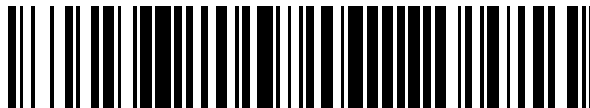


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 127**

51 Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2011** **E 11715329 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2552441**

54 Título: **Usos de inhibidores de DGAT1**

30 Prioridad:

30.03.2010 US 318814 P

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

11.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MEYERS, CHARLES;
SERRANO-WU, MICHAEL H. y
THUREN, TOM**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 586 127 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

Usos de inhibidores de DGAT1

- 5 La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento, o la prevención, retardo de progresión, o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V. La presente invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.
- 10 La hiperlipidemia, o la presencia de niveles elevados de lípidos en el torrente sanguíneo, puede adoptar la forma de hipercolesterolemia (colesterol elevado), hipertrigliceridemia (triglicéridos elevados) o una combinación de los dos. La hipercolesterolemia, que puede subdividirse adicionalmente, normalmente se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular de aterosclerosis. La hipertrigliceridemia se produce cuando la producción o ingestión de triglicéridos del cuerpo excede a la capacidad del cuerpo para metabolizar o eliminar los triglicéridos del torrente
- 15 sanguíneo. La forma más grave de hipertrigliceridemia es la quilomicronemia (también denominada hiperquilomicronemia), y está asociada con un mayor riesgo de pancreatitis. Los quilomicrones son partículas de lipoproteínas que transportan la grasa absorbida de la dieta desde el intestino hasta otros tejidos corporales por medio del torrente sanguíneo, y normalmente sólo están presentes durante las horas de las comidas. La quilomicronemia se define por tener la presencia de quilomicrones en el torrente sanguíneo durante las horas de
- 20 ayuno, y normalmente se asocia con niveles totales de triglicéridos en plasma por encima de 1.000 mg/dl.
- El síndrome de quilomicronemia se refiere a un conjunto de complicaciones clínicas asociadas con altos niveles de quilomicrones. Normalmente, los pacientes con el síndrome de quilomicronemia tienen niveles de triglicéridos en ayunas notoriamente elevados (1.000-2.000 mg/dl) con grandes variaciones (de hasta 5.000 mg/dl y superiores) tras
- 25 la ingestión de grasa oral. Los niveles de triglicéridos en plasma masivamente elevados están asociados con varias complicaciones y hallazgos clínicos, incluyendo episodios recurrentes de pancreatitis, deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, un aspecto rosado lechoso de los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves.
- El síndrome de quilomicronemia puede subdividirse además en dos grupos (figura 1) basándose en la ultracentrifugación de especies de lipoproteínas (véase "A system for phenotyping hyperlipoproteinemia",
- 30 Fredrickson D.S., Lees R.S. *Circulation*, marzo de 1965; 31, páginas 321-327). En la clasificación de Fredrickson tipo I, también conocida como el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS), los pacientes tienen acumulación solamente de quilomicrones en el torrente sanguíneo, mientras que en la clasificación de Fredrickson tipo V, también conocida como hiperlipoproteinemia tipo V, los pacientes tienen una acumulación tanto de quilomicrones como de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el torrente sanguíneo.
- 35 El síndrome de quilomicronemia familiar (FCS o hiperlipoproteinemia tipo I) se produce por un defecto homocigótico o heterocigótico compuesto en el aclaramiento de quilomicrones del torrente sanguíneo. La causa más común de FCS es un defecto en la lipoproteína lipasa (LPL), la proteína que hidroliza los triglicéridos transportados en los quilomicrones. Otras causas de FCS incluyen defectos en la apolipoproteína CII (apoCII, un coactivador de LPL) o en la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada a glicosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1, una proteína de anclaje de LPL).
- 40 Los pacientes tipo I se identifican habitualmente por el comienzo temprano en la juventud de hipertrigliceridemia y pancreatitis. Por consiguiente, los pacientes con FCS normalmente presentan en la niñez niveles de triglicéridos masivamente elevados (>2.000 mg/dl) y episodios recurrentes de dolor abdominal debido a pancreatitis. En la edad adulta, los niveles de triglicéridos permanecen elevados, y los pacientes normalmente experimentan múltiples
- 45 episodios de dolor abdominal y pancreatitis, lo que puede dar como resultado hospitalización y muerte. Los pacientes también experimentan otras manifestaciones, incluyendo xantomas eruptivos, lipemia retiniana, hepatoesplenomegalia y deficiencias neurocognitivas leves. El objetivo terapéutico principal en el tratamiento de FCS es prevenir o tratar la pancreatitis por medio de la reducción de triglicéridos.
- 50 Desgraciadamente, las terapias hipolipemiantes convencionales, tales como fibratos, ácidos grasos omega-3, estatinas y derivados de ácido nicotínico (niacina), no son eficaces para reducir triglicéridos en pacientes con FCS. Por consiguiente, el tratamiento de referencia para pacientes con FCS es una dieta muy baja en grasas (\leq 10% en calorías), algo que es muy difícil de cumplir durante toda una vida [The Familial Chylomicronemia Syndrome. Santamarina-Fojo S. *Lipid Disorders* 1998. 27(3): 551-567].
- 55 Otro enfoque para tratar el FCS que está en investigación es la terapia genética usando un vector viral adenoasociado deficiente en replicación para suministrar una variante "beneficiosa" que se presenta de manera

natural de la LPL (Glybera®) por vía intramuscular. Sin embargo, este tratamiento sólo es eficaz de manera transitoria y requiere inmunosupresión con micofenolato, ciclosporina y esteroides [Alipogene tiparovec, and adeno-associated virus encoding the Ser(447)X variant of human lipoprotein lipase gene for the treatment of patients with lipoprotein lipase deficiency. Burnett JR., Hooper AJ. Curr Opin Mol Ther 2009. 6: 681-691].

- 5 Por consiguiente, en la actualidad no hay ninguna farmacoterapia eficaz para tratar de FCS y, por consiguiente, hay una necesidad de nuevos métodos para el tratamiento del síndrome de quilomicronemia familiar (FCS), también conocido como hiperlipoproteinemia tipo I.

