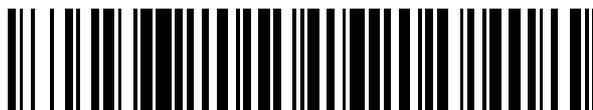


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 152**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2008 E 08760561 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2152271**

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

30 Prioridad:

08.06.2007 EP 07109865

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

02.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BONGARTZ, JEAN-PIERRE, ANDRÉ, MARC;
MEERPOEL, LIEVEN;
BOECKX, GUSTAAF, MARIA;
VAN LOMMEN, GUY, ROSALIA, EUGEN;
BUYCK, CHRISTOPHE, FRANCIS, ROBERT,
NESTOR;
OBRECHT, DANIEL;
ERMERT, PHILIPP y
LUTHER, ANATOL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 558 152 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

Campo de la invención

5 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 sociedad, 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 DGAT1.

Antecedentes de la invención

15 Los triglicéridos representan la forma principal de energía almacenada en los eucariotas. Trastornos o desequilibrios en el metabolismo de los triglicéridos están implicados en la patogénesis y el riesgo incrementado de la obesidad, síndrome de resistencia a la insulina y la diabetes de tipo II, enfermedad del hígado graso no alcohólico y la enfermedad cardíaca 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 del cáncer (véase, Bast, et al. *Cancer Medicine*, 5ª Ed., (2000) B.C. Decker, Hamilton, Ontario, CA).

20 Un enzima clave en la síntesis de triglicéridos es acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa o DGAT. DGAT es una enzima microsomal que se expresa ampliamente en los tejidos de mamíferos y que cataliza la unión de 1,2-diacilglicerol (DAG) y acil CoA grasa para formar triglicéridos (TG) en el retículo endoplásmico (revisado en Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10: 188 y Farese, et al, *Curr. Opin. Lipidol.* (2000) 11:229). Originalmente se pensó que DGAT controlaba de forma exclusiva la catálisis de la etapa final de acilación de diacilglicerol a triglicéridos en las dos vías principales para la síntesis de triglicéridos, las vías de glicerol fosfato y monoacilglicerol. Debido a que los triglicéridos se consideran esenciales para la supervivencia, y se cree que su síntesis se produce a través de un único mecanismo, la inhibición de la síntesis de triglicéridos a través de la inhibición de la actividad de DGAT ha estado en gran parte sin explorar.

30 Los genes que codifican DGAT1 de ratón y los homólogos humanos relacionados ARGP1 (DGAT1 humana) y ARGP2 (ACAT2 humana) ya se han clonado y caracterizado (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 utilizado para crear ratones inactivados para DGAT para elucidar mejor la función del gen DGAT. Inesperadamente, los ratones que no pueden expresar una enzima DGAT1 funcional (ratones *Dgat1* *-/-*) son viables y todavía son capaces de sintetizar triglicéridos, lo que indica que múltiples mecanismos catalíticos contribuyen en 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). Estudios de inactivación de genes en ratones han revelado que DGAT2 juega un papel fundamental en la síntesis de triglicéridos de mamíferos y es necesaria para la supervivencia. Ratones deficientes en DGAT2 son lipopénicos y mueren poco después del nacimiento, al parecer de profundas reducciones en sustratos para el metabolismo energético y de alteración de la función barrera de la permeabilidad en la piel. (Farese, et al., *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 11767).

40 De manera significativa, ratones *Dgat1* *-/-* son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y se mantienen delgados. Incluso cuando se alimentan con una dieta con alto contenido en grasas (21% de grasa) los ratones *Dgat1* *-/-* mantienen pesos equiparables a los de ratones alimentados con una dieta regular (4% de grasa) y tienen niveles más bajos de triglicéridos totales en el cuerpo. La resistencia a la obesidad en ratones *Dgat1* *-/-* no se debe a una ingesta disminuida de calorías, sino al resultado de un gasto incrementado de energía y a la resistencia disminuida 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, ratones *Dgat1* *-/-* tienen tasas reducidas de absorción de triglicéridos (Buhman, et al, *J. Biol. Chem.* (2002) 277:25474). Además de un metabolismo mejorado de los triglicéridos, ratones *Dgat1* *-/-* también un metabolismo mejorado de la glucosa, con niveles de glucosa e insulina inferiores después de una carga de glucosa, en comparación con ratones de tipo salvaje (Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10:188).

El hallazgo de que múltiples enzimas contribuyen a catalizar 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 efectos secundarios adversos mínimos. Compuestos que inhiben la conversión de diacilglicerol en triglicéridos, por ejemplo inhibiendo específicamente la actividad de DGAT1, encontrarán uso en la reducción de las concentraciones corporales y la absorción de triglicéridos para contrarrestar terapéuticamente los efectos patógenos causados por el metabolismo anormal de triglicéridos en la obesidad, el síndrome de resistencia a la insulina y diabetes manifiesta de tipo II, insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis, y como consecuencia de la terapia del cáncer.

Debido a la creciente prevalencia de la obesidad, de la diabetes tipo II, enfermedades del corazón y cáncer en las sociedades de todo el mundo, existe una necesidad urgente de desarrollar nuevas terapias para tratar y prevenir eficazmente estas enfermedades. Por lo tanto, existe interés en el desarrollo de compuestos que de manera potente y específica puedan inhibir la actividad catalítica de DGAT, en particular, DGAT1.

Los autores de la invención han encontrado ahora, inesperadamente, que los compuestos de la presente invención exhiben actividad inhibidora de DGAT, en particular actividad inhibidora de DGAT1 y que pueden, por lo tanto, ser utilizados para prevenir o tratar una enfermedad asociada con o mediada por DGAT tal como, por ejemplo, la obesidad, la diabetes de tipo II, enfermedades del corazón 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.

Los autores de la invención han encontrado también, inesperadamente, que los inhibidores de DGAT se pueden utilizar para elevar los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y, por lo tanto, inhibidores de DGAT, en particular inhibidores de DGAT1, también se pueden utilizar para prevenir o tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una hormona de la saciedad, en particular, GLP-1. El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona intestinal que generalmente estimula 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 ácidos. GLP-1 es secretado por las células L del intestino delgado y grueso después de la ingestión de grasas y proteínas. GLP-1 ha sido sugerido, entre otras indicaciones, como un posible agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina de tipo 2, así como los trastornos metabólicos relacionados tales como la obesidad.

Así, mediante el presente hallazgo, una enfermedad que puede beneficiarse de los elevados niveles de GLP-1 puede ser tratada con moléculas pequeñas (en comparación con grandes moléculas tales como proteínas o compuestos similares a proteínas, p. ej., análogos de GLP-1).

Antecedentes de la técnica anterior

El documento WO 2006/034441 describe derivados heterocíclicos y su uso como inhibidores de la 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.

Los documentos WO 2006/004200 y JP2007131584 se refieren a derivados de urea y aminoácidos que tienen actividad inhibidora de DGAT.

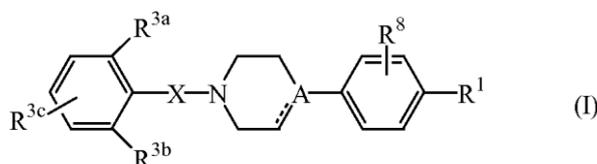
El documento WO 2004/047755 se refiere a heterociclos que contienen nitrógeno bicíclicos condensados que tienen actividad inhibidora de DGAT.

El documento WO2005/072740 se refiere a una acción anoréxica 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;

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

5 X representa $-NR^X-C(=O)-$; $-Z-C(=O)-$; $-Z-NR^X-C(=O)-$;

Z representa alcano C_{1-6} -diilo;

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

10 R^1 representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado entre hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C_{1-4} -carbonilo o aril- $C(=O)-$; hidroxil-alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con arilo o aril- $C(=O)-$; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, en donde alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; amino; mono- o di-(alquil C_{1-6})amino; R^5R^4N -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; ariloxi; 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-;

tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo;

25 R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} ; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; en donde alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono-o di-(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; $R^5R^4N-C(=O)-$; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo; ariloxi; aril-alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O-;

30 R^4 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C_{1-4} ; R^7R^6N -alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} ; Het; arilo; $R^7R^6N-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ;

R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

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

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

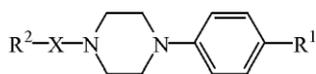
R^8 representa hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo;

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

45 Het representa un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, no aromático o aromático, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo de 8 a 17 miembros, bicíclico o tricíclico, no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;

p representa 1 ó 2;

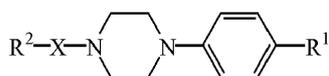
con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos



X	R ¹	R ²

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

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) según se describe arriba, con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos

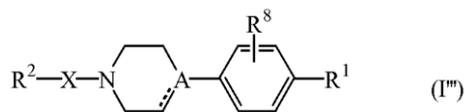


5

X	R ¹	R ²	Sal

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 mediada 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, en donde el compuesto de fórmula (I^{'''}) es un compuesto de fórmula

10



15

incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde

A representa CH o N;

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

X representa -NR^X-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^X-C(=O)-; -S(=O)p-; -C(=S)-; -NR^X-C(=S)-; -Z-NR^X-C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-;

20

Z representa un radical bivalente seleccionado de alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo; en donde cada uno de dicho alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en donde dos átomos de hidrógeno fijados al mismo átomo de carbono en alcanodiilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente reemplazado mediante alcano C_{1-C6}-diilo;

- R^X representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^1 representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado entre hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-4} -carbonilo o aril- $C(=O)-$; hidroxil-alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con arilo o aril- $C(=O)-$; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} -carbonilo, en donde alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C_{1-4})-aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; amino; mono- o di-(alquilo C_{1-6})amino; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo $C_{3-6}-NR^X-$; aril- NR^X- ; Het- NR^X- ; cicloalquilo C_{3-6} -alquilo $C_{1-4}-NR^X-$; aril-alquilo $C_{1-4}-NR^X-$; Het-alquilo $C_{1-4}-NR^X-$; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo $C_{3-6}-C(=O)-$; arilo; arilo; 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;
- R^2 representa R^3 ;
- R^3 representa cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o heterociclo aromático con 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro, cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxil; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} -carbonilo, en donde alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilo C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C_{1-4})amino; alquilo C_{1-4} -carbonilamino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; $R^5R^4NC(=O)-$; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo $C_{3-6}-C(=O)-$; arilo; arilo; 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^4 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C_{1-4} ; R^7R^6N -alquilo C_{1-4} ; alquilo C_{1-4} ; Het; arilo; $R^7R^6N-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ;
- R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R^6 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} alquilo C_{1-4} -carbonilo;
- R^7 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- R^6 y R^7 pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico saturado, de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener, además, uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, $S(=O)_p$ o N; y heterociclo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} ;
- R^8 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 uno de los sustituyentes independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , amino o mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} -carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquilo C_{1-4})aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;
- Het representa un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, no aromático o aromático, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo de 8 a 17 miembros, bicíclico o tricíclico, no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , amino o mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} -oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquilo C_{1-4})aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;
- p representa 1 ó 2;
- un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o (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.

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 mediada 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.

Tal como se utiliza aquí antes en esta memoria o en lo sucesivo, alquilo C₀₋₃ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 0 (entonces representa un enlace directo) a 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metil-etilo; alquilo C₁₋₂ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen 1 ó 2 átomos de carbono tales como metilo, etilo; alquilo C₁₋₄ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₅ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, 2-metilbutilo y similares; alquilo C₁₋₆ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y para alquilo C₁₋₅ y hexilo, 2-metilpentilo y similares; alcanoc₁₋₆-diilo define radicales hidrocarbonados bivalentes, lineales o ramificados, saturados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tal 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 C₂₋₆ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 3-metilbutenilo y similares; alqueno C₂₋₆-diilo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tales como 1,2-etenodiilo, 1,3-propenediilo, 1,4-butenodiilo, 1,5-pentenediilo y similares; alquino C₂₋₆-diilo como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace tales 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 utiliza antes en esta memoria o en lo sucesivo, polihalo-alquilo C₁₋₆ como un 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 flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo, 1,1-difluoro-2,2,2-trifluoro-etilo y similares. En caso de que más de un átomo de halógeno estén unidos a un grupo alquilo C₁₋₆ dentro de la definición de polihalo-alquilo C₁₋₆, que pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se utiliza antes en esta memoria, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando está unido a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando está unido a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos están unidos a un átomo de azufre. Oxo significa = O.

El radical R¹ tal como se define antes en esta memoria puede ser un heterociclo monocíclico de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos 2 heteroátomos, un heterociclo monocíclico de 6 miembros, aromático, opcionalmente sustituido, o un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros.

Un heterociclo monocíclico de 5 miembros tal como se define arriba en esta memoria o en lo sucesivo puede ser un heterociclo monocíclico de 5 miembros no aromático (totalmente saturado o parcialmente saturado) o aromático que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular 2 ó 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos monocíclicos de 5 miembros no sustituidos comprenden, pero no se limitan a, heterociclos monocíclicos de miembros, no aromáticos (totalmente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos de 5 miembros tales como, por ejemplo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo y similares. Sustituyentes opcionales de los heterociclos anteriores son hidroxilo; oxo; carbonilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆, puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino;

R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^X-; aril-NR^X-; Het-NR^X-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄alkyl-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; ariloxi; 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.

Un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros tal como se define arriba en esta memoria o en lo sucesivo contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2 ó 3 heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos monocíclicos aromáticos de 6-miembros comprenden, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo y similares.

5 Sustituyentes opcionales de los heterociclos anteriores son hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-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; ariloxi; 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-

15 Un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros según se define arriba en esta memoria o en lo sucesivo puede ser un heterociclo de 5 miembros no aromático (totalmente saturado o parcialmente saturado) o aromático que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular 2 ó 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre O, S, S(=O)_p o N, en particular, O, S o N, más en particular, O o N, condensado con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros no aromático (totalmente saturado o parcialmente saturado) o aromático que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2 ó 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos bicíclicos no sustituidos comprenden, pero no se limitan a heterociclos bicíclicos de 8 ó 9 miembros no aromáticos (totalmente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos tales como, por ejemplo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolo-pirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo, isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo y similares. Sustituyentes opcionales de los heterociclos anteriores son hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxilalquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-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; ariloxi; 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-

45 El radical Het tal como se define arriba en esta memoria puede ser un heterociclo monocíclico, no aromático o aromático, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo bi- o tri-cíclico, no aromático o aromático, de 8 a 17 miembros, que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos monocíclicos no sustituidos comprenden, pero no se limitan a heterociclos monocíclicos no aromáticos (totalmente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos, de 4, 5, 6 ó 7 miembros tales como, por ejemplo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropirazinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo y similares. Ejemplos de heterociclos bicíclicos o tricíclicos no sustituidos comprenden, pero no se limitan a heterociclos bicíclicos o tricíclicos no aromáticos (totalmente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos, de 8 a de 17 miembros tales como, por ejemplo, decahidroquinolinilo, octahidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinolizino, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopiranilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo,

5 furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo; isoxazolotriazinilo, isotiazolotriacinilo, pirazolotriacinilo, oxazolotriazinilo, 10 tiazolotriacinilo, imidazolotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares. Sustituyentes opcionales de los heterociclos anteriores son hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆]; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquilC₁₋₆-oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono-o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; 15 amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄.

Ejemplos de un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N en la definición de R³ son piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente (p. ej., arilo, Het), cada una de las definiciones es independiente.

20 El término Het o R¹ pretende incluir todas las formas isoméricas posibles de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

Los carbociclos o heterociclos cubiertos por los términos arilo, Het, R¹ o R³ pueden estar fijados al resto de la molécula de fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo según sea apropiado, si no se especifica lo contrario. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, éste puede ser 1-imidazolilo, 2- 25 imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o cuando el carbociclo es naftalenilo, éste puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y similares.

Líneas trazadas desde los sustituyentes en los sistemas de anillo indican que el enlace puede estar fijado a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

Cuando X se define, por ejemplo, como -NR^X-C(=O)-, esto significa que el nitrógeno de NR^X está enlazado al

30 sustituyente R² y el átomo de carbono de C(=O) está enlazado al nitrógeno del anillo . Así, la parte izquierda del radical bivalente en la definición de X está enlazada al sustituyente R² y la parte derecha del radical

bivalente en la definición de X está enlazada al resto del anillo .

35 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Formas de este tipo, aunque no explícitamente indicadas en la fórmula anterior, están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se utilicen antes en esta memoria o en lo sucesivo que los sustituyentes pueden seleccionarse, cada uno independientemente, de una lista de numerosas definiciones tales como, por ejemplo, para R⁴ y R⁵, se pretende que sean químicamente posibles todas las combinaciones posibles.

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

45 Las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó antes en esta memoria o en lo sucesivo debe entenderse que comprenden las formas de sal por adición de ácidos terapéuticamente activas y no tóxicas que son

capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Estos últimos se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados, p. ej. clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 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 ácidos similares. A la inversa, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal por adición de metales o aminas no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las sales farmacéuticamente aceptables, tal como se mencionó antes en esta memoria o en lo sucesivo se entiende que también comprenden las formas de sales por adición de metales o de aminas no tóxicas, terapéuticamente activas (formas de sales por adición de bases) que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Formas apropiadas de sales por adición de bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., aminas primarias, secundarias y terciarias alifáticas y aromáticas 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 se puede convertir mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar por 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, haluro de arilo, haluro de alquil C₁₋₆-carbonilo, haluro de arilcarbonilo o haluro de aril C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido, p. ej., yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden utilizarse otros reaccionantes con buenos grupos lábiles 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. Iones conjugados, farmacéuticamente aceptables, incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. El ion conjugado de elección puede introducirse utilizando resinas de intercambio de iones.

El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de disolventes que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I), así como sales de los mismos. Ejemplos de formas de este tipo son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos están destinadas a comprender los compuestos de fórmula (I), en donde uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan en 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 pueden existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se utiliza antes en esta memoria o en lo sucesivo define todas las formas estereoisoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I), y sus *N*-óxidos, sales o solvatos. Salvo que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros 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, asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y más preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z).

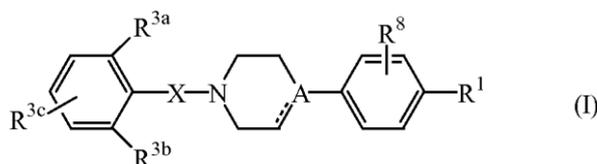
En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Compuestos que incluyen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (del alemán "entgegen") o Z (del alemán "zusammen") en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son bien conocidos para una persona experta en la técnica. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están destinadas, evidentemente, a quedar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

5 Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor *R* o *S* (basado en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica utilizando descriptores relativos [*R**,*R**] o [*R**,*S**], en donde la primera *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 de número más bajo en la molécula tiene una configuración *S* y el segundo centro es *R*, el descriptor estereo se especificaría como *S*-[*R**, *S**]. Si se utilizan "α" y "β": la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, se encuentra siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillo. La posición del sustituyente de prioridad máxima en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos con relación a la posición del sustituyente de prioridad máxima 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.

