocíclico opcionalmente sustituido unido con un átomo de nitrógeno a Z, estando dicho R¹ representado por R^{1a};

20

h) desproteger un producto intermedio de fórmula (XXIV) en la que P representa un grupo protector adecuado, en presencia de un ácido adecuado y un disolvente adecuado,



con las variables tal como se definen en la reivindicación 1 y estando R^1 sustituido con NH_2 , estando dicho R^1 representado por R^1-NH_2 ;

5 o, si se desea, convertir compuestos de fórmula (I) entre sí siguiendo transformaciones conocidas en la técnica, y además, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I), en una sal de adición de ácido terapéuticamente activa no tóxica mediante tratamiento con un ácido, o en una sal de adición de base terapéuticamente activa no tóxica mediante tratamiento con una base, o a la inversa, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre mediante tratamiento con álcali, o convertir la sal de adición de base en el ácido libre mediante tratamiento con ácido; o, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas, aminas cuaternarias, solvatos o formas de N-óxido de los mismos.

15 20. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma.

21. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma para su uso como medicamento.

20 22. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un agonista del receptor activador del proliferador de peroxisoma, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de diabetes u obesidad.