10 Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V representan un segundo grupo en riesgo de padecer el síndrome de quilomicronemia y habitualmente se les diagnostica hipertrigliceridemia grave como adultos. Éste es un grupo heterogéneo en el extremo de un espectro de hipertrigliceridemia multifactorial. Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V en términos generales tienen tanto una causa genética subyacente como una o más causas adquiridas de hipertrigliceridemia. Las causas genéticas subyacentes incluyen dislipidemia bien caracterizada, tal como hiperlipidemia combinada familiar (tipo IIA), dis-beta-lipoproteinemia (tipo III), e hipertrigliceridemia familiar (tipo VI), y un grupo de dislipidemias pero caracterizadas (por ejemplo, deficiencia de LPL heterocigótica, defectos en los genes de apoA y apoC, defectos en proteínas de unión y transporte de ácidos grasos). Las causas adquiridas de hipertrigliceridemia incluyen enfermedades comórbidas (por ejemplo, diabetes tipo 2, obesidad, resistencia a la insulina, lipodistrofia, hipotiroidismo), medicamentos (por ejemplo, beta-bloqueantes, diuréticos de tiazida, estrógeno, glucocorticoides, medicamentos para trasplante), y otros factores (por ejemplo, embarazo, ingesta de alcohol).

20 El objetivo principal de la terapia en los pacientes tipo V es reducir los niveles de triglicéridos, y por consiguiente, reducir el riesgo de pancreatitis. La mayoría de los pacientes pueden tratarse con éxito resolviendo la(s) causa(s) adquirida(s) subyacente(s) de los triglicéridos elevados, tal como reduciendo la cantidad de ingesta de grasa en la dieta, tratando las enfermedades comórbidas no controladas, tales como T2DM (diabetes mellitus tipo 2), interrumpiendo medicamentos perjudiciales e iniciando medicamentos hipolipemiantes, tales como fibratos, ácidos grasos omega-3 o derivados de ácido nicotínico (niacina) [Chylomicronemia Syndrome. Chait A., Brunzell J. Adv Intern Med 1992. 37: 249-73.].

A pesar de una terapia óptima, algunos pacientes tipo V continúan teniendo niveles elevados de triglicéridos. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos métodos para el tratamiento de hiperlipoproteinemia tipo V.

Sumario de la invención

30 Los presentes inventores han encontrado que un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce los niveles de triglicéridos posprandiales hasta un grado clínicamente significativo en pacientes, especialmente pacientes con el síndrome de quilomicronemia (incluyendo pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar y pacientes con hiperlipoproteinemia tipo V).

35 La presente invención, por consiguiente, proporciona un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V. También se proporciona un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la reducción de los niveles de triglicéridos posprandiales en pacientes que padecen una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

40 También se proporciona un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves. En otra realización, se proporciona un inhibidor de DGAT1 para su uso en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de episodios recurrentes de pancreatitis, deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves, en pacientes que padecen una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

50 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

También se proporciona una composición farmacéutica, que comprende un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso tal como se definió anteriormente.

5 En otro aspecto, también se proporciona un método para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz, o de una cantidad profilácticamente eficaz, de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto, por ejemplo, a un sujeto humano, que necesita dicho tratamiento.

10 También se proporciona un método para la reducción de los niveles de triglicéridos posprandiales en pacientes que padecen una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto, por ejemplo, a un ser humano, que necesita dicho tratamiento.

15 También se proporciona un método para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto, por ejemplo, a un ser humano, que necesita dicho tratamiento.

20 En otra realización, se proporciona un método para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto humano que padece una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

25 La presente invención, por consiguiente, proporciona el uso de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

30 La presente invención, por consiguiente, proporciona el uso de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

35 También se proporciona el uso de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para uno o más de los siguientes fines:

(a) la reducción de los niveles de triglicéridos posprandiales en pacientes que padecen una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V;

40 (b) la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves;

45 (c) la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves, en pacientes que padecen una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

50 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que se selecciona de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V, que comprende, como principio activo, un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir los niveles de triglicéridos posprandiales en pacientes, en especial en pacientes

con el síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar o hiperlipoproteinemia tipo V.

5 En otro aspecto de la invención, la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de DGAT1, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o de una composición farmacéutica, que comprende un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención, retardo de progresión o tratamiento de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, la deposición de triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana), y deficiencias neurocognitivas leves, especialmente en pacientes que padecen síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V.

Descripción detallada de la invención

10 Breve descripción de las figuras:

La clasificación de hipertrigliceridemia y quilomicronemia se describe en la figura 1.

La figura 2 muestra el efecto de un inhibidor de DGAT1 sobre los triglicéridos en plasma en un modelo de hipertrigliceridemia grave.

15 La figura 3 muestra el efecto de un inhibidor de DGAT1 sobre los triglicéridos en plasma en un modelo de aclaramiento deteriorado de triglicéridos.

Los métodos y composiciones de la presente invención comprenden un inhibidor de DGAT1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. El inhibidor de DGAT1 útil en las composiciones de la presente invención puede ser cualquier inhibidor de DGAT1 conocido en la técnica.

20 Por ejemplo, el inhibidor de DGAT1 puede elegirse de los descritos en el documento WO2007/126957 y en el documento WO2009/040410.

El inhibidor de DGAT1 puede ser de naturaleza peptídica o no peptídica; sin embargo, se prefiere el uso de un inhibidor de DGAT1 no peptídico.