15 Los compuestos de (I) se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse unas de otras siguiendo procesos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

25 Siempre que se utilice en esta memoria en lo sucesivo, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o cualquier subgrupo de los mismos, pretende incluir también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus formas estereoquímicamente isoméricas y sus solvatos. De especial interés son aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

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



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

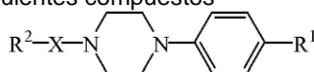
35 X representa -NR^X-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^X-C(=O)-;

Z representa un radical alcano C₁-C₆-diilo;

R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 ó 6 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado entre hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxi-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; 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; cicloalquil C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

50 tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo;

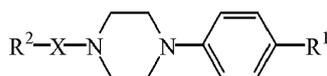
- R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} ; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; en donde alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; $R^5R^4N-C(=O)-$; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo; ariloxi; aril-alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O-;
- 5 R^4 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C_{1-4} ; R^7R^6N -alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} ; Het; arilo; $R^7R^6N-C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ;
- R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 10 R^6 representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} alquil C_{1-4} -carbonilo;
- R^7 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
- R^6 y R^7 pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico saturado, de 5, 6 ó 7 miembros, que puede contener, además, uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, $S(=O)_p$ o N; y heterociclo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} ;
- 15 R^8 representa hidrógeno;
- arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada uno de los sustituyentes independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;
- 20 Het representa un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, no aromático o aromático, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo de 8 a 17 miembros, bicíclico o tricíclico, no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , amino o mono- o di-(alquil C_{1-4})amino; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;
- 30 p representa 1 ó 2;
- con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos



X	R^1	R^2
		
		
		

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

- 35 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en la realización anterior, con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos



X	R ¹	R ²	Sal

Una segunda forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado antes en esta memoria como realización en la que X representa -NR^X-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^X-C(=O)-; más en particular, X representa -NR^X-C(=O)- o -Z-C(=O)-.

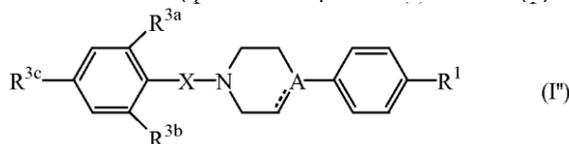
Una tercera forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado antes en esta memoria como forma de realización en la que A representa N.

Una cuarta forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado antes en esta memoria como forma de realización en la que A representa CH, en particular, en la que A representa CH y la línea de puntos no representa un enlace.

Una quinta forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se menciona aquí antes como forma de realización en la que R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular, pirazolilo, triazolilo u oxadiazolilo; un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, en particular, pirimidinilo; o un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros, en particular imidazopirazolilo o imidazotiazolilo; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido, preferiblemente con uno o dos sustituyentes. Sustituyentes particulares de dichos heterociclos incluyen oxo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; hidroxi-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; amino; mono-o di-(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-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-; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; arilo; ariloxi; 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; más en particular, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; hidroxi-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo; mono-o di-(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^X-; Het-NR^X-; aril-alquil C₁₋₄-NR^X-; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; arilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄ o Het.

Una sexta forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado antes en esta memoria como forma de realización, en donde tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo; y en donde R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono-o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-.

Una séptima forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado antes en esta memoria como forma de realización, en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I')



5 en donde tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo;
y en donde R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo, polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono-o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-

10

Una octava forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado antes en esta memoria como forma de realización, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I'') y en donde tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo, más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan cloro.

15

Una novena forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se ha mencionado antes en esta memoria como forma de realización, en donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''') y en donde R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, carboxilo; halo; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquiltio C₁₋₆; alquil C₁₋₄-carbonilamino; R⁵R⁴NC(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; Het-C(=O)- o Het-alquilo C₁₋₄; o R^{3c} representa hidrógeno.

20

Una décima forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona antes en esta memoria como forma de realización, en la que p representa 2.

Una undécima forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona antes en esta memoria como forma de realización, en la que Z representa alcano C₁₋₆-diilo, en particular, CH₂ o CH₂-CH₂.

25

Una duodécima forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona antes en esta memoria como forma de realización, en la que R^x representa hidrógeno.

30

Una decimotercera forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona antes en esta memoria como forma de realización, en la que R⁸ representa hidrógeno.

Una decimocuarta forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona antes en esta memoria como forma de realización, en la que R⁸ representa halo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo; en particular, R⁸ representa halo o alquilo C₁₋₄.

35

Una decimoquinta forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o, cuando sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona antes en esta memoria como forma de realización, en la que se aplican una o más, preferiblemente todas las siguientes restricciones:

40

- a) X representa -NR^x-C(=O)-; o -Z-C(=O)-;
 - b) el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I''), en particular un compuesto de fórmula (I''), en donde R^{3a} y R^{3b} representan cloro; y en donde R^{3c} representa hidrógeno;
 - c) A representa N;
 - d) A representa CH;
 - e) la línea de puntos no representa un enlace;
 - f) Z representa alcano C₁₋₆-diilo;
- 45

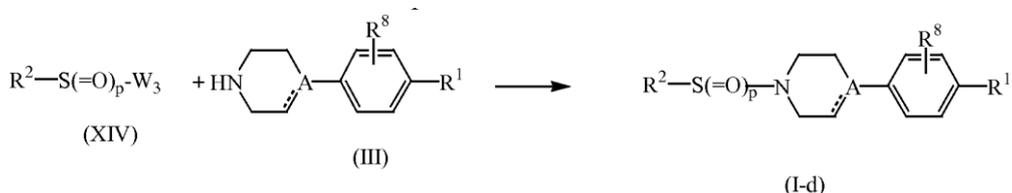
- 5 g) R^1 representa un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular pirazolilo o triazolilo; un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, o un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros; estando cada uno de dichos heterociclos opcionalmente sustituidos, en particular sustituidos con oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo; cicloalquil C_{3-6} -NR^X-; Het-NR^X-; aril-alquil C_{1-4} -NR^X-; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ;
- h) R^X representa hidrógeno.

10 Una decimoséptima forma de realización de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos tal como se menciona antes en esta memoria como forma de realización, en la que se aplican una o más, preferiblemente todas las siguientes restricciones:

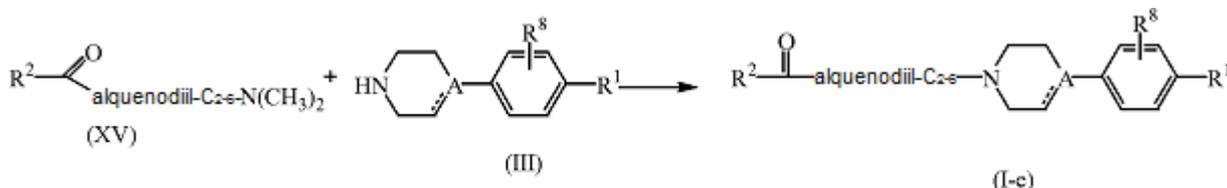
- a) A representa CH o N;
- b) la línea de puntos no representa un enlace en el caso de que A represente un átomo de carbono;
- c) X representa -NR^X-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^X-C(=O)-;
- 15 d) Z representa alcano C_{1-6} -diilo;
- e) R^X representa hidrógeno;
- f) R^1 representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos tales como, por ejemplo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, imidazopirazolilo o imidazotienilo, pueden estar opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente, en particular uno o dos sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionados de oxo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} -carbonilo; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo; mono-o di-(alquil C_{1-6})amino; R⁵R⁴N-alquilo C_{1-6} ; Het-NR^X-; aril- alquil C_{1-4} -NR^X-; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4} ; Het;
- 20 g) R⁴ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- h) R⁵ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- i) R⁸ representa hidrógeno;
- j) arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular un sustituyente, estando dicho sustituyente seleccionado de halo; alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ;
- 25 k) Het representa un heterociclo monocíclico no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)P o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-6} -carbonilo.
- 30

Compuestos preferidos de fórmula (I) se seleccionan de

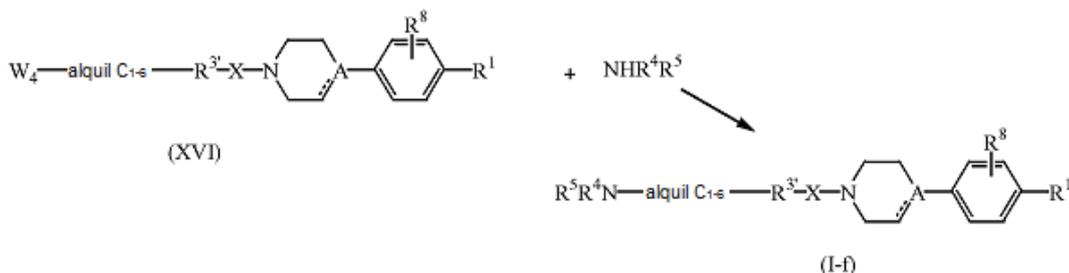
5 Compuestos de fórmula (I), en donde X representa $-S(=O)_p-$, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-d), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIV), en donde W_3 representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., cloro y similares, con un compuesto intermedio de fórmula (III) 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, diclorometano.



10 Compuestos de fórmula (I), en donde X representa $-C(=O)$ -alquenodiilo C_{2-6} , estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-e), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XV) con un compuesto intermedio de fórmula (III) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol.



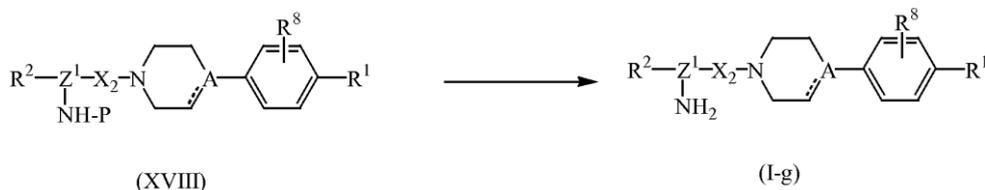
15 Los compuestos de fórmula (I), en donde R^2 representa R^3 , estando sustituido dicho R^3 con R^5R^4 -alquilo C_{1-6} , estando representado dicho R^2 por $-R^3$ -alquil C_{1-6} - NR^4R^5 y estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-f), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XVI), en donde W_4 representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, $CH_3-S(=O)_2-O-$, con NHR^4R^5 en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo. Los compuestos intermedios de fórmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar los correspondientes derivados OH con $CH_3-S(=O)_2-Cl$ en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.



20 Compuestos de fórmula (I), en donde el sustituyente R^1 está sustituido con amino, se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente en el que la función amino está protegida por un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, un grupo butiloxicarbonilo terciario, en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano. Dichos compuestos protegidos se pueden preparar de acuerdo con el protocolo de síntesis descrito antes en esta memoria.

25 Compuestos de fórmula (I), en donde X contiene Z, estando dicho Z sustituido con amino, estando representado dicho X por $Z^1(NH_2)-X_2$, en donde X_2 representa el resto del enlazador X, y estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-g), se pueden preparar desprotegiendo un compuesto intermedio de fórmula (XVIII), en donde P representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, terc.-butoxicarbonilo, con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano.

30



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse, además, convirtiendo compuestos de fórmula (I) entre sí de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procesos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido benencarboperoxoico o ácido benencarboperoxoico sustituido con halo, p. ej., ácido 3-clorobenencarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidro-peróxido de terc.-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de disolventes de este tipo.
- 10
- 15 Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ o R² está no sustituido, se pueden convertir en un compuesto, en donde R¹ o R² contienen un sustituyente alquil C₁₋₄-S(=O)_p-, por reacción con alquil C₁₋₄-S(=O)_p-W₅, en donde W₅ representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., 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.
- 20 Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ o R² 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.
- 25 Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente CH₂-OH, mediante reacción con un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, LiBH, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano.
- 30 Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, también se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ o R² no está sustituido, mediante reacción con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico y similares.
- Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ o R² 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, p. ej., metanol.
- 35 Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ o R² 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.
- 40 Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente carboxilo, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I), en donde R¹ o R² contiene un sustituyente Het-C(=O)-, en donde Het representa un heterociclo monocíclico saturado, opcionalmente sustituido, que contiene al menos un átomo de N, estando enlazado dicho heterociclo a través del átomo de N al C(=O), mediante reacción con dicho heterociclo en presencia de un agente deshidratante (de acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monohidrocloruro de *N*'-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), dicitlohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolío (HBTU), hexafluorofosfato(1-)-3-
- 45

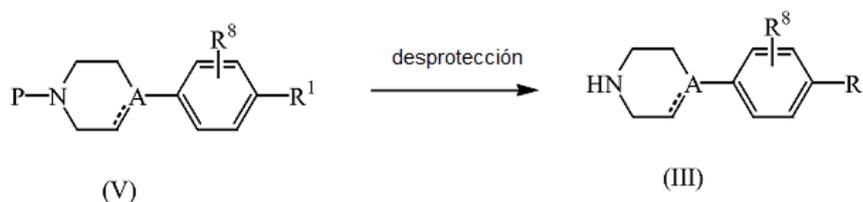
óxido de 1-[bis(dimetil-amino)metileno]-5-cloro-1*H*-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametilsouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinado con hidroxibenzotriazol o cloro-hidroxibenzotriazol, en presencia de un disolvente adecuado tal como, 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*-dietil-etanamina. Esta reacción también se puede realizar como una reacción de síntesis rápida utilizando para ello los reactivos adecuados conocidos para la síntesis rápida tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC) o carbonildiimidazol (CDI), enlazado a un soporte apropiado, p. ej., poliestireno. También para la purificación de la mezcla de reacción, se pueden utilizar reactivos de síntesis rápida apropiados tales como, por ejemplo, polímero de 1-etnil-4-(isocianatometil)-benceno con etnilbenceno.

Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Formas estereoquímicamente isómeras puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios pueden obtenerse mediante la aplicación de procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej., distribución en contracorriente, cromatografía líquida quiral y métodos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes adecuados de resolución tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos; luego separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, p. ej., cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. Formas estereoquímicamente isoméricas puras pueden obtenerse también a partir de las formas estereoquímicamente isómeras puras de los compuestos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervienen tengan lugar de manera estereoespecífica.

Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y compuestos intermedios implica cromatografía líquida o cromatografía SCF (siglas inglesas de Fluida Súper-Crítica), en particular, utilizando una fase estacionaria quiral.

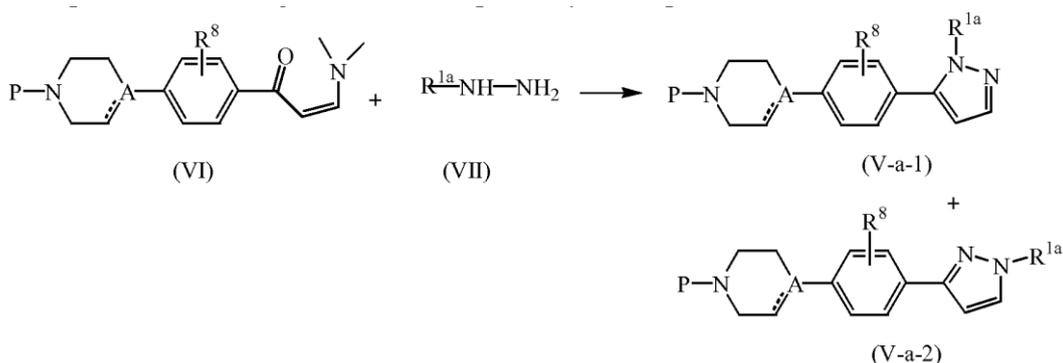
Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procesos conocidos en la técnica.

Compuestos intermedios de fórmula (III) se pueden preparar desprotegiendo un compuesto intermedio de fórmula (V), en donde P representa un grupo protector adecuado tal como, p. ej., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-}$ o $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$.

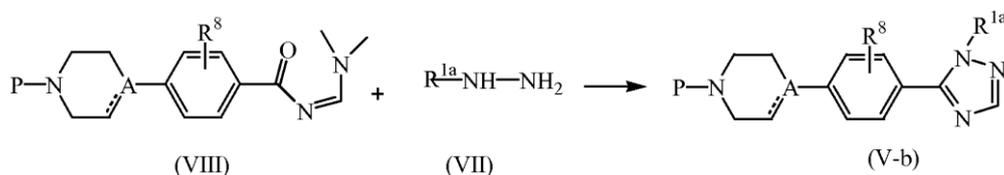


En la reacción anterior, cuando P representa, por ejemplo, bencilo, condiciones de desprotección adecuadas son desprotección en presencia de H_2 , un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o $\text{Pd}(\text{OH})_2$, un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o un alcohol, p. ej., metanol. Cuando P representa, por ejemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{C-O-C(=O)-}$, condiciones de desprotección adecuadas son desprotección en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, HCl o ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano o un alcohol, p. ej., propanol. Cuando P representa, por ejemplo, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-C(=O)-}$, condiciones de desprotección apropiadas son desprotección en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, HBr, en presencia de Na_2SO_3 , o desprotección en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, KOH, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, agua, etilenglicol o un alcohol, p. ej., propanol.

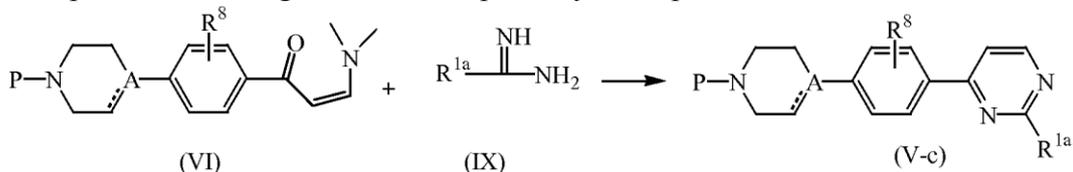
Compuestos intermedios de fórmula (V), en donde R^1 representa pirazolilo opcionalmente sustituido, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (V-a), en donde R^{1a} representa el sustituyente opcional, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol, y opcionalmente en presencia de sodio.



5 Compuestos intermedios de fórmula (V), en donde R¹ representa triazolilo opcionalmente sustituido, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (V-b), en donde R^{1a} representa el sustituyente opcional, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VIII) con un compuesto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, sodio, o en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, ácido acético.



10 Compuestos intermedios de fórmula (V), en donde R¹ representa pirimidinilo opcionalmente sustituido, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (V-c), en donde R^{1a} representa el sustituyente opcional, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol, y opcionalmente en presencia de sodio.