Alternativamente, el inhibidor de DGAT1 puede elegirse de los inhibidores de DGAT1 descritos en:

25 documento WO2004047755; documento WO0204682: Polymorphisms In A Diacylglycerol Acyltransferase Gene, And Methods Of Use Thereof; documento WO9745439: DNA Encoding Acylcoenzyme A: Cholesterol Acyltransferase And Uses Thereof; documento US20030154504: Methods And Compositions For Modulating Carbohydrate Metabolism; documento US20030167483: Diacylglycerol O-acyltransferase; documento WO9967403: Diacylglycerol O-acyltransferase; documento WO9967268: Diacylglycerol O-acyltransferase; documento WO05013907: Pyrrolo[1,2-b]pyridazine Derivatives; documento WO05044250: Use Of Sulfonamide Compounds For The Treatment Of Diabetes And/or Obesity; documento WO06064189: Oxadiazole Derivatives As DGAT Inhibitors; documento WO06004200:Urea Derivative; documento WO06019020: Substituted Ureas; documento US20040209838: Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expression; documento US20040185559: Modulation Of Diacylglycerol Acyltransferase 1 Expression; documento WO04047755: Fused Bicyclic Nitrogen-containing Heterocycles; documento US20040224997: Preparation And Use Of Aryl Alkyl Acid Derivatives For The Treatment Of Obesity; documento WO05072740: Anorectic Compounds; documento JP2006045209: Urea Derivative; documento WO06044775: Preparation And Use Of Biphenyl-4-yl-carbonylamino Acid Derivatives For The Treatment Of Obesity; documento JP2004067635: DGAT Inhibitor; documento JP2005206492: Sulfonamide Compound; y documento US6100077: Isolation Of A Gene Encoding Diacylglycerol Acyltransferase; or a pharmaceutically acceptable thereof .

40 Alternativamente, el inhibidor de DGAT1 puede elegirse de los inhibidores de DGAT1 descritos en:

documento WO2004047755;

documento WO2005013907;

documento WO2006082952; documento WO2006004200; documento WO2006044775; documento WO2006113919;

45 documento WO2006120125; documento WO2006134317;

documento WO2007060140; documento WO2007071966; documento WO2007137103; documento

WO2007137107;

documento WO07138304; documento WO07138311; documento WO07141502;

documento WO07141517; documento WO07141538; documento WO07141545; documento WO07144571;

documento WO2008011130; documento WO 2008011131; documento WO08129319; documento WO08067257;

5 documento WO08134690; documento WO08134693; documento WO2008141976; documento WO08148840;

documento WO2008148849; documento WO08148851; documento WO2008148868;

documento WO2009011285; documento WO2009016462; documento WO2009024821; documento WO2009071483;

10 documento WO2009081195; documento WO2009119534; documento WO2009126624; documento WO2009126861;

documento WO2009147170;

documento WO2010059602; documento WO 2010059606; documento WO2010059611;

documento WO2010084979; documento WO 2010086820; documento WO2010146395;

documento JP 2010132590; documento JP 2010132590;

15 documento US20090076275; documento US20090093497; documento US20090105273 documento US20090170864, y

documento US2010152445.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de reactivos comercialmente disponibles empleando las técnicas de síntesis generales conocidas por los expertos en la técnica.

20 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande, por ejemplo, en el que un punto de unión de grupo determinado se limite a un átomo específico dentro de ese grupo.

25 El término "alquilo sustituido o no sustituido" se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen 1-20 átomos de carbono, preferiblemente 1-10 átomos de carbono, que contiene de 0 a 3 sustituyentes. Los grupos alquilo no sustituido a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo y similares. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, alcanóilo, 30 alcoxilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxilo, alcanoiloxilo, tiol, alquiltio, alquiltionio, alquilsulfonilo, sulfamoílo, sulfonamido, carbamoílo, ciano, carboxilo, acilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, aralcanoílo, aralquiltio, arilsulfonilo, ariltio, aroílo, aroiloxilo, ariloxycarbonilo, aralcoxilo, guanidino, amino opcionalmente sustituido, heterociclilo.

35 El término "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo como se describió anteriormente, que tienen 1-7, preferiblemente 2-4 átomos de carbono.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "alquenilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, que tienen al menos dos átomos de carbono, y que contienen además un doble enlace de carbono con carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen 2-4 átomos de carbono.

40 El término "alquinilo" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo anteriores, que tienen al menos dos átomos de carbono, y que contienen además un triple enlace de carbono con carbono en el punto de unión. Se prefieren los grupos que tienen 2-4 átomos de carbono.

- 5 El término “alquileo” se refiere a un puente de cadena lineal de 4-6 átomos de carbono conectados mediante enlaces sencillos, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_x-$, en el que x es de 4-6 que puede estar interrumpido con uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(O), S(O)₂ o NR, en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, acilo, carbamoilo, sulfonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo o aralcoxicarbonilo y similares; y el alquileo puede estar además sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, oxo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, alcoxilo, alcoxicarbonilo y similares.
- 10 El término “cicloalquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles enlaces de carbono con carbono, o el cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxilo, alcanóilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclilo y similares.
- 15 El término “carboxamida” se refiere a $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}$, en el que R se selecciona de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₈, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido, y carboxamida es preferiblemente $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$.
- Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares.
- 20 Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]heptilo, biciclo-[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo-[3.1.1]heptilo, biciclo-[2.2.2]octilo y similares.
- Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo y similares.
- El término “alcoxilo” se refiere a alquil-O-.
- El término “alcanoóilo” se refiere a alquil-C(O)-.
- El término “alcanoiloxilo” se refiere a alquil-C(O)-O-.
- 25 Los términos “alquilamino” y “dialquilamino” se refieren a alquil-NH- y (alquil)₂N-, respectivamente.
- El término “alcanoilamino” se refiere a alquil-C(O)-NH-.
- El término “alquiltio” se refiere a alquil-S-.
- El término “alquiltiono” se refiere a alquil-S(O)-.
- El término “alquilsulfonilo” se refiere a alquil-S(O)₂-.
- 30 El término “alcoxicarbonilo” se refiere a alquil-O-C(O)-.
- El término “alcoxicarboniloxilo” se refiere a alquil-O-C(O)O-.
- El término “carbamoilo” se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aralquil-NHC(O)-, alquil(aralquil)-NC(O)-, y similares.
- 35 El término “sulfamoilo” se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil-(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- y similares.
- El término “sulfonamido” se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aralquil-S(O)₂-NH-, heteroaril-S(O)₂-NH-, heteroaralquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aralquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaralquil-S(O)₂-N(alquil)- y similares.
- 40 El término “sulfonilo” se refiere a alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, aralquilsulfonilo, heteroaralquilsulfonilo y similares.
- El término “amino opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo amino primario o secundario que puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como acilo, sulfonilo, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, carbamoilo y similares.

- 5 El término “arilo” se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-12 átomos de carbono en la parte de anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo y tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes, tales como alquilo opcionalmente sustituido, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, acilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, amino opcionalmente sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, nitro, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, carbamoílo, alquiltiono, sulfonilo, sulfonamido, heterocíclico, y similares.
- El término “arilo monocíclico” se refiere a fenilo opcionalmente sustituido tal como se describe con arilo.
- El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo.
- El término “aralcanoílo” se refiere a aralquil-C(O)-.
- El término “aralquiltio” se refiere a aralquil-S-.
- 10 El término “aralcoxilo” se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alcoxilo.
- El término “arilsulfonilo” se refiere a aril-S(O)₂-.
- El término “ariltio” se refiere a aril-S-.
- El término “aroílo” se refiere a aril-C(O)-.
- El término “ariloxilo” se refiere a aril-C(O)-O-.
- 15 El término “arilamino” se refiere a aril-C(O)-NH-.
- El término “ariloxicarbonilo” se refiere a aril-O-C(O)-.
- 20 El término “heterocíclico” o “heterociclo” se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, completamente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo que es un sistema de anillos monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar opcionalmente oxidados. El grupo heterocíclico puede unirse en un heteroátomo o en un átomo de carbono.
- 25 Los grupos heterocíclicos monocíclicos a modo de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, y similares.
- 30 Los grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo-[2,3-c]-piridinilo, furo-[3,2-b]-piridinilo o furo-[2,3-b]-piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo y similares.
- 35 Los grupos heterocíclicos tricíclicos a modo de ejemplo incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbolinilo y similares.
- 40 El término “heterocíclico” incluye los grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:
- (a) alquilo opcionalmente sustituido;
 - (b) hidroxilo (o hidroxilo protegido);
 - (c) halógeno;

- (d) oxo, es decir, =O;
- (e) amino opcionalmente sustituido;
- (f) alcoxilo;
- (g) cicloalquilo;
- 5 (h) carboxilo;
- (i) heterociclooxilo;
- (j) alcoxycarbonilo, tal como alcoxi inferior-carbonilo no sustituido;
- (k) mercapto;
- (l) nitro;
- 10 (m) ciano;
- (n) sulfamoilo;
- (o) alcanoiloxilo;
- (p) aroiloxilo;
- (q) ariltio;
- 15 (r) ariloxilo;
- (s) alquiltio;
- (t) formilo;
- (u) carbamoilo;
- (v) aralquilo; o
- 20 (w) arilo opcionalmente sustituido con alquilo, cicloalquilo, alquilo, hidroxilo, amino, acilamino, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

El término "heterociclooxilo" indica un grupo heterocíclico unido a través de un puente de oxígeno.

Los términos "heterocicloalquilo saturado o insaturado" o "heterocicloalquilo" se refieren a los grupos heterocíclicos o heterocíclicos no aromáticos, tal como se describió anteriormente.

- 25 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático, por ejemplo arilo monocíclico o bicíclico, tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, N-óxido de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, y similares, opcionalmente sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxilo inferior, o halógeno.

- 30 El término "heteroarilsulfonilo" se refiere a heteroaril-S(O)₂-.

El término "heteroarilo" se refiere a heteroaril-C(O)-.

El término "heteroarilamino" se refiere a heteroaril-C(O)NH-.

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilo unido a través de un grupo alquilo.

El término "heteroaralcanoilo" se refiere a heteroaralquil-C(O)-.

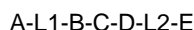
El término “heteroaralcanoilamino” se refiere a heteroaralquil-C(O)NH-.

El término “acilo” se refiere a alcanoílo, aroílo, heteroaróilo, alcanoílo, heteroalcanoílo, y similares.

El término “acilamino” se refiere a alcanoilamino, aroilamino, heteroaróilamino, aralcanoilamino, heteroaralcanoilamino, y similares.

5 El término “divalente” se refiere a un residuo unido a al menos dos residuos, y que además tiene opcionalmente sustituyentes adicionales. Como ejemplo, dentro del contexto de la presente invención, la expresión “residuo de fenilo divalente sustituido o no sustituido” se considera como equivalente a la expresión “residuo de fenileno sustituido o no sustituido”.

10 En una realización de la presente invención, el inhibidor de DGAT1 útil en las composiciones de la presente invención es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- A es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo sustituido o no sustituido,

- L1 se selecciona del grupo que consiste en:

15 * un grupo amina -NH-,

* un grupo amina sustituido de fórmula -N(CH₃)-, -CH₂-NH-, ó -CH₂-CH₂-NH-,

* un grupo amida -C(O)-NH-,

* un grupo sulfonamida -S(O)₂-NH-, o

* un grupo urea -NHC(O)-NH-,

20 - B es un grupo heteroarilo divalente de 5 ó 6 miembros, monocíclico, sustituido o no sustituido,

- C-D se selecciona de las siguientes estructuras cíclicas:

* C-D son juntos un grupo bifenilo divalente sustituido o no sustituido,

* C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido y D es un enlace sencillo,

25 * C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido, y D es un anillo monocíclico no aromático divalente sustituido o no sustituido que se selecciona de un grupo cicloalquilo divalente saturado o insaturado, o un grupo heterocicloalquilo divalente saturado o insaturado,

* C-D son juntos un residuo de espiro, en el que:

30 * el primer componente cíclico es un componente cíclico benzocondensado, en el que el anillo que está condensado a la parte de fenilo es un anillo de 5 ó 6 miembros, que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos, estando el primer componente cíclico unido al resto B por medio de su parte de fenilo, y

* el segundo componente cíclico es un residuo de cicloalquilo o cicloalquilidenilo que está unido a L2,

- L2 se selecciona del grupo que consiste en:

* un enlace sencillo,

35 * un residuo divalente que tiene la siguiente estructura: -[R¹]_a-[R²]_b-[C(O)]_c-[N(R³)]_d-[R⁴]_e-[R⁵]_f- en la que

a es 0 ó 1,

b es 0 ó 1,

c es 0 ó 1,

d es 0 ó 1,

e es 0 ó 1,

5 f es 0 ó 1,

con la condición de que $(a + b + c + d + e + f) > 0$, y $c = 1$ si $d = 1$,

R^1 , R^2 , R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son un residuo de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, alqueno, arilo o heterociclilo divalente sustituido o no sustituido,