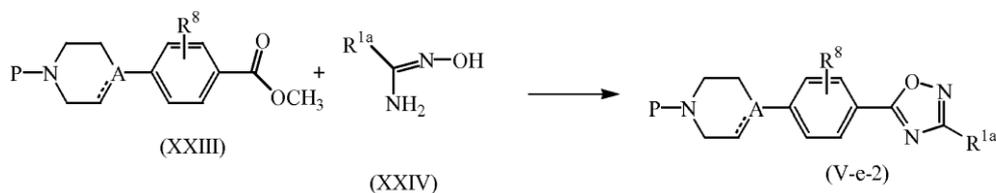


15 Compuestos intermedios de fórmula (V), en donde R¹ representa imidazopirazolilo opcionalmente sustituido, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (V-d) en donde R^{1a} representa el sustituyente opcional, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (X) con un compuesto intermedio de fórmula (XI) en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, una base adecuada tal como, por ejemplo, DIPEA, y un agente deshidratante (de acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monohidrocloreto de *N*'-(etilcarbonimidilo)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), dicitlohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolilo (HBTU), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetil-amino)metileno]-5-cloro-1*H*-benzotriazolilo (HCTU), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinado con hidroxibenzotriazol o cloro-hidroxibenzotriazol, seguido de la reacción con POCl₃ en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano. Esta reacción de un compuesto intermedio de fórmula (X) con un compuesto intermedio de fórmula (XI) también se puede realizar en presencia de un agente activante adecuado tal como, por ejemplo, Cl-C(=O)-C(=O)-Cl, una base adecuada tal como, por ejemplo, *N,N*-di-*N*-etil-etanamina, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida. Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (V-d) también se pueden preparar directamente a partir de un compuesto intermedio de fórmula (X) y un compuesto intermedio de fórmula (XI) en presencia de POCl₃.

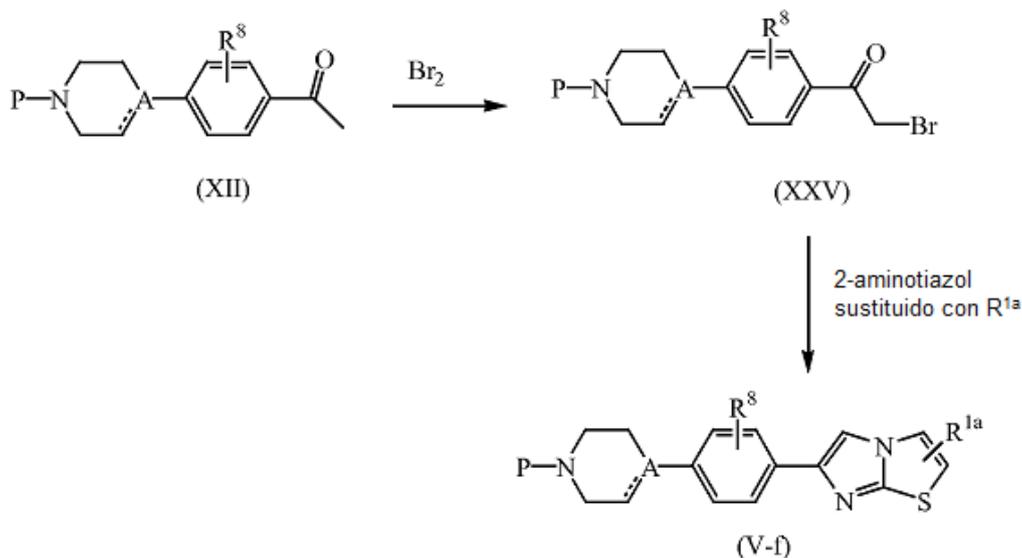
20

25

30



5 Compuestos intermedios de fórmula (V), en donde R^1 representa imidazotiazol opcionalmente sustituido, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (V-f), en donde R^{1a} representa el sustituyente opcional, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XII) (véase más adelante) con Br_2 en presencia de HBr/ácido acético, seguido de la reacción del compuesto intermedio resultante de fórmula (XXV) con 2-amino-tiazol en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un alcohol, p. ej., etanol.

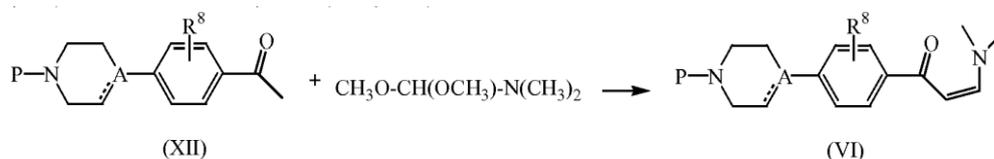


10 Cuando R^1 en un compuesto intermedio de fórmula (V) representa un heterociclo no sustituido o triazolona se puede introducir un sustituyente R^{1a} apropiado mediante reacción con W_1-R^{1a} , en donde W_1 representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., cloro o bromo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, NaH, KOH, Na_2CO_3 o Cs_2CO_3 , y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida.

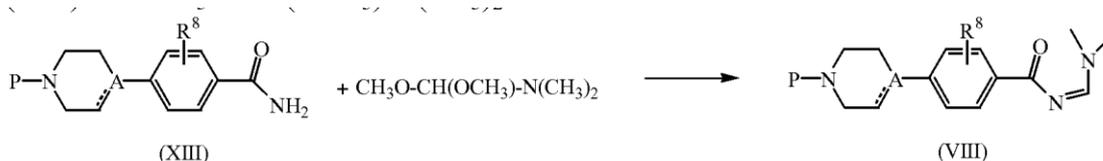
15 Compuestos intermedios de fórmula (X), en donde P es, por ejemplo, bencilo, se pueden preparar por hidrólisis del éster correspondiente en presencia de un ácido adecuado tal como, por ejemplo, HCl, o una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano. O los compuestos intermedios de fórmula (X), en donde P es $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, se pueden preparar por hidrólisis del éster correspondiente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o un alcohol, p. ej., metanol. Los ésteres correspondientes se pueden preparar haciendo reaccionar la piperidina/piperazina protegida con benzoato de etilo sustituido en posición 4 con un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., fluoro y similares, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida.

20

Compuestos intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (XII) con $CH_3O-CH(OCH_3)-N(CH_3)_2$.



Compuestos intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XIII) con $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.



- 5 Compuestos intermedios de fórmula (XII), en donde P representa butiloxicarbonilo terciario, se pueden preparar haciendo reaccionar 1-[4-(1-piperazinil)fenil]etanona con éster de ácido C,C'-bis(1,1-dimetil-etil)dicarbónico en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano. Compuestos intermedios de fórmula (XII), en donde P representa bencilo, se pueden preparar haciendo reaccionar 1-[4-(1-piperazinil)fenil]etanona con bromuro de bencilo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, Na_2CO_3 , y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.
- 10

Compuestos intermedios de fórmula (XIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (X) con NH_3 en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, y en presencia de un agente deshidratante (de acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monohidrocloreto de N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), dicitlohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-1H-benzotriazolío (HBTU), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetil-amino)metileno]-5-cloro-1H-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametlisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinado con hidroxibenzotriazol o cloro-hidroxibenzotriazol.

15

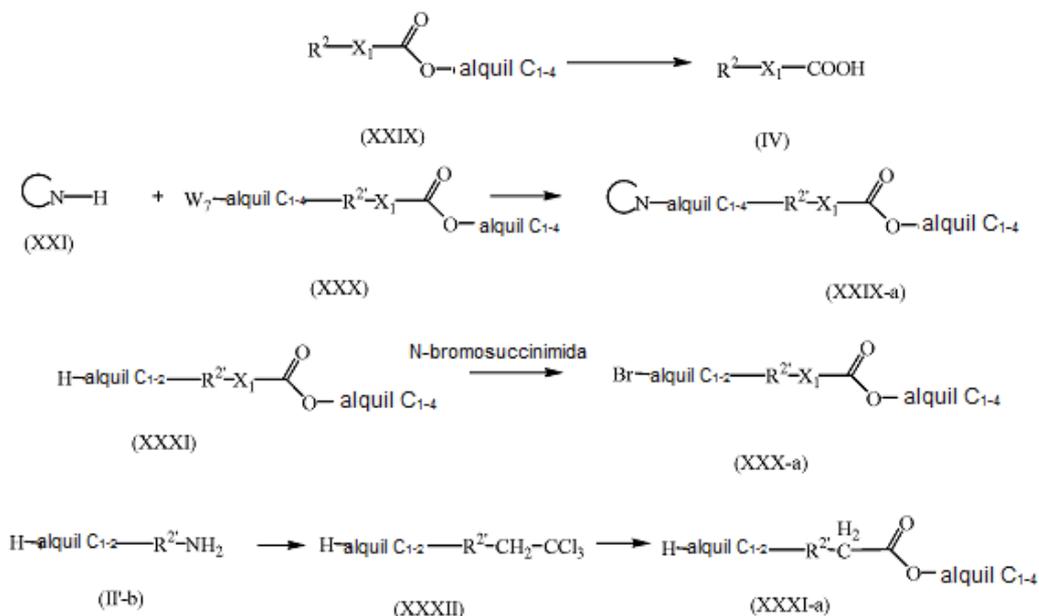
Compuestos intermedios de fórmula (II), en donde X_1 representa un enlace directo y R^2 contiene un sustituyente Het-alquilo C_{1-4} , en donde Het representa un heterociclo monocíclico, saturado que contiene N, representado por la fórmula (XXXII), estando representado dicho compuesto intermedio de fórmula (IV) por la fórmula (II-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con un compuesto intermedio de fórmula (XXVI) en presencia de un agente deshidratante (de acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monohidrocloreto de N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), dicitlohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-1H-benzotriazolío (HBTU), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetil-amino)metileno]-5-cloro-1H-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-tetrametlisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinado con hidroxibenzotriazol o cloro-hidroxibenzotriazol, 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-dietil-etanamina. El compuesto intermedio resultante de fórmula (XXVII) se puede entonces reducir en una etapa siguiente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como, por ejemplo, borano, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en un compuesto intermedio de fórmula (XXVIII), que luego se puede convertir en un compuesto intermedio de fórmula (II-a) con fosgeno en presencia de HCl en dietiléter y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno o acetonitrilo. Compuestos intermedios de fórmula (XXVII) también se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (II-b) con fosgeno en presencia de HCl en dietiléter y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tolueno o acetonitrilo o diclorometano.

20

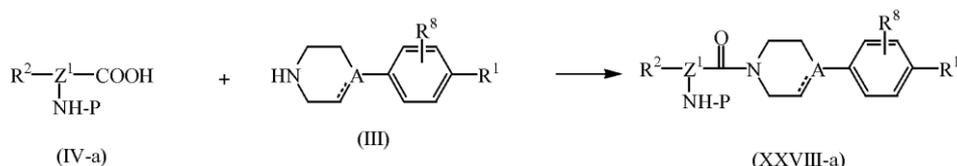
25

30

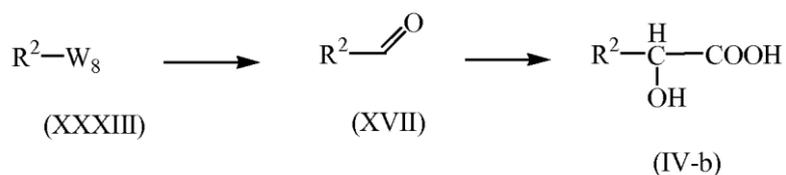
35



Compuestos intermedios de fórmula (XXVIII-a) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (IV), en donde X₁ está sustituido con un grupo amino protegida (P tal como, por ejemplo, butiloxicarbonilo terciario), estando representado dicho compuesto intermedio por la fórmula (IV-a), con un compuesto intermedio de fórmula (III), en presencia de un agente deshidratante (de acoplamiento) adecuado tal como, por ejemplo, monohidrocloreto de *N*'-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (EDCI), diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolío (HBTU), hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(dimetil-amino)metileno]-5-cloro-1*H*-benzotriazolío (HCTU), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazolil-tetrametilisouronio (TBTU) o cianofosfonato de dietilo (DECP), opcionalmente combinado con hidroxibenzotriazol o cloro-hidroxibenzotriazol, 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*-di-etil-etanamina.



Compuestos intermedios de fórmula (IV), en donde X₁ representa CHO, estando representados dichos compuestos intermedios por la fórmula (IV-b), se pueden preparar por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (XVII) en presencia de ZnBr₂, Si(CH₃)₃-CN y un ácido tal como, por ejemplo, HCl, en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano. Compuestos intermedios de fórmula (XVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XXXIII), en donde W₈ representa un grupo lábil adecuado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., bromo y similares, con *N,N*-dimetilformamida en presencia de BuLi y un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.



Parte farmacológica

Como ya se ha indicado 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 una concentración elevada de una o más hormonas de la saciedad, en particular una enfermedad que se pueden beneficiar de una concentración elevada de GLP-1. En particular, las concentraciones de GLP-1 son elevadas en plasma o en la sangre portal, más en particular en el plasma. Por concentraciones elevadas de GLP-1, p. ej., concentración plasmática de GLP-1 elevada o una concentración elevada de GLP-1 en sangre portal, se quiere dar a entender que la concentración de GLP-1 de un sujeto después de haber tomado un inhibidor de DGAT1 está elevada o incrementada en comparación con el sujeto en las mismas condiciones, pero que no ha tomado el inhibidor de DGAT1. En particular, las concentraciones de GLP-1 son elevadas en condiciones de ayunas o post-prandial, más en particular, post-prandial.

Usos terapéuticos para un compuesto que eleva la concentración de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a mejorar el aprendizaje, potenciar la neuro-protección y/o aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, p. ej., a través de la modulación de la neurogénesis y, p. ej., la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, ALS, apoplejía, hemorragia, accidente cerebrovascular, ADD, y síndromes neuropsiquiátricos; la conversión de células madre/progenitoras del hígado en células pancreáticas funcionales; la prevención del deterioro de las células beta y la estimulación de la proliferación de las células beta; el tratamiento de la pancreatitis; el tratamiento de la obesidad; la supresión del apetito y la inducción de la saciedad; el tratamiento del síndrome del intestino irritable o la enfermedad inflamatoria del intestino tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; la reducción de la morbilidad y/o mortalidad asociada con el infarto de miocardio y apoplejía; el tratamiento del síndrome coronario agudo caracterizado por una ausencia de infarto de miocardio con onda Q; la atenuación de los cambios catabólicos post-quirúrgicos; el tratamiento de miocardio hibernado o cardiomiopatía diabética; la supresión de los niveles en sangre de plasma de norepinefrina; el incremento de la excreción de sodio urinario, la disminución de la concentración urinaria de potasio; el tratamiento de afecciones o trastornos asociados con la hipervolemia tóxica, p. ej., insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar e hipertensión; la inducción de una respuesta inotrópica y el aumento de la contractilidad cardíaca; el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico; el tratamiento de la dificultad respiratoria; la mejora de la nutrición a través de una ruta no alimentaria, es decir, a través de administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, peritoneal, u otra inyección o infusión; el tratamiento de la nefropatía; el tratamiento de la disfunción sistólica ventricular izquierda, p. ej., con fracción de eyección ventricular izquierda anormal; la inhibición de la motilidad antroduodenal, p. ej., para el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales tales como diarrea, síndrome de vaciado rápido post-operatorio y el síndrome del intestino irritable, y como premedicación en procesos endoscópicos; el tratamiento de la polineuropatía del enfermo en estado crítico (CIPN) y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); la modulación de los niveles de triglicéridos y el tratamiento de dislipidemia; el tratamiento de la lesión del tejido de órganos (p. ej., lesión en el tejido cerebral) provocada por reperfusión del flujo sanguíneo tras la isquemia; la mejora de la función del tejido cerebral isquémico y reperfundido; el tratamiento del síndrome coronario del factor de riesgo de la enfermedad cardíaca (CHDRF). Otras enfermedades que pueden beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 incluyen, pero no están limitadas a, aturdimiento del miocardio isquémico; lesiones isquémicas/por reperfusión; infarto agudo de miocardio; disfunción ventricular izquierda; enfermedad vascular; neuropatía, incluyendo neuropatía sensorial periférica asociada con la diabetes de tipo II; trastornos relacionados con los huesos, incluyendo osteoporosis, obesidad, diabetes. Debido al efecto sobre GLP-1, los inhibidores de DGAT también se pueden utilizar para proporcionar cardioprotección.

Referencias que apoyan las indicaciones anteriores incluyen *Experimental Neurology*, Vol. 203 (2), págs. 293-301 (2007); documento US 7.186.683; *J. Pharm. Exp. Ther.* vol. 312, Nº 1, págs. 303-308 (2005); *Diabetes*, vol. 54, págs. 146-151 (2005); documento US 2007/0021339, que se incorporan en esta memoria como referencia.

En vista de la actividad inhibidora de DGAT, en particular la actividad inhibidora DGATI, los presentes compuestos de fórmula (I), sus formas de *N*-óxido, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus solvatos, se pueden utilizar como un medicamento. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), a una forma de *N*-óxido del mismo, a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o a un solvato del mismo para uso como un medicamento, en particular para uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. En particular, 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 una concentración elevada de GLP-1 tales como las enfermedades y los trastornos mencionados anteriormente.

5 A la 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 para prevenir que un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, padezca una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada 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 una concentración elevada de GLP-1. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

10 A la 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 para prevenir que un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, padezca una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada 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 una concentración elevada 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.

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

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

50 A la 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 para prevenir que un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, padezca una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de la 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 la 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.

55 La presente invención también proporciona composiciones para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 o que pueden beneficiarse de la inhibición de la DGAT, en particular, DGAT1, en particular, para el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de las

concentraciones elevadas de GLP-1 o que pueden beneficiarse de la inhibición de la 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 soporte farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar fármacos sistémicamente. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, soporte que puede adoptar una amplia diversidad 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, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear 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 soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, 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 soportes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el soporte comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el soporte comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el soporte comprende opcionalmente un agente que mejora la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones secundarias, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, o como un ungüento.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse tópicamente en forma de gotas, en particular, gotas para los ojos. Dichas gotas para los ojos pueden estar en forma de una disolución o una suspensión. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones o suspensiones como gotas para los ojos 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 utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitaria de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular a tratar, de la gravedad de la afección a tratar, de la edad, peso, sexo, grado de trastorno y la condición física general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse 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.

55 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, incluso más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del compuesto de fórmula (I), y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, incluso más

preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un soporte farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

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

5 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 la dipeptidil peptidasa-4 (inhibidor de DPP-4).

10 DPP-4 es una aminopeptidasa de la superficie celular que atraviesa la membrana, ampliamente expresada en muchos tejidos, tales como hígado, pulmón, riñón, las membranas del borde en cepillo intestinal, linfocitos, células endoteliales. DPP-4 escinde péptidos con un residuo prolina o alanina en la segunda posición amino-terminal. Muchas hormonas gastro-intestinales son sustratos para la DPP-4, entre ellos GLP-1. Por lo tanto, el inhibidor de DPP-4 inhibe la escisión de GLP-1 y, por lo tanto, proporciona un aumento en la concentración de GLP-1. Por lo tanto, se puede utilizar una combinación como se ha indicado anteriormente para combinar la actividad del inhibidor de DGAT y el inhibidor de DPP-4 con el fin de elevar las concentraciones 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, diferentes mecanismos pueden ser dirigidos con el fin de alcanzar niveles elevados de GLP-1. De esta manera, el uso de una combinación de este tipo puede reducir la dosis del inhibidor de DGAT y el inhibidor de DPP-4 requerida para una elevación deseada en la concentración de GLP-1 en comparación a cuando el inhibidor de DGAT o el inhibidor de DPP-4 se administran como una monoterapia. Por lo tanto, estas combinaciones pueden reducir o eliminar los efectos secundarios de la monoterapia, al tiempo que no interfieren con la actividad incrementadora de la concentración de GLP-1.