10 R^3 es H o hidrocarbilo, o R^3 y R^4 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros,

con la condición de que R^1 y R^2 no son ambos alquilo si $c = 1$ y $d = e = f = 0$, y el átomo de carbono del carbonilo está unido al resto E,

* un grupo alquilidenilo que está unido al resto D por medio de un doble enlace, y

- E se selecciona del grupo que consiste en:

15 * un grupo de ácido sulfónico y derivados del mismo,

* un grupo carboxilo y derivados del mismo, en el que el átomo de carbono del carboxilo está unido a L2,

* un grupo de ácido fosfónico y derivados del mismo,

* un grupo alfa-ceto-hidroalquilo,

20 * un grupo hidroalquilo, en el que el átomo de carbono unido al grupo hidroxilo está adicionalmente sustituido con uno o dos grupos trifluorometilo,

* un residuo de heterociclilo de cinco miembros sustituido o no sustituido, que tiene en el anillo al menos dos heteroátomos y al menos un átomo de carbono, en el que:

* el al menos un átomo de carbono del anillo está unido a dos heteroátomos;

25 * al menos uno de los heteroátomos a los que está unido el átomo de carbono del anillo es un miembro del anillo;

* y al menos uno de los heteroátomos a los que está unido el átomo de carbono del anillo, o al menos uno de los heteroátomos del anillo, porta un átomo de hidrógeno;

con la condición de que:

- L2 no es un enlace sencillo ni un grupo alquilo divalente si el resto D es un enlace sencillo,

30 - L2 no es un enlace sencillo si el resto D es un grupo fenilo divalente no sustituido, y E es un ácido carboxílico o un derivado del mismo,

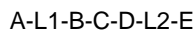
- E no es un grupo carboxamida si L2 comprende un grupo amida,

- E no es un grupo -COOH si D es un enlace sencillo y L2 es un grupo $-N(CH_3)-C(O)-$, en el que el átomo de carbono del carbonilo está unido al resto E,

35 - L2 no es un grupo N-metil-piperidinilo divalente si el resto E es un grupo piridinil-1,2,4-triazolilo,

En una realización de la presente invención, el inhibidor de DGAT1 útil en las composiciones de la presente

invención es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- A es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo sustituido o no sustituido,

5 - L1 se selecciona del grupo que consiste en:

* un grupo amina -NH-,

* un grupo amina sustituido de fórmula $-N(CH_3)-$, $-CH_2-NH-$, ó $-CH_2-CH_2-NH-$,

* un grupo amida $-C(O)-NH-$,

* un grupo sulfonamida $-S(O)_2-NH-$, o

10 * un grupo urea $-NHC(O)-NH-$,

- B es un grupo heteroarilo divalente de 5 ó 6 miembros, monocíclico, sustituido o no sustituido,

- C-D se selecciona de las siguientes estructuras cíclicas:

* C-D son juntos un grupo bifenilo divalente sustituido o no sustituido,

* C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido y D es un enlace sencillo,

15 * C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido, y D es un anillo monocíclico no aromático divalente sustituido o no sustituido que se selecciona de un grupo cicloalquilo divalente saturado o insaturado, o un grupo heterocicloalquilo divalente saturado o insaturado,

* C-D son juntos un residuo de espiro, en el que:

20 * el primer componente cíclico es un componente cíclico benzocondensado, en el que el anillo que está condensado a la parte de fenilo es un anillo de 5 ó 6 miembros, que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos, estando el primer componente cíclico unido al resto B por medio de su parte de fenilo, y

* el segundo componente cíclico es un residuo de cicloalquilo o cicloalquilidenilo que está unido a L2,

- L2 se selecciona del grupo que consiste en:

* un enlace sencillo,

25 * un residuo divalente que tiene la siguiente estructura: $-[R^1]_a-[R^2]_b-[C(O)]_c-[N(R^3)]_d-[R^4]_e-[R^5]_f-$ en la que:

a es 0 ó 1,

b es 0 ó 1,

c es 0 ó 1,

d es 0 ó 1,

30 e es 0 ó 1,

f es 0 ó 1,

con la condición de que $(a + b + c + d + e + f) > 0$, y $c = 1$ si $d = 1$,

R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son un residuo de alquilo, cicloalquilo,

alquenilo, alquinilo, alquileo, arilo o heterociclilo divalente sustituido o no sustituido,

R^3 es H o hidrocarbilo, o R^3 y R^4 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros,

5 con la condición de que R^1 y R^2 no son ambos alquilo si $c = 1$ y $d = e = f = 0$, y el átomo de carbono del carbonilo está unido al resto E,

* un grupo alquilidenilo que está unido al resto D por medio de un doble enlace, y

- E se selecciona del grupo que consiste en:

* un grupo de ácido sulfónico y derivados del mismo,

* un grupo carboxilo y derivados del mismo, en el que el átomo de carbono del carboxilo está unido a L2,

10 * un grupo de ácido fosfónico y derivados del mismo,

* un grupo alfa-ceto-hidroalquilo,

* un grupo hidroalquilo, en el que el átomo de carbono unido al grupo hidroxilo está adicionalmente sustituido con uno o dos grupos trifluorometilo,

15 * un residuo de heterociclilo de cinco miembros sustituido o no sustituido, que tiene en el anillo al menos dos heteroátomos y al menos un átomo de carbono, en el que:

* el al menos un átomo de carbono del anillo está unido a dos heteroátomos;

* al menos uno de los heteroátomos a los que está unido el átomo de carbono del anillo es un miembro del anillo;

20 * y al menos uno de los heteroátomos a los que está unido el átomo de carbono del anillo, o al menos uno de los heteroátomos del anillo, porta un átomo de hidrógeno;

con la condición de que:

- L2 no es un enlace sencillo ni un grupo alquilo divalente si el resto D es un enlace sencillo,

- L2 no es un enlace sencillo si el resto D es un grupo fenilo divalente no sustituido, y E es un ácido carboxílico o un derivado del mismo,

25 - E no es un grupo carboxamida si L2 comprende un grupo amida,

- E no es un grupo -COOH si D es un enlace sencillo y L2 es un grupo $-N(CH_3)-C(O)-$, en el que el átomo de carbono del carbonilo está unido al resto E,

- L2 no es un grupo N-metil-piperidinilo divalente si el resto E es un grupo piridinil-1,2,4-triazolilo,

30 - L2 no es $-C(O)-[R^4]_e-[R^5]_f-$ cuando C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido y D es un enlace sencillo.

En una realización de la presente invención, el inhibidor de DGAT1 útil en las composiciones de la presente invención es un compuesto que tiene la siguiente estructura:

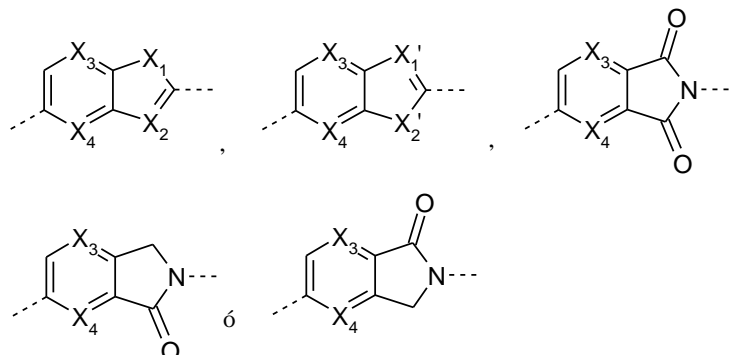
A-Q-B-C-D

en la que:

35 A es un alquilo sustituido o no sustituido, alcoxilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, amino opcionalmente sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

Q es un heterociclo o heteroarilo divalente o trivalente de cinco miembros;

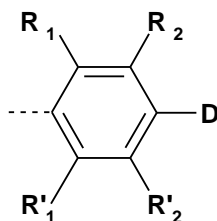
B es un grupo heteroarilo divalente sustituido o no sustituido seleccionado de uno de los grupos a continuación:



en los que:

- 5 X_1 y X_2' se seleccionan independientemente de O, NH, NR_9 o S, en el que R_9 se selecciona de alquilo inferior, alquil inferior-amino, alcoxil inferior-alquilo, hidroxil inferior-alquilo, X_1' , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de N o CH,

C es:



10 en la que:

- R_1 se selecciona de hidrógeno, ciano, alquil inferior-sulfonilamino, alcanoilamino, halógeno, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxil inferior, alquil inferior-amino, dialquil inferior-amino, y NO_2 ,
- R'_1 , R_2 y R'_2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ariloxilo, alquilo inferior, alcoxil inferior, alquil inferior-amino, dialquil inferior-amino, y NO_2 , o

15 - C también puede ser un grupo arilo o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido,

- D se selecciona de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alcanoilamino, carboxilo, carbamoilo, $-O-L_2-E$, $-S-L_2-E'$, $-C(O)-O-L_2-E$, $-L_2-E''$, y $-NR_6-L_2-E'$,

- L_2 es $-(CH_2)_n-(CR_5R_5)_p-(CH_2)_m-$

20 - E es alquilo, acilo, alcocarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, carboxilo, carbamoilo, sulfonilo, $-SO_2-OH$, sulfamoilo, sulfonilcarbamoilo, sulfoniloxilo, sulfonamido, $-C(O)-O-R-PRO$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y cuando $n' + m' + p'$ es igual a cero, E no es sulfoniloxilo ni sulfonamido,

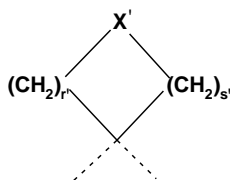
25 - E' es alquilo, acilo, alcocarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, carboxilo, carbamoilo, sulfonilcarbamoilo, sulfonilo, $-SO_2-OH$, sulfamoilo, sulfonamido, ácido fosfónico, fosfonato, sulfoniloxilo, $-C(O)-O-R-PRO$, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, y cuando $n' + m' + p'$ es igual a cero, E' no es sulfamoilo, sulfonamido, ácido fosfónico, fosfonato ni sulfoniloxilo,

- E'' es alquilo, acilo, alcocarbonilo, ácido fosfónico, fosfonato, cicloalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, carboxilo, carbamoilo, sulfonilo, sulfamoilo, sulfoniloxilo, sulfonamido, $-SO_2-OH$,

sulfonylcarbamoilo, -C(O)-O-R-PRO, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

- m', n' y p' son, independientemente entre sí, un número entero de 0 a 4,
- m' + n' + p' es de entre 0 y 12,

- 5 - R₅ y R_{5'} son, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior o alquilo inferior, o R₅ y R_{5'} se unen entre sí para formar un residuo de espiro de fórmula:



en la que:

- 10 - X' es NR_x, O, S o CR_xR_{x'}
- r' y s' son, independientemente entre sí, cero o un número entero de 1 a 3,
 - R_x es hidrógeno o alquilo inferior,
 - R_{x'} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo o alquilo inferior,
 - R_{x''} es hidrógeno o alquilo inferior; o
- 15 un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

A menos que se indique de otra manera, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior pretenden incluir una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, éster, estereoisómero, forma cristalina o polimorfo de los mismos.

- 20 En una realización adicional, los compuestos enumerados anteriormente están en forma de sus sales correspondientes de potasio, sodio o de los ácidos clorhídrico, metanosulfónico, fosfórico o sulfúrico. Los inhibidores de DGAT1 según la presente invención y sus sales pueden prepararse, por ejemplo, mediante los métodos descritos en el documento WO2007126957 y en el documento WO2009/040410.