15 Asimismo, 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 DPP-4 se puede utilizar como un medicamento. 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 una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dicho inhibidor de DPP4, que puede combinarse con un inhibidor de la DGAT de acuerdo con la presente invención, en particular un inhibidor de DGAT1, puede ser un inhibidor de DPP4 conocido tal como, por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina.

20 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 ser considerado un agonista en el receptor de GLP-1.

25 Asimismo, 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 se puede utilizar como un medicamento. 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 una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables.

30 Dicho análogo de GLP-1 que puede combinarse con un inhibidor de la DGAT de acuerdo con la presente invención puede ser un análogo de GLP-1 conocido tal como, por ejemplo, exenatida, exenatida LAR o liraglutida.

35 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 anti-diabetes.

40 Asimismo, 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 anti-diabetes puede ser utilizada como un medicamento. 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 anti-diabetes, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una

60

concentración elevada de GLP-1 o inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes de tipo II. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dicho agente anti-diabetes que se puede combinar con un

5 inhibidor de DGAT de acuerdo con la presente invención puede ser un agente anti-diabetes 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 deshidrogenasa 11-beta-hidroxiesteroide.

10 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 la fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A. Se sabe que inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), en particular inhibidores de PDE10A o PDE11A, son secretagogos de insulina, y para potenciar la señalización de GLP-1 por inhibición de la hidrólisis de cAMP. Asimismo, la combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de fórmula (I), una

15 forma de *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A, se puede utilizar como un medicamento. 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 la fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 o inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular la diabetes de tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dicho inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), en particular un inhibidor de PDE10A o PDE11A, que puede combinarse con un inhibidor de DGAT de acuerdo con la presente invención, puede ser un inhibidor de PDE conocido tal como, por ejemplo, papaverina, PQ-10, dipiridamol, ibudilast o tadalafil.

20

25 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.

30 Asimismo, 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 se puede utilizar como un medicamento. 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 una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 o de la inhibición de DGAT tales como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes de tipo II, o la obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables o cada uno puede estar presente en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dichos supresores del apetito, que pueden combinarse con un inhibidor de DGAT de acuerdo con la presente invención pueden ser un supresor del apetito conocido tal como, por ejemplo, sibutramina y fentermina.

35

40 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 anti-obesidad con un modo de acción del SNC (sistema nervioso central) tales como, por ejemplo, un antagonista de CB1 o agonistas inversos.

45 Asimismo, 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 anti-obesidad con un modo de acción del SNC (sistema nervioso central) se puede utilizar como un medicamento. 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 medicamento anti-obesidad con un modo de acción del SNC (sistema nervioso central), como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes de tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables, o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dichos fármacos anti-obesidad con un

50

55

60 modo de acción del SNC (sistema nervioso central) que se puede combinar con un inhibidor de DGAT de acuerdo

con la presente invención puede ser un fármaco anti-obesidad conocido tal como, por ejemplo, Rimonabant, orlistat, SLV-319 o MK-0364.

g) 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 hipolipidémico tales 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 del hígado), colestiramina, fibratos, ácido nicotínico y aspirina.

Asimismo, 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 hipolipidémico se puede utilizar como un medicamento. 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 hipolipidémico, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 o la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes de tipo II, o la obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dicho fármaco hipolipidémico, que puede combinarse con un inhibidor de DGAT de acuerdo con la presente invención, puede ser un fármaco hipolipidémico 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 del proliferador-activador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato.

Asimismo, 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 del proliferador-activador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato, se puede utilizar como un medicamento. 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 del proliferador-activador de peroxisoma tal como, por ejemplo, fenofibrato, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 o de la inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes de tipo II, u obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables.

i) Una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de 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 antihipertensivo.

Asimismo, 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 antihipertensivo, se puede utilizar como un medicamento. 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 antihipertensivo, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de una concentración elevada de GLP-1 o inhibición de DGAT tal como, por ejemplo, diabetes, en particular diabetes de tipo II, o la obesidad. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo pueden combinarse en una sola preparación junto con soportes farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes cada uno en una preparación separada junto con soportes farmacéuticamente aceptables. Dicho agente anti-hipertensivo, que se puede combinar con un inhibidor de DGAT de acuerdo con la presente invención puede ser un agente anti-hipertensivo conocido, p. ej., diuréticos de bucle tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril ytrandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de angiotensina II tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular, valsartán; inhibidores de renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores de los canales de calcio tales como amlodipina, bepridil, diltiazem,

felodipina, nicardipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

Parte experimental

- 5 En lo sucesivo, el término 'THF' significa tetrahidrofurano, 'Et₂O' significa dietiléter, 'CH₃OH' significa metanol, 'Pd (OH)₂' significa hidróxido de paladio, 'POCl₃' significa tricloruro fosfórico, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'Na₂CO₃' significa sal disódica del ácido carbónico, 'NaHCO₃' significa sal monosódica del ácido carbónico, 'CH₂Cl₂' o 'DCM' significa diclorometano, 'CH₃CN' significa acetonitrilo, 'EtOH' significa etanol, 'DIPE' significa diisopropiléter, 'HBTU' significa hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolío, 'DMF' significa *N,N*-dimetil-
- 10 formamida, 'DMA' significa *N,N*-dimetilacetamida, 'DIPEA' significa *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina, 'HOBt' significa 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, 'Na₂SO₃' significa ácido sulfuroso, sal disódica, 'KOH' significa hidróxido de potasio, 'iPrOH' significa 2-propanol, 'EDCI' significa monohidrocloreuro de *N*'-(etilcarbonimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, 'HCTU' significa hexafluorofosfato(1-)-3-óxido de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-5-cloro-1*H*-benzotriazolío.
- 15 El filtro Isolute HM-™ es un producto de Argonaut, Foster City, CA 94404, EE.UU., y es una columna corta que comprende una forma modificada de tierra de diatomeas que puede separar agua de una muestra en aplicaciones de química combinatoria. Extrelut™ es un producto de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania, y es una columna corta que comprende tierra de diatomeas.
- 20 Un cierto número de compuestos se purificaron por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa utilizando uno de los siguientes métodos (indicados en el proceso de compuesto con el método A, el método B y el método C). Cuando sea necesario, estos métodos pueden ajustarse ligeramente por una persona experta en la técnica para obtener un resultado más óptimo para la separación.

Método HPLC A

- 25 El producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (siglas inglesas de Sílice Desactivada Base) 8 μm, 250 g, D. I. 5 cm). Se utilizaron dos fases móviles (fase A: una disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃CN). En primer lugar, 85% de A y 15% de B con un caudal de 40 ml/min se mantuvo durante 0,5 minutos. A continuación, se aplicó un gradiente a 10% de A y 90% de B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. A continuación, se aplicó un gradiente a 100% de B en 20 minutos con un
- 30 caudal de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

Método HPLC B

- El producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice Desactivada Base) 8 μm, 250 g, D. I. 5 cm). Se utilizaron dos fases móviles (fase A: 90% de una disolución al 0,5% de NH₄OAc en agua + 10% de CH₃CN; fase B: CH₃CN). En primer lugar, 85% de A y 15% de B con un caudal
- 35 de 40 ml/min se mantuvo durante 0,5 minutos. A continuación, se aplicó un gradiente a 10% de A y 90% de B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. A continuación, se aplicó un gradiente a 100% de B en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

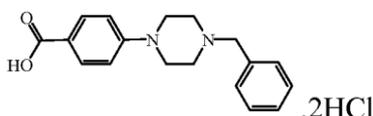
Método HPLC C

- El producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice Desactivada Base) 8 μm, 250 g, D. I. 5 cm). Se utilizaron dos fases móviles (fase A: 90% de una disolución al 0,5% de NH₄OAc en agua + 10% de CH₃CN; fase B: CH₃CN). En primer lugar, 75% de A y 25% de B con un caudal
- 40 de 40 ml/min se mantuvo durante 0,5 minutos. A continuación, se aplicó un gradiente a 50% de A y 50% de B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. A continuación, se aplicó un gradiente a 100% de C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

- 45 A. Preparación de los compuestos intermedios

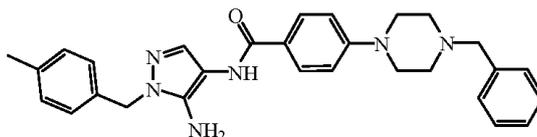
Ejemplo A1

- a) Preparación del compuesto intermedio 1



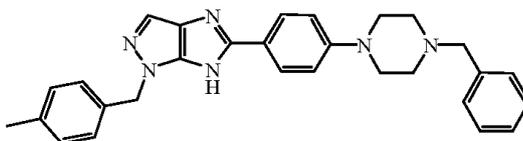
5 Éster etílico del ácido 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]benzoico (58 g) se suspendió en una disolución acuosa de HCl (430 ml, 2 N) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a 100°C. Se separó el agua por evaporación, se co-evaporó dos veces con dioxano y el residuo se suspendió en Et₂O y se filtró, obteniéndose 55,4 g (84%) de compuesto intermedio 1 en forma de un sólido azul (.2 HCl).

b) Preparación del compuesto intermedio 2



10 Sulfato de 1-[[4-(4-metilfenil)metil]-1H-pirazol-4,5-diamina, (2:1) (1,48 g, 0,005887 mol), compuesto intermedio 1 (2,5 g, 0,00677 mol), HOBt (1,08 g, 0,007064 mol) y HBTU (2,68 g, 0,007064 mmol) se disolvieron en DMF (22 ml). Se añadió DIPEA (3 ml, 0,01766 mol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ (170 ml, semisaturada) y EtOAc (35 ml). El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con H₂O y EtOAc, y se secó, obteniéndose 1,93 g (68%) de compuesto intermedio 2 en forma de un polvo de color rosa.

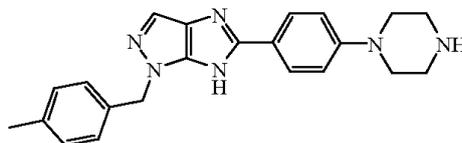
c) Preparación del compuesto intermedio 3



15 El compuesto intermedio 2 (1,9 g) se disolvió en dioxano (28 ml) y a la disolución se añadió POCl₃ (28 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 90 minutos a 40°C, durante 90 minutos a 60°C y durante 2 horas a 80°C. Después de ello, se separó por destilación POCl₃ y el residuo se disolvió en dioxano (2 ml) y se trató con una disolución acuosa de Na₂CO₃ enfriada con hielo (semisaturada). El material orgánico se extrajo con EtOAc (3 veces), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de resolución instantánea (Si 60, gradiente de EtOAc/hexano de 1:1 a 1:0) para dar 1,3 g (73%) de compuesto intermedio 3 en forma de un polvo amarillo,

20

d) Preparación del compuesto intermedio 4



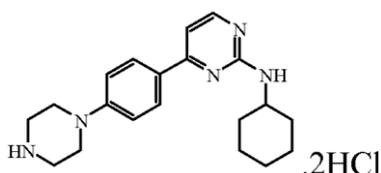
25 El compuesto intermedio 3 (0,5 g) disuelto en CH₃OH (15 ml)/THF (2 ml) se hidrogenó durante 17 horas en presencia de Pd(OH)₂ (0,1 g). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, se lavó con THF/CH₃OH (1/1) y se evaporó para dar 0,396 g de compuesto intermedio 4 en forma de un polvo amarillo.

Ejemplo A2

a) Preparación del compuesto intermedio 5

- 5 Una mezcla de sodio (0,036 g, 0,0015 mol) en EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla se convirtió en una disolución. Posteriormente se añadió a la disolución sulfato de *N*-ciclohexilguanidina (2:1) (0,285 g, 0,00075 mol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto intermedio 5 (0,539 g, 0,0015 mol) y la mezcla se agitó durante 188 horas a 85°C. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en H₂O (2 ml). El producto se extrajo con CH₂Cl₂. La mezcla se filtró sobre un filtro Isolute y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones puras se recogieron y trataron, obteniéndose 0,33 g de compuesto intermedio 9, que se utilizó como tal en la siguiente reacción.

b) Preparación del compuesto intermedio 10



- 10 Una mezcla de compuesto intermedio 9 (0,330 g, 0,00075 mol), HCl/2-propanol (3 ml) y CH₃CN (6 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo N₂ a 40°C y el residuo se secó, obteniéndose 0,307 g de compuesto intermedio 10 (.2 HCl).

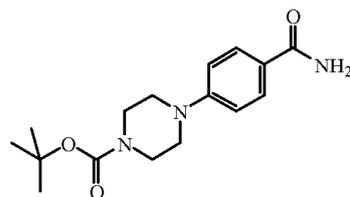
Ejemplo A4

a) Preparación del compuesto intermedio 11



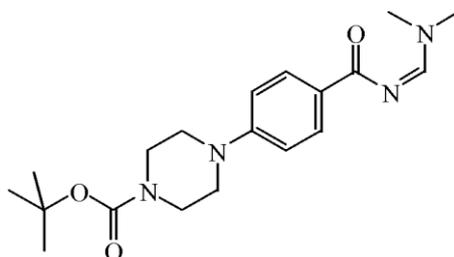
Una mezcla de éster 1,1-dimetileílico del ácido 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1-piperazincarboxílico (6,4 g, 0,0200 mol) en THF (200 ml) y CH₃OH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa 1 N de NaOH (200 ml, 0,200 mol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 50°C. Se añadió HCl 1 N (200 ml) y el producto se precipitó. El producto se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó, obteniéndose 4,8 g de compuesto intermedio 11.

20 b) Preparación del compuesto intermedio 12



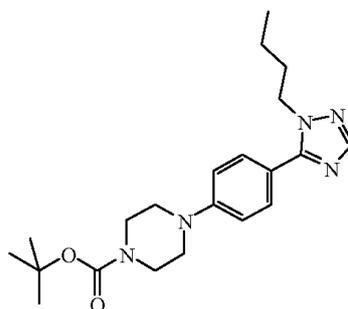
- 25 Una mezcla del intermedio 11 (6,7 g, 0,0220 mol), N'- (etilcarbonimidóil) -IV, JV- dimetil-1,3-propanodiamina, monohidrocloreuro (4,79 g, 0,0250 mol), 1-hidroxi-1H-benzotriazol (3,38 g, 0,0250 mol) y DMF se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. NH₃ se hizo pasar a través de la disolución durante 5 minutos (enfriamiento con hielo) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. NH₃ se hizo pasar de nuevo durante 5 minutos a través de la disolución y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (50 ml) y el producto se precipitó. El producto se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó, obteniéndose 5,77 g (85%) de compuesto intermedio 12.

c) Preparación del compuesto intermedio 13



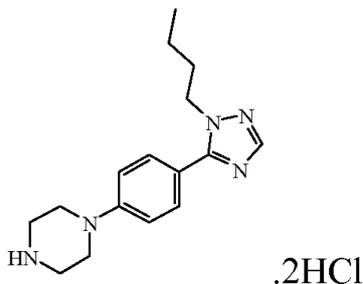
Una mezcla del compuesto intermedio 12 (1,5 g, 0,005 mol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (20 ml) se agitó durante 5 horas a 120°C. La mezcla se enfrió. El producto se precipitó, filtró, lavó (DIPE) y secó, obteniéndose 1,170 g (65%) de compuesto intermedio 13.

5 d) Preparación del compuesto intermedio 14



Una mezcla de compuesto intermedio 13 (0,180 g, 0,0005 mol), etanodioato de butilhidrazina (1:1) (0,107 g, 0,0006 mol) y HOAc (4 ml) se agitó durante 2 horas a 50°C. El disolvente se evaporó (corriente de N₂ a 50°C), obteniéndose 0,192 g de compuesto intermedio 14 utilizado como tal en la siguiente etapa de reacción.

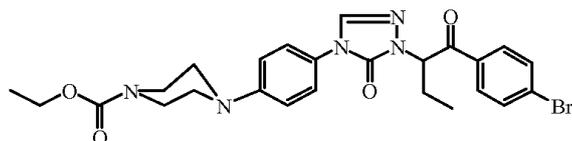
10 e) Preparación del compuesto intermedio 15



Una mezcla de compuesto intermedio 14 (0,192 g, 0,0005 mol), HCl/2-propanol (1,5 ml) y CH₃CN (3 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó (corriente de N₂ a 50°C), obteniéndose 0,179 g de compuesto intermedio 15 (.2HCl), utilizado como tal en la siguiente reacción (Ejemplo B2c).

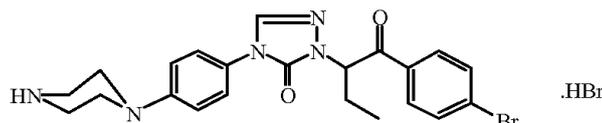
15 Ejemplo A5

a) Preparación del compuesto intermedio 16



Una mezcla de éster etílico del ácido 4-[4-(1,5-dihidro-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-1-piperazin-carboxílico (0,032 mol), 2-bromo-1-(4-bromofenil)-1-butanona (0,04 mol) y Na₂CO₃ (0,08 mol) en DMF (150 ml) se agitó y se calentó a 40°C durante la noche. La mezcla se separó mediante filtración y el filtrado se evaporó. El residuo oleoso se agitó en CH₂Cl₂/H₂O y se separó. La capa orgánica se secó, se separó mediante filtración y se evaporó hasta un pequeño volumen. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/hexano/EtOAc 1/1/1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc/hexano 1/1/1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo oleoso (12 g) se cristalizó en Et₂O, proporcionando 9 g (52%) de compuesto intermedio 16.

10 b) Preparación del compuesto intermedio 17

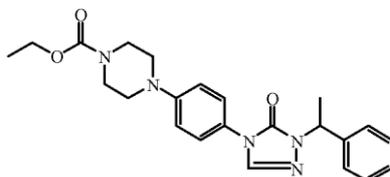


Una mezcla de Na₂SO₃ (1 g) en una disolución de HBr al 48% (250 ml) se agitó durante 10 minutos. Se añadió el compuesto intermedio 16 (0,062 mol). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó, proporcionando 21 g (72%) del compuesto intermedio 17 (.HBr).

15

Ejemplo A6

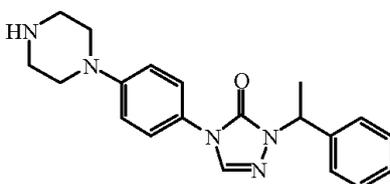
a) Preparación del compuesto intermedio 18



Una mezcla de éster etílico de ácido 4-[4-(1,5-dihidro-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-1-piperazinacarboxílico (0,0063 mol), (1-cloroetil)benzeno (0,0063 mol) y KOH (0,0063 mol) en DMF (30 ml) se agitó y se calentó durante la noche a 70°C, después la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo/H₂O. El precipitado resultante se separó mediante filtración y se lavó con agua. Los sólidos se recrystalizaron en EtOAc/hexano y el producto puro se recogió, proporcionando 1 g (38%) de compuesto intermedio 18.