En otra realización, el inhibidor de DGAT1 es un compuesto que se selecciona de:

- ácido (4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético,
- 25 ácido (3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenoxi)-acético,
- ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,
- ácido 3-(4-{6-[5-(3-clorofenilamino)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,
- ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenilamino)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,
- ácido 3-(4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,
- 30 ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico,
- ácido [3-(4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico,
- ácido (3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-fenil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil)-propil)-fosfónico,

ácido [3-(4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico,
 ácido 3-{4-[6-(5-metoxi-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-indol-2-il]-3,5-dimetilfenil}-propiónico, y
 ácido 3-(3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenil)-propiónico,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el inhibidor de DGAT1 es un compuesto que se selecciona de

ácido (4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético,
 ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,
 ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenilamino)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,

10 ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico; y

ácido [3-(4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En una realización, el inhibidor de DGAT1 es el ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el inhibidor de DGAT1 es el ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, sal sódica.

Uso de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DGAT1

La presente invención también proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se definió anteriormente y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Una composición farmacéutica de este tipo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de DGAT1. Cada unidad de dosificación puede contener la dosis diaria o puede contener una fracción de la dosis diaria, tal como una tercera parte de las dosis.

En particular, la composición anterior se refiere a una composición que comprende de 0,1 a 1.000 mg de inhibidor de DGAT1, preferiblemente de 0,1 a 300 mg de inhibidor de DGAT1, más preferiblemente de 1 a 100 mg de inhibidor de DGAT1.

25 En una realización, el inhibidor de DGAT1 se usa en una dosis de 5-40 mg, de 10-40 mg o de 20-40 mg. En otra realización, el inhibidor de DGAT1 se usa en una dosis de 5, 10, 15, 20, 25, 30 ó 40 mg. En una realización preferida, el inhibidor de DGAT1 se usa en una dosis de 5, 10 ó 20 mg.

30 Debe entenderse que las dosis citadas en el presente documento se refieren al propio inhibidor de DGAT1. Cuando se usa una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor de DGAT1, será necesario ajustar las dosis usadas de conformidad con lo anterior.

35 La composición puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un diluyente o portador. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede seleccionarse del grupo que consiste en cargas, por ejemplo, azúcares y/o alcoholes de azúcar, por ejemplo, lactosa, sorbitol, manitol, maltodextrina, etc.; tensioactivos, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, Brij 96 o Tween 80; disgregantes, por ejemplo, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz o derivados de los mismos; aglutinante, por ejemplo, povidona, crosopovidona, poli(alcoholes vinílicos), hidroxipropilmetilcelulosa; lubricantes, por ejemplo, ácido esteárico o sus sales; potenciadores de fluidez, por ejemplo, dióxido de silicio; edulcorantes, por ejemplo, aspartamo; y/o colorantes, por ejemplo, b-caroteno.

40 Una composición para su uso en la invención puede comprender: a) de 0,1 a 1.000 mg de inhibidor de DGAT1 y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 g de cargas, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 g de tensioactivo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0 g de disgregante, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 2,0 g de aglutinante, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0 g de lubricante, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 g de potenciador de fluidez, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4,0 g de

edulcorante, y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,5 g de colorante. El inhibidor de DGAT1 es cualquiera de los compuestos preferidos enumerados anteriormente.

5 En otra realización, la composición puede comprender: a) de 0,1 a 1.000 mg del inhibidor de DGAT1 y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 g de cargas, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3,0 g de tensioactivo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,0 g de disgregante, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 2,0 g de aglutinante, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0 g de lubricante, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 5,0 g de potenciador de fluidez, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4,0 g de edulcorante, y de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,5 g de colorante. El inhibidor de DGAT1 es cualquiera de los compuestos preferidos enumerados anteriormente.

10 Las formas de dosificación orales son las composiciones preferidas para su uso en la presente invención y éstas son las formas farmacéuticas conocidas para esa administración, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, barras, bolsitas, gránulos, jarabes y suspensiones acuosas u oleosas. Los excipientes farmacéuticamente aceptables (diluyentes y portadores) se conocen en la técnica farmacéutica. Los comprimidos pueden formarse a partir de una mezcla de los compuestos activos con cargas, por ejemplo, fosfato de calcio; agentes disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio; aglutinantes, por ejemplo, celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona y otros componentes opcionales conocidos en la técnica para permitir la formación de comprimidos con la mezcla mediante métodos conocidos. De manera similar, pueden prepararse cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda, que contienen al compuesto activo con o sin excipientes añadidos, mediante métodos conocidos. El contenido de la cápsula puede formularse usando métodos conocidos para dar una liberación sostenida del compuesto activo. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas pueden contener cada uno convenientemente la cantidad del inhibidor de DGAT1 como se describió anteriormente.

15 Otras formas de dosificación para administración oral incluyen, por ejemplo, suspensiones acuosas que contienen los compuestos activos en un medio acuoso en presencia de un agente de suspensión no tóxico, tal como carboximetilcelulosa de sodio, y suspensiones oleosas que contienen los compuestos activos en un aceite vegetal adecuado, por ejemplo, aceite de cacahuete. Los compuestos activos pueden formularse en gránulos con o sin excipientes adicionales. Los gránulos pueden ingerirse directamente por el paciente o pueden añadirse a un portador líquido adecuado (por ejemplo, agua) antes de su ingestión. Los gránulos pueden contener disgregantes, por ejemplo, un par efervescente formado a partir de un ácido y una sal de carbonato o de bicarbonato con el objeto de facilitar la dispersión en el medio líquido.

20 En las composiciones de la presente invención, los compuestos activos, si se desea, pueden asociarse con otros principios farmacológicamente activos compatibles. Opcionalmente, pueden administrarse complementos vitamínicos con los compuestos de la presente invención.

25 Los compuestos o composiciones se administran durante una comida o 1-2 horas antes o después de una comida. En una realización, los compuestos de la invención se administran 1-2 horas antes de una comida, preferiblemente antes del desayuno. En otra realización, los compuestos de la invención se administran una vez al día, preferiblemente 1-2 horas antes de una comida.

30 Los compuestos anteriores son solamente ilustrativos de inhibidores de DGAT1 que pueden usarse en las composiciones de la presente invención. Dado que esta lista de los compuestos no pretende ser exhaustiva, los métodos de la presente invención pueden emplear cualquier inhibidor de DGAT1, y no se limitan a ninguna clase estructural particular de compuestos.