20

b) Preparación del compuesto intermedio 19



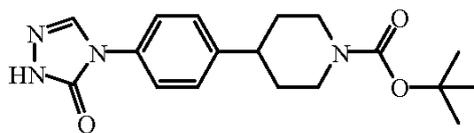
Una mezcla de compuesto intermedio 18 (6,08 g, 0,0150 mol) y NaHSO₃ (0,78 g, 0,0075 mol) en HBr (5 ml; 48%) se agitó y se sometió a reflujo durante 48 horas. A continuación, el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con una disolución acuosa alcalina. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: primero EtOAc y luego CH₃OH (proporcionando el compuesto intermedio 19)). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,5 g de compuesto intermedio 19 (29%; p.f.: 178-180°C).

25

30

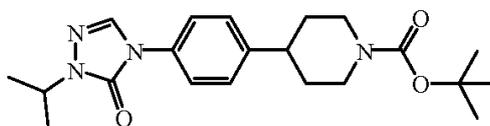
Ejemplo A7

a) Preparación del compuesto intermedio 20



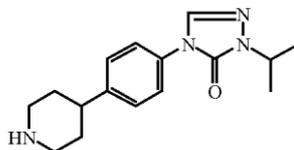
- 5 Reacción bajo atmósfera de N₂. Una disolución de éster 1,1-dimetileílico del ácido 4-(4-aminofenil)-1-piperidina-carboxílico (0,39 mol) en 1-metil-2-pirrolidiona (210 ml) se agitó y se calentó a 140°C. Éster etílico del ácido [(dimetilamino)metileno]hidracina-carboxílico (0,465 mol) se añadió en cuatro porciones, cada una de las porciones añadida después de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 140°C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (800 ml) y el precipitado resultante se separó mediante filtración y se secó (vacío, 50°C, 24 horas, bajo una corriente suave de N₂), proporcionando 134 g (100%) de compuesto intermedio 20.

b) Preparación de compuesto intermedio 21



- 10 Una mezcla de compuesto intermedio 20 (0,27 mol), 2-bromopropano (0,78 mol) y Cs₂CO₃ (0,39 mol) en DMA (580 ml) se agitó durante 5 horas a 50°C y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (1500 ml). Se añadió CH₂Cl₂ (1 L). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (5 x 1,0 L), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en 2-propanol y el precipitado resultante se separó mediante filtración y se secó (vacío, 50°C), proporcionando 72,8 g de compuesto intermedio 21.

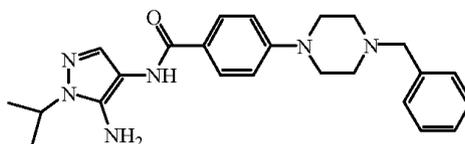
15 c) Preparación del compuesto intermedio 22



- 20 Una mezcla de compuesto intermedio 21 (199 g, 0,51 mol) en CH₂Cl₂ (800 ml, q. p. (químico puro)) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1,18 mol, q. p.) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a 40°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40°C. Se añadió HCl (50 ml, q. p.) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 40°C y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las capas se separaron. La capa acuosa se alcalinizó (hasta pH = 10). El precipitado resultante se separó mediante filtración, se disolvió en CH₂Cl₂ y la disolución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en EtOAc, se separó mediante filtración y se secó (vacío, 50°C), proporcionando 103 g (70%) de compuesto intermedio 22.

Ejemplo A8

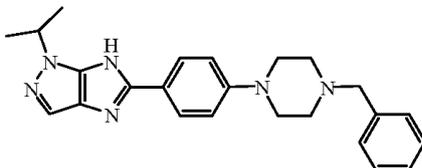
25 a) Preparación del compuesto intermedio 23



- 30 Sulfato de 1-(1-metiletil)-1H-pirazol-4,5-diamina (2:1) (46 g, 0,1928 mol), compuesto intermedio 1 (89 g, 0,241 mol), 6-cloro-1-hidroxi-1H-benzotriazol (3,3 g, 0,01928 mol) y HCTU (95,7 g, 0,2314 mol) se disolvieron en DMF (530 ml). A la mezcla de reacción se añadió DIPEA (165 ml, 0,964 mol) en el espacio de 5 minutos y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ (semisaturada) y el material orgánico se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó.

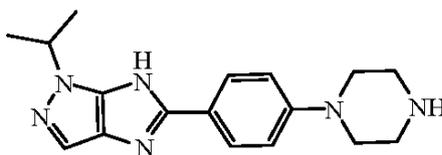
El producto bruto se suspendió en Et₂O y se filtró, proporcionando 60,4 g (75%) de compuesto intermedio 23 en forma de un polvo de color rosa.

b) Preparación del compuesto intermedio 24



- 5 El compuesto intermedio 23 (30 g) se disolvió en dioxano (250 ml). POCl₃ (250 ml) se añadió a la disolución. La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 40°C y, posteriormente, se añadió dioxano (100 ml) y se continuó el calentamiento durante 2 horas a 80°C. Después se separó mediante destilación POCl₃ y el residuo se disolvió en dioxano (100 ml) y se trató con una disolución acuosa enfriada con hielo de Na₂CO₃ (semisaturada). El material orgánico se extrajo con EtOAc (3 veces), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución instantánea (Si 60, EtOAc). Las fracciones más limpias se suspendieron en Et₂O y se filtraron, proporcionando 16,88 g (59%) de compuesto intermedio 24 en forma de un polvo de color pardo.

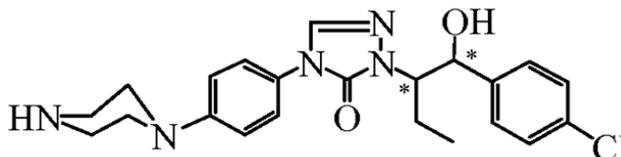
c) Preparación del compuesto intermedio 25



- 15 El compuesto intermedio 24 (16,8 g) se disolvió en CH₃OH (330 ml). La disolución se hidrogenó durante 6 horas en presencia de Pd(OH)₂ (8,4 g). Después de la filtración sobre Celite, el disolvente se evaporó, proporcionando 13,28 g de compuesto intermedio 25 en forma de un polvo amarillo.

Ejemplo A9

a) Preparación del compuesto intermedio 26

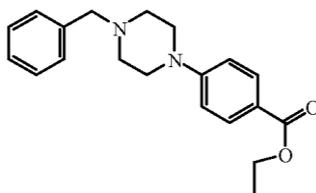


mezcla de RR y SS

- 20 +-Dihidrocloruro de 2-[1-(4-clorobenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[4-(1-piperazinil)fenil]3H-1,2,4-triazol-3-ona.monohidrato (0,0087 mol) en CH₃OH (100 ml) y CH₃OH/NH₄OH (10 ml) se enfrió hasta -20°C y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en H₂O y el sólido se separó mediante filtración. El precipitado se cristalizó en 2-propanol. El producto se secó en vacío durante 24 horas a 100°C. Rendimiento: 2,9 g de compuesto intermedio 26 (78%).

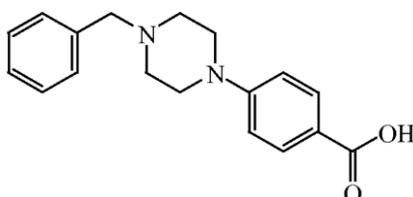
25 Ejemplo A10

a) Preparación del compuesto intermedio 27



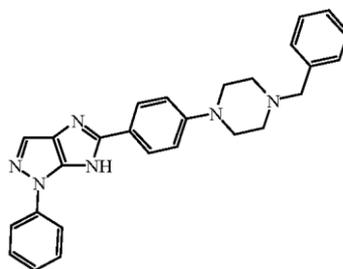
- 5 Una disolución de éster etílico del ácido 4-fluorobenzoico (17,51 g; 0,104 mol) y 1-bencil-piperazina (36,83 g; 0,209 mol) en DMA (100 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 15 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se vertió en \pm 750 ml de H₂O en agitación. La parte sólida se separó mediante filtración, se lavó con abundante agua, se secó durante 15 horas a 50°C en vacío, se recrystalizó con 150 ml de iPrOH, se separó mediante filtración, se lavó con iPrOH y se secó durante 48 horas a 50°C en vacío, proporcionando 27,11 g de compuesto intermedio 27 (80%).

b) Preparación del compuesto intermedio 28



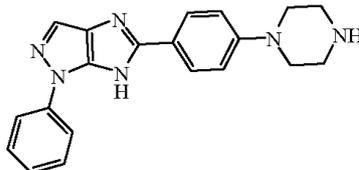
- 10 El compuesto intermedio 27 (14,001 g; 0,0432 mol) se añadió a hidróxido de sodio (86 ml; 0,086 mol) mientras se agitaba. 1,4-dioxano (175 ml) se añadió suavemente a la mezcla de reacción agitada. Se formó una mezcla turbia. La mezcla se calentó a 45°C y el producto se disolvió en 30 minutos. Después de calentar durante 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió en agua helada fuera y se añadió HCl 1M (86 ml). El producto se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó en vacío a 50°C, proporcionando 12,16 g de compuesto intermedio 28 (95%).

15 c) Preparación del compuesto intermedio 29



- 20 POCl₃ (5 ml; 53,642 mmol) se añadió a compuesto intermedio 28 (405,344 mg; 1,368 mmol) y dihidrocloruro de 1-fenil-1*H*-pirazol-4,5-diamina (338 mg; 1,368 mmol). La suspensión fina se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante una hora. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, se añadió algo de DCM y se hizo alcalina con NaOH al 50%. La sal resultante se separó mediante filtración y la capa de DCM se separó. La capa acuosa se mezcló con la sal y se extrajo dos veces con DCM. Las capas en DCM reunidas se secaron (MgSO₄), filtraron y evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice Desactivada Base) 8 μ m, 250 g, D. I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: 90% de una disolución al 0,5% de NH₄OAc en agua + 10% de CH₃CN; Fase B: CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y el eluyente se evaporó. El residuo se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con DCM y se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, proporcionando 254 mg del compuesto intermedio 29 (43%).

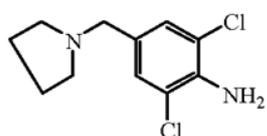
d) Preparación del compuesto intermedio 30



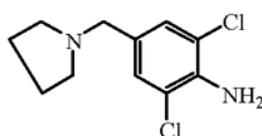
5 El compuesto intermedio 29 (1,279 g; 2,943 mmol) se hidrogenó con Pd/C al 10% (0,5 g) en metanol (150 ml) bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración sobre dicalita y el residuo se evaporó, proporcionando 959 mg del compuesto intermedio 30 (95%).

Ejemplo A11

Preparación del compuesto intermedio 31 y el compuesto intermedio 32



compuesto intermedio 31



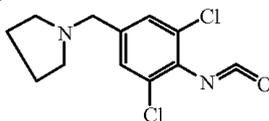
compuesto intermedio 32

.HCl

10 2,6-dicloro-4-clorometil-fenilamina (11 g, 0,0445 mol) se añadió en porciones a una disolución en agitación de pirrolidina (15,84 g, 0,223 mol) en CH₃CN (250 ml). La mezcla de reacción se dispuso en un baño de agua (reacción exotérmica). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ al 50% (100 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó y co-evaporó con tolueno. El residuo oleoso (11,46 g) se agitó en DIPE (30 ml) durante 15 minutos y luego el DIPE se evaporó de nuevo. El residuo se combinó con 2,65 g de otro lote y la cantidad total de producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). Las fracciones puras se reunieron y el disolvente se evaporó y co-evaporó con tolueno. El residuo se agitó en DIPE (25 ml). El DIPE se decantó del sólido, proporcionando una capa de DIPE (*) y un sólido. El DIPE restante sobre el sólido se evaporó y el sólido se secó (50°C, en vacío), proporcionando 2,75 g de compuesto intermedio 31 (28,18%). Las fracciones impuras de la columna se reunieron y el disolvente se evaporó y co-evaporó con tolueno. El residuo (7,45 g) se disolvió en DIPE (20 ml) y se añadió HCl 6N en 2-propanol (5 ml) mientras la mezcla se agitaba vigorosamente. Se formó un aceite de color amarillento que se convirtió en sólido después de agitación continua. El sólido se separó mediante filtración y se lavó con DIPE, proporcionando un filtrado (*) y un sólido. El sólido se secó (50°C, en vacío). Rendimiento: 5,19 g de compuesto intermedio 32 (41%; .HCl). El filtrado (*) y la capa de DIPE (*) se reunieron y el disolvente se evaporó. El residuo (2,59 g) se disolvió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ en H₂O. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó parcialmente. La disolución concentrada se re-purificó sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó y co-evaporó con tolueno. El residuo se secó (50°C, 18 horas, en vacío). Rendimiento: 1,85 g de compuesto intermedio 31 (17%).

Ejemplo A12

30 Preparación del compuesto intermedio 33

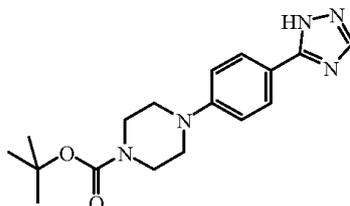


.HCl

35 HCl 1M en Et₂O (10,32 ml; 0,0206 mol) se añadió a una disolución en agitación del compuesto intermedio 31 (4,6 g; 0,0188 mol) en CH₃CN p.a. secada sobre tamices moleculares (75 ml) y CH₂Cl₂ p.a. (10 ml). Se continuó agitando durante 1 hora. Se formó un precipitado. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió fosgeno al 20% en tolueno (14 ml). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 3 horas. Se añadió fosgeno extra al 20% en tolueno (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se separó mediante filtración, se lavó con CH₃CN (3 veces) y se secó a 50°C [vacío, 1 hora], proporcionando 5,45 g de compuesto intermedio 33 (94%).

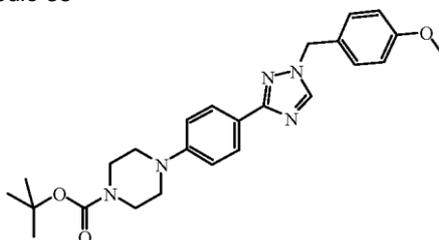
Ejemplo A13

a) Preparación del compuesto intermedio 34



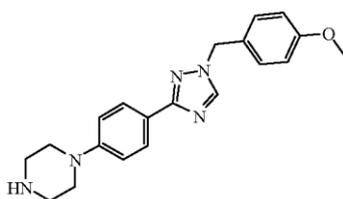
- 5 Monohidrato de hidrazina (1,75 g; 35 mmol) se añadió a 25 ml de ácido acético (exotérmica). Esta mezcla se añadió gota a gota al compuesto intermedio 13 y 50 ml de ácido acético a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 40 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en H₂O, se trató con Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó, proporcionando 5,6 g de compuesto intermedio 34.

b) Preparación del compuesto intermedio 35



- 10 Una mezcla de compuesto intermedio 34 (0,987 g; 3 mmol) y 15 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente. Se añadió NaH al 60% (0,131 g; 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (0,475 ml; 3,3 mmol) y 5 ml de DMF se añadieron gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 0,026 g de NaH al 60% y 0,095 ml de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno y la mezcla se agitó durante 3 horas.
- 15 en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, filtró y evaporó. El residuo se purificó y los regioisómeros se separaron con el método HPLC A. La fracción deseada se recogió y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,699 de compuesto intermedio 35.

c) Preparación del compuesto intermedio 36

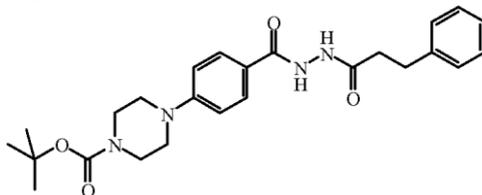


.2 HCl

- 20 Una mezcla de compuesto intermedio 35 (0,649 g; 1,4 mmol), 5 ml de HCl/iPrOH y 10 ml de CH₃CN se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Precipitó un sólido y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, proporcionando 0,748 g del compuesto intermedio 36.

Ejemplo A14

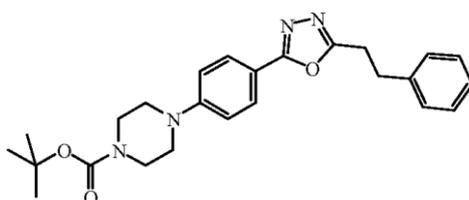
a) Preparación del compuesto intermedio 38



25

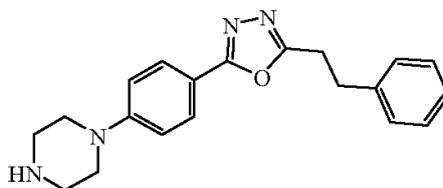
Una mezcla de compuesto intermedio 11 (0,918 g; 3 mmol), EDCI (0,843 g; 4,4 mmol), HOBt (0,594 g; 4,4 mmol) y 10 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió hidrazida de ácido bencenopropanoico (1,045 g; 6,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, filtró y evaporó. La mezcla se purificó con HPLC método C. Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se secó, proporcionando 0,941 g de compuesto intermedio 38.

b) Preparación del compuesto intermedio 39



Una mezcla de compuesto intermedio 38 (0,863 g; 1,9 mmol) y 15 ml de THF se agitó a temperatura ambiente. Se añadió 7-oxa-4-tia-3,5-diazaoctano-2,4-diaminio, 3,3-dietil-6-oxo-, sal interna 4,4-dióxido (0,715 g; 3 mmol) (reactivo de Burgess). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en 2 ml de agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La mezcla se filtró sobre filtro Isolute y la capa orgánica se evaporó. El residuo se filtró sobre gel de sílice utilizando una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH (97/3 en volumen) como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se secó, proporcionando 0,690 g de compuesto intermedio 39.

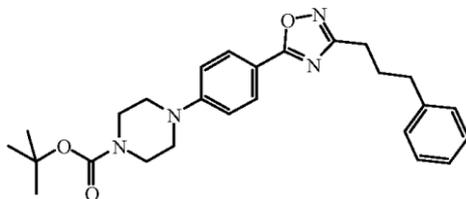
c) Preparación del compuesto intermedio 40



Una mezcla de compuesto intermedio 39 (0,690 g; 1,59 mmol) y 15 ml de CH₂Cl₂ se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 1,5 ml de CF₃COOH. La mezcla se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó a 50°C mediante una corriente de nitrógeno. El residuo se agitó en CH₂Cl₂ y se lavó con agua y NaHCO₃. La mezcla se secó sobre el filtro Isolute y la capa orgánica se evaporó. El residuo se secó, proporcionando 0,439 g de compuesto intermedio 40.

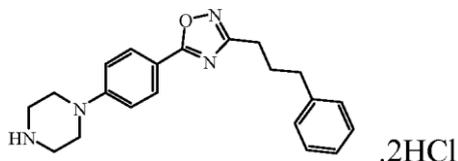
Ejemplo A15

a) Preparación del compuesto intermedio 41



Una mezcla de *N*-hidroxibencenobutanimidamida (0,713 g; 4 mmol), NaH al 60% (0,200 g; 5 mmol) y 20 ml de THF se agitó a temperatura ambiente. Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1-piperazinacarboxílico (0,640 g; 2 mmol) se añadió en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, filtró y evaporó. El residuo se filtró sobre gel de sílice utilizando una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH (99/1 en volumen) como eluyente. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,206 g de compuesto intermedio 41.

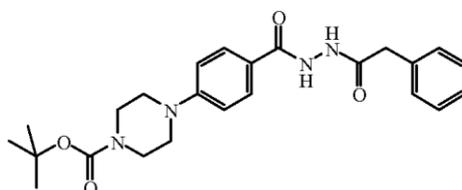
b) Preparación del compuesto intermedio 42



5 Una mezcla de compuesto intermedio 41 (0,206 g; 0,46 mmol), 4 ml de HCl/iPrOH y 8 ml de CH₃CN se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El producto se precipitó, se separó mediante filtración y se secó, proporcionando 0,104 g de compuesto intermedio 42.

Ejemplo A16

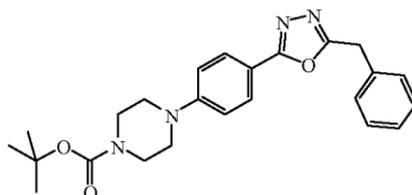
a) Preparación del compuesto intermedio 43



10 Una mezcla de compuesto intermedio 11 (0,918 g; 3 mmol), EDCl (0,843 g; 4,4 mmol), HOBt (0,594 g; 4,4 mmol) y 10 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió hidrazida del ácido fenilacético (1 g; 6,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice Desactivada Base) 8 μm, 250 g, D. I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con las siguientes fases móviles. Fase A: una disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B (opcional): CH₃OH; fase C: CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, proporcionando 0,802 g de compuesto intermedio 43.

15

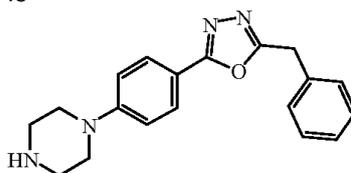
b) Preparación del compuesto intermedio 44



20 Una mezcla de compuesto intermedio 43 (0,263 g; 0,6 mmol) y 10 ml de THF se agitó a temperatura ambiente. Se añadió de una vez 7-oxa-4-tia-3,5-diazaoctano-2,4-diaminio, 3,3-dietil-6-oxo-, sal interna 4,4-dióxido (0,214 g; 0,9 mmol) (reactivo de Burgess). La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en 2 ml de agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La mezcla se secó sobre el filtro Isolute y la capa orgánica se evaporó. El residuo se separó mediante filtración sobre gel de sílice utilizando una mezcla de CH₂Cl₂ y CH₃OH (96/4 en volumen) como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, proporcionando 0,214 g de compuesto intermedio 44.

25

c) Preparación del compuesto intermedio 45

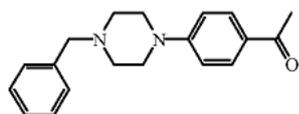


Una mezcla de compuesto intermedio 44 (0,172 g; 0,41 mmol) y 8 ml de CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron 0,8 ml de CF_3COOH . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó a 50°C mediante una corriente de nitrógeno. El residuo se agitó en agua, se trató con NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se evaporó y se secó, proporcionando 0,127 g de compuesto intermedio 45.

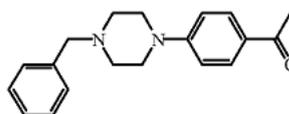
5

Ejemplo A17

a) Preparación del compuesto intermedio 46 y del compuesto intermedio 47



compuesto intermedio 46



compuesto intermedio 47

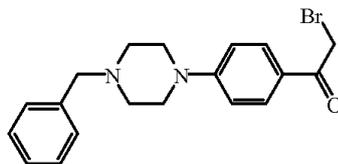
. 2HBr

Una mezcla de 1-[4-(1-piperazinil)fenil]etanona (25 g; 0,122 mol), Na_2CO_3 (14,269 g; 0,135 mol) y 150 ml de THF se agitó a temperatura ambiente. Bromometil-benceno (16,102 ml; 0,135 mol) y 50 ml de THF se añadieron gota a gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó, filtró y evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El producto se separó por filtración y se secó, proporcionando 31,5 g de compuesto intermedio 46. 10 g del compuesto intermedio 46 se disolvieron en 50 ml de acetonitrilo. La sal se formó mediante la adición de HBr al 48%. La sal se precipitó, se separó mediante filtración y se secó, proporcionando 5,5 g de compuesto intermedio 47.

10

15

b) Preparación del compuesto intermedio 48

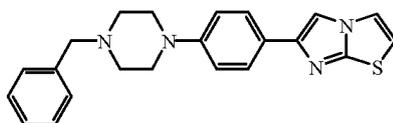


. 2HBr

Una mezcla de compuesto intermedio 47 (3,94 g; 0,00864 mol) y 75 ml de $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$ se agitó a temperatura ambiente. Se añadió Br_2 (0,487 ml; 0,0095 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua helada. El producto se separó mediante filtración, se lavó con DIPE y se secó, proporcionando 3,69 g de compuesto intermedio 48 (80%).

20

c) Preparación del compuesto intermedio 49

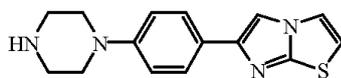


. 2HBr

Una mezcla de compuesto intermedio 48 (1,069 g; 0,002 mol), 2-tiazolamina (0,2 g; 0,002 mol) y 25 ml de etanol se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió. El producto se separó mediante filtración, se lavó con etanol y DIPE y se secó, proporcionando 0,794 g de compuesto intermedio 49.

25

d) Preparación del compuesto intermedio 50



. 2HBr

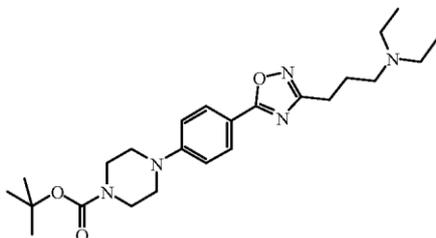
Compuesto intermedio 49 (0,661 g; 0,00123 mol) se agitó en agua, se trató con Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó, filtró y evaporó. El residuo y 30 ml de dicloroetano se agitaron a temperatura ambiente. Se

30

añadió éster 1-cloroetílico de ácido carbonoclorídico (0,161 ml; 0,00148 mol) y la mezcla se agitó a 85°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en metanol y se agitó a 85°C en un recipiente cerrado durante 7 días. El disolvente se evaporó, proporcionando 0,357 g de compuesto intermedio 50.

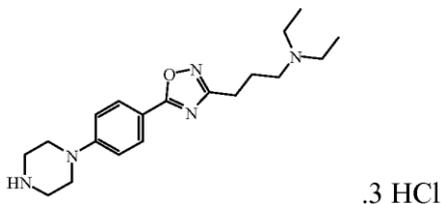
Ejemplo A18

5 a) Preparación del compuesto intermedio 51



Una mezcla de 4-(diethylamino)-*N*-hidroxibutanimidamida (0,693 g; 4 mmol), NaH al 60% (0,160 g; 4 mmol) y 20 ml de THF se agitó a temperatura ambiente. Éster 1,1-dimetil-etílico del ácido 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-1-piperazincarboxílico (0,640 g; 2 mmol) se añadió en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 144 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC método C. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, proporcionando 0,161 g de compuesto intermedio 51.

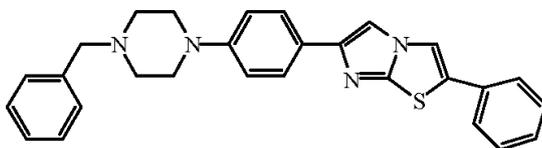
10 b) Preparación del compuesto intermedio 52



15 Una mezcla de compuesto intermedio 51 (0,161 g; 0,36 mmol), 2,5 ml de HCl/iPrOH y 5 ml de CH₃CN se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó, proporcionando 0,163 g del compuesto intermedio 52.

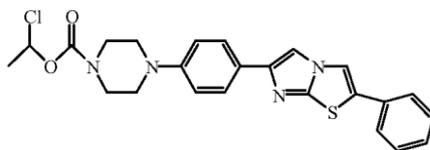
Ejemplo A19

20 a) Preparación del compuesto intermedio 53



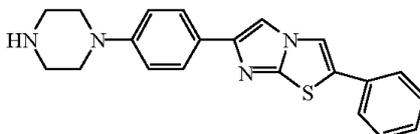
Una mezcla de compuesto intermedio 48 (2,17 g; 0,004 mol), 5-fenil-2-tiazolamina (2,115 g; 0,012 mol) y 50 ml de etanol se agitó a 75°C durante 18 horas. El producto se precipitó, se separó mediante filtración, se lavó con DIPE y se secó, proporcionando 1,8 g de compuesto intermedio 53.

b) Preparación del compuesto intermedio 54



5 Éster 1-cloroetílico del ácido carbonoclorídico (1,734 ml; 0,0159 mol) se añadió a una mezcla agitada de compuesto intermedio 53 (1,79 g; 0,00397 mol), 1,522 ml de DIPEA y 30 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó y se co-evaporó tres veces con xileno, proporcionando el compuesto intermedio 54, un residuo utilizado como tal en la siguiente reacción.

c) Preparación del compuesto intermedio 55



10 Una mezcla de compuesto intermedio 54 (1,821 g; 0,0039 mol) y 25 ml de metanol se sometió a reflujo durante 18 horas. Se añadieron 2 ml de HBr al 48%. La mezcla de reacción se agitó, se sometió a reflujo durante 83 horas y se vertió en 100 ml de H₂O que contenían 2 g de NaHCO₃. Después de agitar durante 15 minutos, el producto se separó mediante filtración, se lavó con H₂O tres veces y se secó a 50°C (vacío), proporcionando 0,5 g de compuesto intermedio 55 (36%).

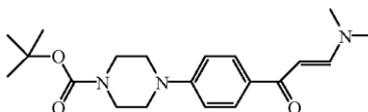
Ejemplo A20

a) Preparación del compuesto intermedio 56



15 Éster C,C'-bis(1,1-dimetileílico) de ácido dicarbónico (60,1 g; 0,276 mol) se añadió en pequeñas porciones a una disolución agitada de 1-[4-(1-piperazinil)fenil]etanona (50,0 g; 0,245 mol) en CH₂Cl₂ seco (400 ml) a temperatura ambiente. La disolución obtenida se agitó durante 0,5 horas. El disolvente se separó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (eluyente: cloroformo), proporcionando 40,7 g (55%) de compuesto intermedio 56.

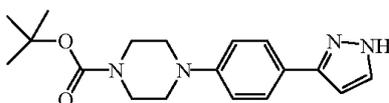
20 b) Preparación del compuesto intermedio 57



25 El compuesto intermedio 56 (78,4 g; 0,258 mol) se disolvió en 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (300 ml; 2,24 mol) y la disolución obtenida se sometió a reflujo durante 20 horas. Después se añadió diisopropiléter (150 ml) a la disolución caliente y la mezcla obtenida se dejó enfriar. Los cristales formados se separaron mediante filtración y se lavaron con diisopropiléter, proporcionando el compuesto intermedio 57.

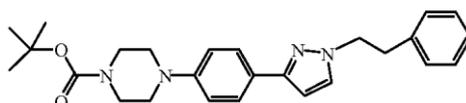
El filtrado se concentró en vacío para separar diisopropiléter, seguido por el reflujo del residuo durante 10 horas. Después se añadió diisopropiléter (150 ml), la mezcla se dejó enfriar y los cristales formados se separaron mediante filtración para dar una cantidad adicional del compuesto intermedio 57. El rendimiento total del compuesto intermedio 57 es 67,5 g (73%).

30 c) Preparación del compuesto intermedio 58



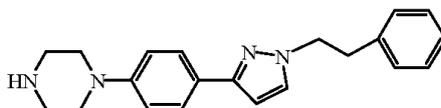
- 5 Monohidrato de hidrazina (7,5 ml; 115,0 mmol) se añadió a una disolución del compuesto intermedio 57 (13,8 g; 38,4 mmol) en etanol (100 ml) y la disolución resultante se volvió a someter a reflujo durante 5 horas. Después se añadió agua (100 ml) a la disolución caliente, después de ello, el etanol (aproximadamente 50 ml) se separó mediante destilación. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y los cristales formados se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron al aire, proporcionando 11,5 g (91%) de compuesto intermedio 58.

d) Preparación del compuesto intermedio 59



- 10 El compuesto intermedio 58 (15,52 g; 0,0473 mol) se disolvió en DMF seca (100 ml), a continuación se añadió NaH al 60% (4,16 g; 0,1040 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Posteriormente, se añadió 2-bromoetilbenceno (14,25 ml; 0,1040 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se diluyó con hexano (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua tres veces y la capa orgánica se separó. El producto se separó mediante filtración y se recristalizó en la mezcla de DCM-hexano, proporcionando 15,0 g (73%) del compuesto intermedio 59.

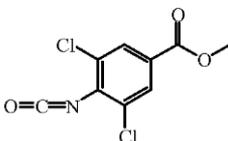
15 e) Preparación del compuesto intermedio 60



- 20 El compuesto intermedio 59 (23,55 g; 0,0545 mol) se disolvió en acetonitrilo seco (500 ml), a continuación se añadió HCl 6N (250 ml 1,50 mol) y la mezcla de reacción se mantuvo durante la noche. Después de ello, la mezcla de reacción se evaporó para separar acetonitrilo (aproximadamente 400 ml), se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con benceno. La capa acuosa se separó y se basificó con KOH 1N a pH = 9-10. Esto condujo a la formación de un producto oleoso que se volvió gradualmente cristalino. Este producto se filtró y se lavó con agua. A continuación, el precipitado se disolvió en DCM (200 ml) y los aditivos insolubles se separaron mediante filtración. El filtrado se concentró en vacío, proporcionando 17,0 g (94%) de compuesto intermedio 60.

Ejemplo A21

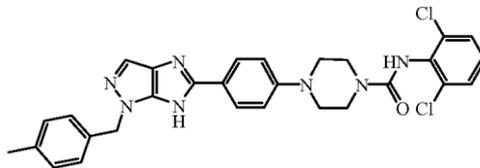
25 a) Preparación del compuesto intermedio 61



- 30 Norite (0,8 g) se añadió a una disolución de éster metílico del ácido 4-amino-3,5-diclorobenzoico (8,00 g; 36,3 mmol) y éster triclorometílico de ácido carbonoclorídico (8,0 ml; 66,2 mmol) en tolueno seco (72 ml). La mezcla resultante se calentó con agitación en una bomba de acero inoxidable de un aparato Parr a 110°C durante 20 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se burbujeó con argón durante 2 horas para separar el fosgeno y cloruro de hidrógeno. A continuación, el filtrado se concentró en vacío. El producto bruto se trató con hexano frío (15 ml), el precipitado se separó mediante filtración y el filtrado se evaporó para proporcionar 2,82 g (31,5%) de compuesto intermedio 61. El precipitado se trató con hexano (40 ml) con agitación a 40°C. La pequeña cantidad de sedimento oscuro se separó mediante filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 5,68 g (64%) de compuesto intermedio 61. El rendimiento total del compuesto intermedio 61 es 8,50 g (95%).

B. Preparación de los compuestosEjemplo B1

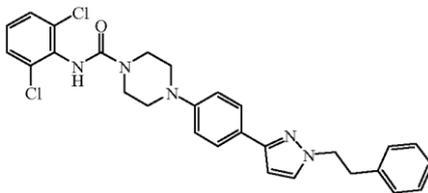
Preparación del compuesto 1



- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 4 (0,060 g, 0,000161 mol) y 1,3-dicloro-2- isocianatobenceno (0,033 g, 0,000177 mol) en THF seco (1 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se lavó con Et₂O (2 veces), proporcionando 0,081 g (90%) del compuesto 1.

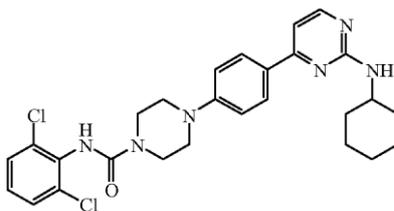
Ejemplo B2

a) Preparación del compuesto 2



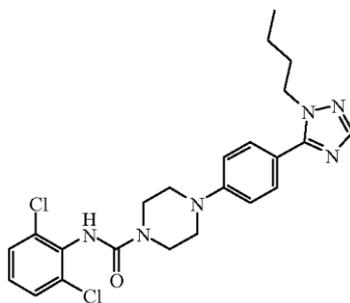
- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 8 (0,085 g, 0,00021 mol), Et₃N (0,091 g, 0,0009 mol) y CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 1,3-dicloro-2- isocianatobenceno (0,056 g, 0,0003 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con H₂O (2 ml) y se secó sobre un filtro de Isolute. La capa orgánica se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC Método B. Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó.
- 15 El residuo se agitó en DIPE. El disolvente se evaporó (corriente de N₂ a 50°C) y el sólido se secó, proporcionando 0,046 g del compuesto 2.

b) Preparación del compuesto 3



- 20 Una mezcla de compuesto intermedio 10 (0,307 g, 0,00075 mol), Et₃N (0,243 g, 0,0024 mol) y CH₂Cl₂ (c.s.) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,147 g, 0,00078 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con H₂O (2 ml), se secó sobre un filtro de Isolute y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en CH₃CN. El producto se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó, proporcionando 0,21 g de compuesto 3.

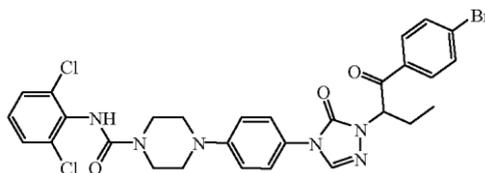
c) Preparación del compuesto 4



- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 15 (0,179 g, 0,0005 mol), Et₃N (0,182 g, 0,0018 mol) y CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,112 g, 0,0006 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con H₂O (2 ml) y se secó sobre un filtro de Isolute. La capa orgánica se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se solidificó mediante agitación en DIPE (2 ml). El disolvente se evaporó y el residuo sólido se secó, proporcionando 0,071 g del compuesto 4.

Ejemplo B3

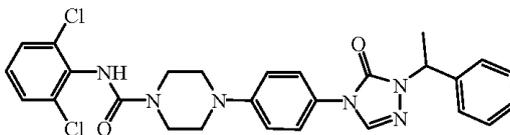
Preparación del compuesto 5



- 10 El compuesto intermedio 17 se convirtió en su sal de ácido clorhídrico por métodos conocidos de la bibliografía (0,25 g, 0,00049 mol; .HCl), y luego se mezcló con 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,102 g, 0,00054 mol) y DIPEA (0,097 g, 0,00075 mol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó mediante filtración y se secó. El producto bruto se agitó en H₂O y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó (Extrelut) y el disolvente se evaporó, dando 0,07 g del compuesto 5.

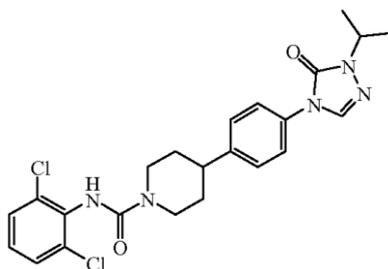
Ejemplo B4

a) Preparación del compuesto 6



- 20 Una mezcla de compuesto intermedio 19 (0,00060 mol) y 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,00066 mol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se trituroó en DIPE. El precipitado se separó mediante filtración y se secó, proporcionando 0,264 g de compuesto 6.

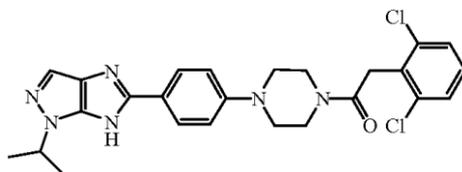
b) Preparación del compuesto 7



- 5 1,3-dicloro-2-isocianatobenceno (0,000698 mol) se añadió a una disolución ligeramente turbia de compuesto intermedio 22 (0,000698 mol) en CH_2Cl_2 (10 ml, p.a.), agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de resolución instantánea sobre un cartucho Biotage 60 (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{NH}_3 \text{ 7 N}/\text{CH}_3\text{OH})$ de 100/0 a 95/5 v/v). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, proporcionando 0,171 g de compuesto 7.

Ejemplo B5

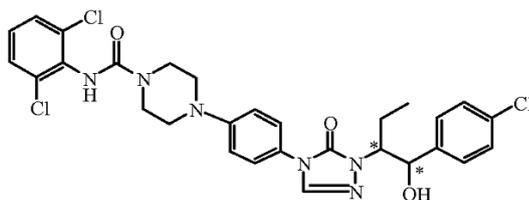
Preparación del compuesto 8



- 10 Una mezcla de compuesto intermedio 25 (0,060 g, 0,000193 mol), ácido 2,6-diclorobencenoacético (0,048 g, 0,000232 mol), EDCI (0,044 g, 0,000232 mol), HOBt $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,036 g, 0,000232 mol) y DIPEA (0,000965 mol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se agitó durante la noche a 50°C. CH_2Cl_2 se añadió a la mezcla y la mezcla se extrajo con NaHCO_3 (semisaturada) y H_2O . La capa orgánica separada se filtró a través de sílice y se secó (MgSO_4). El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna 100 x 21 mm, Nucleosil (Macherey-Nagel) Si50, 10 μm ; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 0,0 min: 100/0; 1,2 min: 100/0; 5,0 min: 0/100; 9,0 min: 0/100; caudal: 35 ml/min). Las fracciones deseadas se recogieron y se trataron, proporcionando 0,070 g (73%) del compuesto 8.

Ejemplo B6

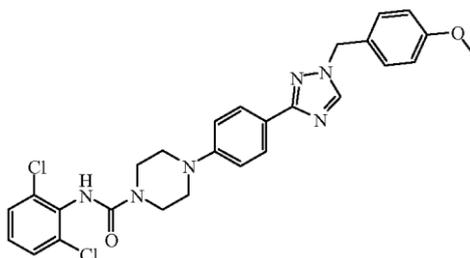
Preparación del compuesto 24



- 20 mezcla de R,R y S,S
- Una mezcla de compuesto intermedio 26 (0,250 g, 0,00058 mol), 1,3-dicloro-2- isocianatobenceno (0,121 g, 0,00064 mol) y CH_2Cl_2 (25 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y DIPE se añadió al residuo. El sólido se filtró y se secó. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (HPLC método C). Las fracciones deseadas se recogieron y trataron, proporcionando 0,204 g del compuesto 24.

25 Ejemplo B7

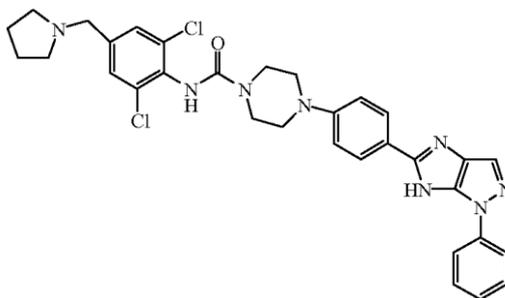
Preparación del compuesto 29



- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 36 (0,295 g; 0,7 mmol), trietilamina (0,56 ml; 4 mmol) y CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1,3-dicloro-2- isocianatobenceno (0,188 g; 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con 2 ml de agua y se secó sobre un filtro de Isolute. La capa orgánica se evaporó. El residuo se filtró sobre gel de sílice utilizando una mezcla de CH_2Cl_2 y CH_3OH (97/3 en volumen) como eluyente. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, proporcionando 0,277 g del compuesto 29.

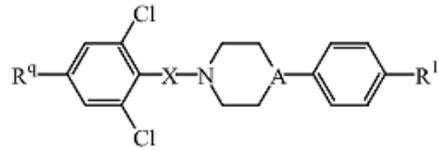
Ejemplo B8

Preparación del compuesto 54

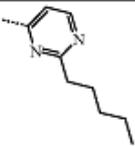
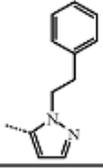
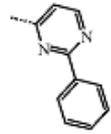
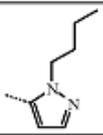
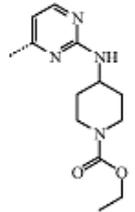
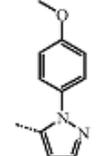
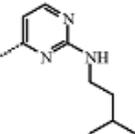
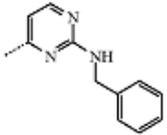
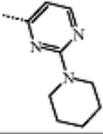


- 10 A una suspensión del compuesto intermedio 32 (527,048 mg; 1,872 mmol) en 10 ml de acetonitrilo y 4 ml de DCM, se añadió $\text{C}(=\text{O})\text{Cl}_2$ al 20% en tolueno (1,701 ml; 3,403 mmol). La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se lavó con CH_3CN seco reciente. El precipitado isocianato se añadió a una suspensión del compuesto intermedio 30 (586 mg; 1,701 mmol) y DIPEA (0,845 ml; 5,104 mmol en DCM (20 ml). Mientras tanto, el filtrado se concentró a 30°C para separar DCM y se añadieron 1,7 ml de $\text{C}(=\text{O})\text{Cl}_2$ reciente al 20% en tolueno y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Un segundo lote de compuesto intermedio 32 (431 mg) se añadió a la mezcla y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró, el residuo se lavó con un poco de CH_3CN seco y se añadió a la mezcla de reacción del compuesto intermedio 30. La reacción se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice Desactivada Base) 8 μm , 250 g, D. I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con las siguientes fases móviles. Fase A: 90% de una disolución al 0,5% de NH_4OAc en agua + 10% de CH_3CN ; fase B (opcional): CH_3OH ; fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron parcialmente a 30°C y se neutralizaron a pH 8-9 con una disolución saturada de NaHCO_3 . El precipitado formado se separó mediante filtración y se secó, proporcionando 820 mg de compuesto 54 (78%).
- 15
- 20
- 25 La Tabla 1a lista compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, preparados por analogía a uno de los anteriores N° de Ejemplo.

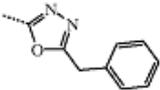
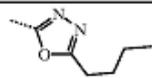
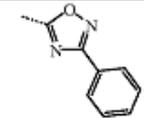
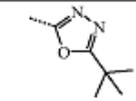
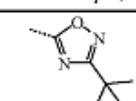
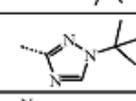
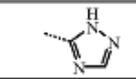
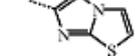
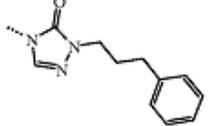
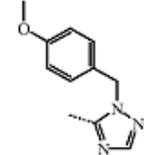
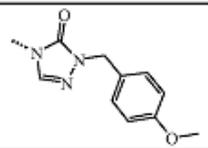
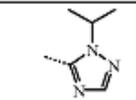
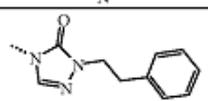
Tabla 1a



Co. No.	Ej. No.	A	X	R ¹	R ^q
1	B1	N			H--
2	B2.a	N			H--
3	B2.b	N			H--
4	B2.c	N			H--
5	B3	N			H--
6	B4.a	N			H--
7	B4.b	CH			H--
8	B5	N			H--
9	B1	N			H--
10	B2.a	N			H--
11	B2.a	N			H--

Co. No.	Ej. No.	A	X	R ¹	R ⁹
12	B2.a	N			H--
13	B2.a	N			H--
14	B2.a	N			H--
15	B2.a	N			H--
16	B2.a	N			H--
17	B2.a	N			H--
18	B2.a	N			H--
19	B2.b	N			H--
20	B2.b	N			H--
21	B2.b	N			H--

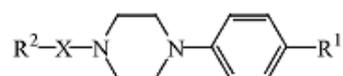
Co. No.	Ej. No.	A	X	R ¹	R ^q
22	B2.c	N			H--
23	B2.c	N			H--
24	B6	N			H--
25	B4.a	N			H--
26	B4.a	N			H--
27	B5	N			H--
28	B7	N			H--
29	B7	N			H--
30	B7	N			H--
31	B7	N			H--
32	B7	N			H--
33	B7	N			H--
34	B7	N			H--

Co. No.	Ej. No.	A	X	R ¹	R ^q
35	B7	N			H--
36	B7	N			H--
37	B7	N			H--
38	B7	N			H--
39	B7	N			H--
40	B7	N			H--
41	B2.a	N			H--
42	B7	N			H--
43	B7	N			H--
44	B4.b	CH			H--
45	B2.c	N			H--
46	B4.b	CH			H--
47	B2.c	N			H--
48	B4.b	CH			H--

Co. No.	Ej. No.	A	X	R ¹	R ^q
49	B7	N			H--
50	B4.b	CH			H--
51	B7	N			H--
52	B5	N			H--
53	B8	N			
54	B8	N			
55	B8	N			
56	B8	N			
57	B2.a	N			HOCH ₂ --
58	B8	N			
59	B2.a	N			HOCH ₂ --
60	B8	N			
61	B2.a	N			HO--

Co. No.	Ej. No.	A	X	R ¹	R ^q
62	B2.a	N			HO--
63	B7	N			
64	B8	N			
65	B7	N			

Tabla 1b

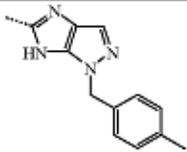
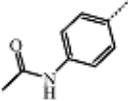
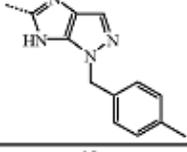
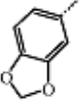
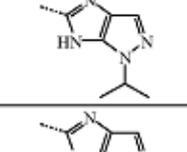
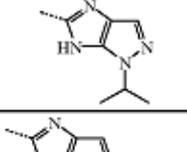
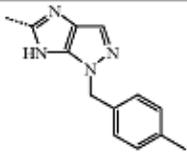
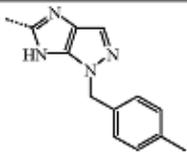
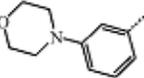
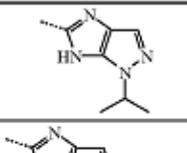
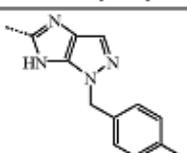
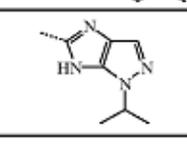
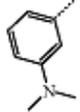
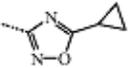


5

Co. No.	X	R ¹	R ²	Sal
66				
67				
68				
69				
70				
71*				
72				

Co. No.	X	R ¹	R ²	Sal
73*				
74*				
75				
76*				
77				
78				
79				
80*				
81				
82				
83				
84				

Co. No.	X	R ¹	R ²	Sal
85				
86				
87*				
88				
89				
90				
91				
92				
93*				
94				
95				
96				

Co. No.	X	R ¹	R ²	Sal
97				
98*				
99				
100				
101				
102				
103				
104				
105				
106				
107*				

Co. No.	X	R ¹	R ²	Sal
108				
109*				
110				
111*				
112				
113*				
114				
115				sal trifluoroacetato
116				
117*				

* Compuestos de la biblioteca de terceros

C. Parte Analítica

5 LCMS

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se utilizaron los métodos siguientes.

Procedimiento general A

10 La medición mediante HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna (ajustado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los respectivos métodos que figuran más abajo. El flujo de la columna se dividió a un detector MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electroproyección. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo

desde 100 a 1000 en 1 segundo utilizando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo en 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

- 5 La medición LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una _bomba binaria, un organizador de la muestra, un calentador de columna (ajustado a 55°C), un detector de matriz de diodos (DAD) y una columna según se especifica en los respectivos métodos que figuran más adelante. El flujo de la columna se dividió a un detector MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electroproyección. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,18 segundos utilizando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. La tensión de la aguja capilar era 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo en 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general C

- 15 Los análisis por LCMS para los compuestos se realizaron en el Surveyor MSQ™ (Thermo Finnigan, EE.UU.) que comprende un detector de matriz de fotodiodos (PDA; 190 a 800 nm) y una columna según se especifica en los respectivos métodos que figuran más adelante. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector MS estaba configurado con APCI (ionización química a presión atmosférica, + o - iones). Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 45 a 1000 (de unidad de masa atómica) en 0,3 segundos. Condiciones APCI típicas utilizan una corriente de descarga de corona de 10 µA y una tensión de cono de 30 V. La temperatura de la sonda APCI era 640°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Xcalibur™.

Procedimiento LCMS 1

- 25 Además del procedimiento general A: HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase A móvil: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A a 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 1% de A y 99% de B en 1 minuto y mantener estas condiciones durante 1 minuto y re-equilibrado con 100% de A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Procedimiento LCMS 2

- 35 Además del procedimiento general A: Calentador de columna se fijó en 60°C. HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% de A a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 100% de B en 0,5 minutos y mantener estas condiciones durante 1 minuto y re-equilibrado con 100% de A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Procedimiento LCMS 3

- 40 Además del procedimiento general A: HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un Chromolith (4,6 x 25 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 96% de A, 2% de B y 2% de C, a 49% B y 49% de C en 0,9 minutos, a 100% de B en 0,3 minutos y mantener durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Procedimiento LCMS 4

Además del procedimiento general B: UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra-Resolución) se llevó a cabo en una columna (BEH) C18 de etilsiloxano/sílice puenteada (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron 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 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantuvo durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

Procedimiento LCMS 5

5 Además del procedimiento general C: HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Waters XTerra MS C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: disolución acuosa al 0,1% de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo). En primer lugar, 100% de A se mantuvo durante 0,1 minutos. A continuación se aplicó un gradiente a 5% de A y 95% de B en 3 minutos y se mantuvo durante 0,8 minutos. El volumen de inyección fue de 1 µl. La columna estaba a temperatura ambiente.

10 Puntos de fusión

Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima fue de 400°C.

15 Los valores son los valores picos y se obtienen con las incertidumbres experimentales que se asocian comúnmente con este método analítico.

Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron utilizando un aparato Gallenkamp de Sanyo Gallenkamp. Los puntos de fusión determinados de esta manera se indican con "**".

Tabla 2a: Datos analíticos de LCMS y punto de fusión (R_t: tiempo de retención en minutos; [M + H]⁺ significa la masa protonada del compuesto, el procedimiento de LCMS se refiere al método utilizado para LCMS).

Comp. Nº	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento LCMS	Punto de fusión (°C)
1	1,28	560	4	n.d.
9	1,15	498	4	n.d.
8	1,26	497	4	n.d.
27	1,36	559	4	n.d.
2	6,23	520	1	163,4
6	5,81	537	1	207,9
10	6,10	506	1	191,4
24	5,96	615	1	n.d.
4	5,36	473	2	135,5
5	6,23	657	1	n.d.
25	0,89	489	3	165,7
3	5,96	525	2	203,2

ES 2 558 152 T3

Comp. N°	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento LCMS	Punto de fusión (°C)
22	5,33	507	2	209,4
19	5,89	513	2	179,3
23	5,46	521	2	181,0
26	5,15	475	1	194,1
20	5,57	533	2	220,3
7	4,98	474	2	215,0
11	5,99	586	2	249,8
12	5,96	498	2	n.d.
14	6,60	504	1	222,3
13	6,22	520	1	167,3
15	5,44	472	2	183,2
21	6,04	511	2	247,7
16	6,61	484	1	193,8
17	5,43	598	2	n.d.
18	5,27	522	2	n.d.
28	5,67	521	1	174,8
29	5,24	537	2	185,4
30	5,97	535	1	181,9
31	5,70	522	2	189,4
32	5,26	473	2	175,2
33	6,59	536	1	146,3

ES 2 558 152 T3

Comp. N°	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento LCMS	Punto de fusión (°C)
34	6,18	508	1	180,1
35	5,44	508	2	201,0
36	5,52	474	2	181,9
38	5,75	474	1	214,0
39	6,28	474	1	209,3
40	4,94	459	2	186,7
41	6,04	534	2	137,3
42	4,34	418	1	n.d.
43	n.d.	n.d.	-	n.d.
44	1,94	550	5	177-178*
45	5,17	537	2	173,9
46	1,85	552	5	100-105*
47	4,89	459	2	202,5
48	1,89	536	5	200-201*
49	4,87	432	1	235,0
50	1,85	522	5	180-181*
51	4,39	531	2	n.d.
52	6,83	547	1	290,5
53	5,26	507	2	n.d.
54	5,78	615	1	231,7
55	5,32	643	2	208,4

ES 2 558 152 T3

Comp. N°	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento LCMS	Punto de fusión (°C)
56	5,09	629	2	160,2
57	1,83	550	5	147-148*
58	4,77	581	2	n.d.
59	1,91	564	5	189-191*
60	n.d.	n.d.	-	172,8
61	1,85	536	5	165-167*
62	1,95	550	5	207-209*
63	2,01	578	5	194-195*
64	n.d.	n.d.	-	235,3
65	2,07	592	5	148-149*
66	1,19	498	4	n.d.
67	1,19	464	4	n.d.
68	1,31	560	4	n.d.
69	1,30	498	4	n.d.
70	1,32	526	4	n.d.
71	1,51	474	4	n.d.
72	1,20	480	4	n.d.
73	1,48	500	4	n.d.
74	1,37	438	4	n.d.
75	1,40	560	4	n.d.
76	1,49	466	4	n.d.

ES 2 558 152 T3

Comp. N°	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento LCMS	Punto de fusión (°C)
77	1,32	542	4	n.d.
78	0,88	473	4	n.d.
79	1,06	535	4	n.d.
80	1,41	482	4	n.d.
81	1,19	444	4	n.d.
82	1,11	460	4	n.d.
83	1,30	522	4	n.d.
84	1,17	460	4	n.d.
85	1,20	444	4	n.d.
86	1,21	476	4	n.d.
87	1,25	415	4	n.d.
88	1,26	480	4	n.d.
89	1,14	444	4	n.d.
90	1,14	460	4	n.d.
91	1,13	515	4	n.d.
92	1,11	474	4	n.d.
93	1,32	429	4	n.d.
94	1,26	522	4	n.d.
95	1,27	492	4	n.d.
96	1,18	456	4	n.d.
97	1,16	549	4	n.d.

Comp. Nº	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento LCMS	Punto de fusión (°C)
98	1,25	442	4	n.d.
99	1,25	536	4	n.d.
101	1,14	430	4	n.d.
102	1,28	506	4	n.d.
103	1,26	577	4	n.d.
104	1,16	429	4	n.d.
105	1,32	506	4	n.d.
106	0,99	473	4	n.d.
107	1,34	441	4	n.d.
108	1,30	491	4	n.d.
109	1,45	492	4	n.d.
110	1,34	505	4	n.d.
111	1,29	441	4	n.d.
112	1,24	464	4	n.d.
113	1,44	481	4	n.d.
115	1,07	474	4	n.d.
116	1,35	526	4	n.d.
117	1,38	467	4	n.d.

n.d. = No determinado

Tabla 2b: Datos analíticos de LCMS - R_t significa tiempo de retención (en minutos), [M-H]⁻ significa la masa del compuesto desprotonado (modo negativo), el procedimiento de LCMS se refiere al método utilizado para la LCMS.

Comp. Nº	R _t	[M-H] ⁻	Procedimiento de LCMS	Punto de fusión (°C)
37	6,46	492	1	232,4

D. Ejemplo farmacológico

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

- 5 La actividad inhibidora de los presentes compuestos sobre la actividad de DGAT1 se rastreó en un ensayo de procedimiento de un solo pocillo utilizando DGAT1 que comprende las preparaciones de membrana y el sustrato de DGAT1 que comprende micelas y determinando el triacilglicerol radiactivo formado que entra en estrecha proximidad de una superficie de placa de resolución instantánea por radioluminiscencia.

Dicho ensayo se describe en detalle en el documento WO2006/067071, cuyo contenido se incorpora en esta memoria como referencia.

- 10 Por actividad de DGAT1 se entiende la transferencia de ácidos grasos activados con coenzima A a la posición 3 de 1,2-diacilgliceroles, formando así una molécula de triglicérido, por parte de la enzima DGAT1.

ETAPA 1 DEL ENSAYO: Expresión de DGAT1

- 15 DGAT1 humana (NMO 12079.2) se clonó en el vector pFastBac, que contiene el inicio de la traducción, una etiqueta FLAG en el extremo N-terminal tal como se describe en la bibliografía y una secuencia Kozak viral (AAX) que precede a ATG para mejorar la expresión en células de insecto. La expresión se realizó 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., Lusi, A.J. , Erickson, S.K. y Farese, R.V. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 13018-13023) utilizando células SF9.

ETAPA 2 DEL ENSAYO: Preparación de membranas de DGAT1

- 20 Células SF9 transfectadas durante 72 h se recogieron por centrifugación (13000 rpm-15 min-4°C) y se lisaron en tampón de lisis 2x 500 ml (sacarosa 0,1 M, KCl 50 mM, KH₂PO₄ 40 mM, EDTA 30 mM pH 7,2. Las células se homogeneizaron mediante un disruptor celular. Después de la centrifugación 1380 rpm-15min-4°C (SN descartado), el sedimento se resuspendió en 500 ml de tampón de lisis y las membranas de células totales se recogieron mediante ultracentrifugación a 34000rpm (100 000 g) durante 60 min (4°C). Las membranas recogidas se resuspendieron en tampón de lisis, se dividieron en partes alícuotas y se almacenaron con glicerol al 10% a -80°C hasta su uso.

ETAPA 3 DEL ENSAYO: Preparación de sustrato de DGAT que comprende micelasMateriales

- 30 a) 1,2-dioleoil-sn-glicerol, 10 mg/ml (1,2-diacilglicerol (DAG))
Disolver en acetonitrilo; evaporar la disolución de acetonitrilo bajo nitrógeno y reconstituir en cloroformo a una concentración final de 10 mg/ml.
- b) L- α -fosfatidilcolina, 1 mg/ml (fosfatidilcolina (PC))
Disolver en cloroformo a una concentración final de 1 mg/ml y almacenar a 4°C.
- 35 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.

Método

- 40 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 recipiente 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 tratamiento con ultrasonidos en hielo. El proceso de tratamiento con ultrasonidos consiste en ciclos de tratamiento con ultrasonidos de 10 segundos en el baño de tratamiento con ultrasonidos, seguido de 10 segundos de enfriamiento en hielo y repetición de este ciclo de tratamiento con ultrasonidos hasta obtener una disolución homogénea (se tarda aproximadamente 15 minutos). Las micelas obtenidas de este modo se almacenan a -20°C hasta su uso posterior y contienen DAG a una concentración final de 1,61 mM.

- 45 ETAPA 4 DEL ENSAYO: Ensayo de DGAT FlashPlate™

Materiales

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

b) N-etilmaleimida, 5M

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

c) Mezcla de sustratos (para placa de 1384 pocillos = 3840 µl)

5 Material de micelas 612 µl (51 µM final)

16,6 µl de oleoilCoA 9,7 mM

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

3188,4 µl de Tris pH 7,4, 10 mM

d) Mezcla de enzimas (para placa de 1384 pocillos = 3520 µl) (5 µg/ml)

10 Añadir 11,73 µl de material de membrana de DGAT (1500 µg/ml) a 3508 µl de tampón de ensayo.

e) Mezcla de parada (para placa de 1384 pocillos = 7,68 ml) (250 mM)

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

Método

15 La actividad de DGAT en preparaciones de membrana se ensayó en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 150 mM, EDTA 1 mM y BSA al 0,2%, que contiene 50 µM de DAG, 32 µg/ml de PC/PS y 8,4 µM de [³H]-oleoilCoA (a una actividad específica de 30 nCi/pocillo) en un volumen final de 50 µl en formato de 384 pocillos utilizando Basic Image FlashPlate™ desplazada al rojo (Perkin Elmer N° de Cat. SMP400).

20 En detalle, 10 µl de mezcla de enzimas y 10 µl de mezcla de sustratos se añadieron a 30 µl de tampón de ensayo, opcionalmente en presencia de 1 µl de DMSO (en blanco y controles) o 1 µl del compuesto a ensayar. Esta mezcla de reacción se incubó durante 120 minutos a 37°C y la reacción enzimática se detuvo mediante la adición de 20 µl de la mezcla de parada. Las placas se sellaron y las vesículas se dejaron sedimentar durante la noche a temperatura ambiente. Las placas se centrifugaron durante 5 minutos a 1500 rpm y se midieron en un aparato Leadseeker.

25 Se realizaron experimentos con diferentes concentraciones del compuesto de ensayo y se calcularon y trazaron curvas en base a % de CTRL_{min} (% de control normalizado).

El % de CTRL_{min} se calculó de acuerdo con la ecuación 1,

Ecuación 1: % de CTRL_{min} = (muestra - LC) / (HC - LC)

30 en donde HC (alto control) se refiere a la mediana del valor de radioluminiscencia medido en los pocillos con enzima y el sustrato, pero sin compuesto de ensayo, LC (bajo control) se refiere a la mediana del valor de fondo de radioluminiscencia medido en los pocillos con sustrato sin enzima y sin compuesto de ensayo, y muestra se refiere al valor medido en radioluminiscencia en los pocillos con sustrato, enzima y compuesto de ensayo a una concentración particular.

35 Los valores calculados de % de CTRL_{min} forman una curva de dosis-respuesta sigmoidal descendente y a partir de esta curva se calcularon los valores pCl₅₀ (-logCl₅₀, en que Cl₅₀ representa la concentración a la que el compuesto de ensayo da una inhibición del 50% de la actividad de DGAT1). La Tabla 3 muestra los valores pCl₅₀ para los compuestos de fórmula (I).

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

Tabla 3: Valores pCl_{50} (valores de Cl_{50} expresados en M)

Co. No.	pCl_{50} (media si se ensaya más de una vez)
7	5.61
26	5.74
25	6.13
6	6.52
20	5.88
3	6.30
19	5.99
21	5.24
17	5.17
11	5.71
16	5.19
14	5.46
12	5.55

Co. No.	pCl_{50} (media si se ensaya más de una vez)
15	5.31
18	5.05
10	6.50
13	5.46
2	6.96
23	5.93
22	6.00
4	6.39
9	8.19
8	7.52
1	8.05
27	6.92
24	6.35

Continuación

Co. No.	pCl ₅₀ (media si se ensaya más de una vez)
5	6.18
45	6.03
29	7.51
42	6.13
47	5.77
30	7.49
41	6.22
32	7.08
40	6.39
115	5.05
70	6.74
103	5.38
79	5.74
99	5.42
108	5.31
95	5.45
105	5.36
94	5.45
116	5.04
83	5.51
97	5.44
96	5.45
102	5.39
110	5.14
77	5.86
68	6.89
75	5.94
49	5.73
33	6.98
44	6.03
48	5.76
46	5.93
50	5.71
39	6.40
37	6.76
28	7.60
38	6.56
51	5.52
35	6.84
34	6.85
63	6.12
57	7.63
65	5.81
59	7.13

Co. No.	pCl ₅₀ (media si se ensaya más de una vez)
36	6.82
61	6.82
62	6.47
31	7.39
58	7.33
56	7.76
53	7.91
60	7.01
55	7.82
64	5.92
43	6.12
93	5.46
74	6.02
117	5.04
107	5.32
80	5.69
113	5.09
76	5.87
73	6.04
109	5.27
71	6.10
98	5.43
111	5.12
87	5.48
54	7.88
114	5.07
67	7.07
112	5.10
66	7.10
90	5.47
85	5.50
92	5.47
89	5.47
78	5.79
84	5.50
82	5.54
81	5.58
86	5.48
91	5.47
106	5.33
88	5.48
72	6.08
101	5.39
69	6.78

Co. No.	pCl ₅₀ (media si se ensaya más de una vez)
100	5.40
104	5.37
52	n.d.

B) Estudio in vivo para el efecto del compuesto de ensayo sobre las concentraciones plasmáticas de GLP-1

La elevación de las concentraciones plasmáticas de GLP-1 por un inhibidor de DGAT puede ser estudiada como sigue:

5 Perros son privados de alimentos durante un período de 22 horas. En el tiempo 0, a los animales se les da una comida líquida, que contiene 18% de grasa (p/p), mediante alimentación por sonda con un tubo de estómago. El compuesto de ensayo se administra por vía oral junto con la comida. Después de ello, se determina un perfil de plasma postprandial para GLP-1. Por lo tanto, se recoge sangre a intervalos de tiempo predeterminados en tubos de EDTA-plasma enfriados con hielo Vacutainers y las concentraciones de GLP-1 se miden en las muestras tomadas a 0 horas (justo antes de la comida) y a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Seis perros (3 machos y 3 hembras) se incluyen por grupo de dosis y el perfil de GLP-1 en plasma se compara con su propio perfil de GLP-1 previamente determinado en las mismas condiciones pero sin la administración del compuesto de ensayo.

Las determinaciones de GLP-1 en plasma se realizan con un kit ELISA de péptido -1 de tipo glucagón (activo) con placa de 96 pocillos de LINCO Research.

E. Ejemplos de composición

15 "Ingrediente activo" (i.a.) tal como se utiliza en todos 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, a uno cualquiera de los compuestos ejemplificados.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son como sigue:

1. Comprimidos

20	Ingrediente activo	5 a 50 mg
	Fosfato dicálcico	20 mg
	Lactosa	30 mg
	Talco	10 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
25	Fécula de patata	hasta 200 mg

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral, de manera que cada mililitro contiene 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetil celulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

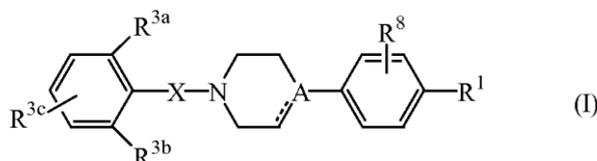
Se prepara una composición parenteral mediante agitación de 1,5% (peso/volumen) de ingrediente activo en disolución al 0,9% de NaCl.

4. Ungüento

35	Ingrediente activo	5 a 1000 mg
	Alcohol estearílico	3 g
	Lanolina	5 g
	Petróleo blanco	15 g
	Agua	hasta 100 g

REIVINDICACIONES

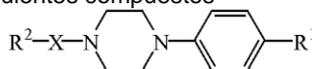
1. Un compuesto de fórmula



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

- 5 A representa CH o N;
la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso de que A represente un átomo de carbono;
X representa -NR^X-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^X-C(=O)-;
Z representa alcano C₁-C₆-diilo;
R^X representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 10 R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente
15 seleccionado entre hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxil-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-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; ariloxi; 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-;
- 20 tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo;
- 25 R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;
- 30 R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ alquil C₁₋₄-carbonilo;
- R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o
- 35 R⁶ y R⁷ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico saturado, de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener, además, uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄;
- R⁸ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
- 40 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada uno de los sustituyentes independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;
- 45 Het representa un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, no aromático o aromático, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo de 8 a 17 miembros, bicíclico o tricíclico, no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los
50 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

p representa 1 ó 2;
con la condición de que estén excluidos los siguientes compuestos



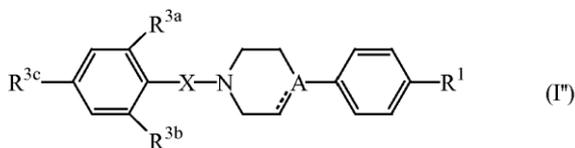
X	R ¹	R ²

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

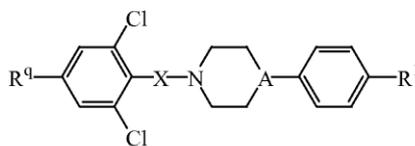
- 5 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde
A representa CH o N;
la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso de que A represente un átomo de carbono;
X representa $-NR^X-C(=O)-$; $-Z-C(=O)-$; $-Z-NR^X-C(=O)-$;
Z representa alcano C_1-C_6 -diilo;
10 R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente
15 seleccionado entre hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con aril- $C(=O)-$; hidroxil-alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con arilo o aril- $C(=O)-$; polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, en donde alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C_{1-4})-aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; amino; mono- o di-(alquilo C_{1-6})amino; 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; ariloxi; aril-alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O;
20 R⁴ representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C_{1-4} ; R⁷R⁶N-alquilo C_{1-4} ; alquiloxi C_{1-4} ; Het; arilo; R⁷R⁶N- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ;
25 R⁵ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
R⁶ representa hidrógeno; alquilo C_{1-4} alquil C_{1-4} -carbonilo;
R⁷ representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o
R⁶ y R⁷ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico saturado, de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener, además, uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} ;
30 R⁸ representa hidrógeno;
arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, seleccionándose cada uno de los sustituyentes independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , amino o mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino;
35 polihalo-alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquilo C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ;
Het representa un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, no aromático o aromático, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo de 8 a 17 miembros, bicíclico o tricíclico, no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} , amino o mono- o di-(alquilo C_{1-4})amino; polihalo-alquilo C_{1-6} ;
45 alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquil C_{1-6}

oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;
 p representa 1 ó 2;
 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

- 5 3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde A representa N.
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos 2 heteroátomos.
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ representa un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido.
- 10 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ representa un heterociclo de 5 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros.
7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula



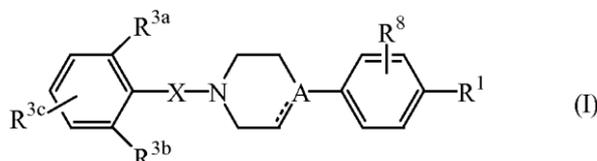
- 15 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde tanto R^{3a} como R^{3b} representan cloro.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^{3c} representa Het-alquilo C₁₋₄.
- 20 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁸ representa hidrógeno.
11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde la línea de puntos no representa un enlace en el caso de que A represente un átomo de carbono; R^X representa hidrógeno; R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, independientemente seleccionado de oxo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄-carbonilo; hidroxi-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; Het-NR^X-; aril- alquil C₁₋₄-NR^X-; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; arilo; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; R⁸ representa hidrógeno; arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, estando dicho sustituyente seleccionado de halo; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; Het representa un heterociclo monocíclico no aromático o aromático, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆-carbonilo.
- 30 12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de
- 35



A	X	R ¹	R ^q
N			H--
N			H--
N			H--
N			
N			
N			HOCH ₂ --

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

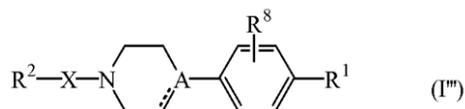
13. Un compuesto para uso como un medicamento, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula



- 5 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que
- A representa CH o N;
- la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso de que A represente un átomo de carbono;
- X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-;
- Z representa alcano C₁-C₆-diilo;
- 10 R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular
- 15 uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado entre hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxil-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
- 20 alquilo C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-NR^x-; aril-alquilo C₁₋₄-NR^x-; Het-alquilo C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆-C(=O)-; arilo; arilo; 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 tanto R^{3a} como R^{3b} representan halo;
- R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo; en

- donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; aril-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;
- 5 R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ alquil C₁₋₄-carbonilo;
- R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o
- 10 R⁶ y R⁷ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico saturado, de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener, además, uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄;
- R⁸ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ 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 uno de los sustituyentes independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;
- 15 Het representa un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, no aromático o aromático, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo de 8 a 17 miembros, bicíclico o tricíclico, no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;
- 20 p representa 1 ó 2;
- 30 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

14. Un compuesto para uso en el tratamiento de la obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hígado graso, enfermedad del hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica y diabetes, en donde el compuesto tiene la siguiente fórmula



- 35 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en donde
- A representa CH o N;
- la línea de puntos representa un enlace opcional en el caso de que A represente un átomo de carbono;
- X representa -NR^X-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^X-C(=O)-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^X-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^X-C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-;
- 40 Z representa un radical bivalente seleccionado de alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo; en donde cada uno de dicho alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en donde dos átomos de hidrógeno fijados al mismo átomo de carbono en alcanodiilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente reemplazado mediante alcano C_{1-C6}-diilo;
- R^X representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 45 R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 ó 6 miembros; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente
- 50 seleccionado entre hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxil-alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente
- 55 sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-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; ariloxi; 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-;
- R² representa R³;
- R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o heterociclo aromático con 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro, cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, en donde alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino;
- S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴NC(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; 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-;
- R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;
- R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ alquil C₁₋₄-carbonilo;
- R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o
- R⁶ y R⁷ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo monocíclico saturado, de 5, 6 ó 7 miembros que puede contener, además, uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y heterociclo que opcionalmente puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄;
- R⁸ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ 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 uno de los sustituyentes independientemente de hidroxilo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;
- Het representa un heterociclo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, no aromático o aromático, monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo de 8 a 17 miembros, bicíclico o tricíclico, no aromático o aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tri-cíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada uno de los sustituyentes independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halo; alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di-(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;
- p representa 1 ó 2;
- un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

16. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, hígado graso, enfermedad del hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica y diabetes.

17. El uso según la reivindicación 16, en donde la enfermedad es diabetes de tipo II.