35 Las composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento, la prevención o el control de obesidad, diabetes, diabetes asociada con obesidad, y trastornos relacionados con diabetes para los que sean útiles compuestos que comprenden las composiciones.

40 Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para los mismos, de manera contemporánea o secuencial con una composición de la presente invención. Cuando una composición de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos y la composición de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también incluye terapias en las que la composición de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administran en horarios solapantes diferentes. También se contempla que, cuando se usa en combinación con uno o más de otros principios activos, la composición de la presente invención y los otros principios activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa individualmente. De conformidad con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

45

En particular, los componentes de combinación pueden seleccionarse de los descritos en el documento WO2007/126957 y en el documento WO2009/040410. Por consiguiente, el otro principio activo puede seleccionarse de una composición farmacéutica, que comprende un compuesto seleccionado de un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad y un agente antihipertensivo, o agonistas de receptores del proliferador-activador de peroxisomas.

Los términos “administración de” y/o “administrar un” compuesto, deben entenderse que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención, a un sujeto que necesita tratamiento. La administración de la composición de la presente invención con el objeto de practicar los presentes métodos de terapia, se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la composición a un sujeto que necesita dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica según los métodos de la presente invención se determina por medio del uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el médico a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta que vaya a tratarse, la gravedad de la enfermedad, y otras enfermedades o estados que padezca el paciente, la vía de administración seleccionada, otros fármacos y tratamientos que el paciente pueda requerir de manera concomitante, y otros factores a juicio del médico.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de los compuestos activos en la composición que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o ser humano que esté buscando el investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno que esté tratándose.

El término “cantidad profilácticamente eficaz”, tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuestos activos en la composición que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o ser humano que esté buscando el investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, para prevenir el comienzo del síndrome de quilomicronemia o del síndrome de quilomicronemia familiar en un sujeto en riesgo de desarrollar el trastorno.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de los principios activos de la composición, desde luego, variará con la naturaleza o la gravedad del estado que vaya a tratarse y con el compuesto particular en la composición y su vía de administración. También variará según la edad, el peso y la respuesta del paciente individual.

En general, el intervalo de dosis diaria del inhibidor de DGAT1 está dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,0001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis individuales o divididas. En una realización, el intervalo de dosis diaria del inhibidor de DGAT1 es de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 40 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal de un sujeto en dosis individuales o divididas. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

En el caso en que se emplee una composición oral, un intervalo de dosificación adecuado es, por ejemplo, de desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de cada compuesto de la composición al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 2.000 mg al día. Para su administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan en forma de comprimidos que contienen desde 0,01 mg hasta 2.000 mg, por ejemplo, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 750, 850, 1.000 y 2.000 mg de cada principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto que vaya a tratarse. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, el inhibidor de DGAT1 puede administrarse una vez al día durante un período de varios días o de varias (1, 2, 3, 4 o más) semanas. En otra realización, el inhibidor de DGAT1 se administra una vez, o varias (por ejemplo, 1, 2, 3) veces al día.

Método para evaluar la actividad de un inhibidor de DGAT1

La actividad de los compuestos como inhibidores de DGAT1 según la invención puede evaluarse, por ejemplo, mediante los siguientes métodos o mediante métodos descritos en el documento WO2007/126957.

Ejemplo 1: Efecto del compuesto 1 sobre los triglicéridos en plasma en un modelo de hipertrigliceridemia grave

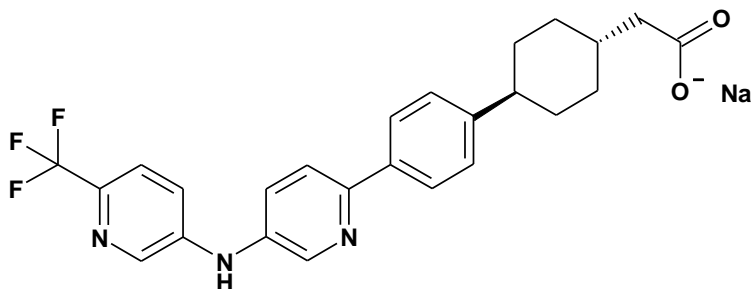
El ejemplo 1 demuestra que los inhibidores de DGAT1 han mostrado reducir los niveles de triglicéridos posprandiales en animales gravemente hipertriglicéridémicos (ratas STZ).

Se mostró que el compuesto 1 es eficaz para detener un aumento en los triglicéridos en plasma en un modelo de hipertrigliceridemia grave, tal como se describe a continuación.

Materiales y métodos

Se estudiaron ratas Sprague Dawley (SD) macho de 12 semanas de edad. El orlistato (O4139-100MG), y la estreptozotocina (S0130-1G) se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO).

- 5 La estructura química del compuesto 1, ácido trans-4-[4-[5-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-amino]-2-piridinil]-fenil]-ciclohexanoacético, sal sódica, se muestra a continuación:



El compuesto 1 se sintetizó según los métodos descritos en el documento WO2007126957.

Preparación de los compuestos

- 10 Los compuestos se suspendieron en vehículo (0,5% de metilcelulosa con Tween-80 al 0,1%) para lograr un volumen de dosificación de 4 ml/kg y una concentración de dosificación de 10 mpk tanto para el compuesto 1 como para el orlistato (Sigma, St. Louis, MO).

Preparación de los animales antes del estudio

- 15 Después de dos semanas consumiendo una dieta rica en grasas al 60%, los animales se trataron con una dosis de 40 mpk de estreptozotocina (STZ administrada por vía intravenosa (i.v.) en citrato de sodio 10 mM en solución salina normal, pH = 4,5). Nueve días después, los animales se asignaron a tres grupos experimentales (vehículo, compuesto 1 a 10 mpk u orlistato a 10 mpk) basándose en las concentraciones de TG con 6 horas de ayuno (n = 10/grupo). En la mañana del estudio, 14 días después de colocarse los animales en los grupos experimentales, los animales se pusieron en ayunas durante 6 horas, después de lo cual, comenzaron los estudios a las 11:00 horas,
- 20 recogiendo la sangre de nivel inicial mediante un pequeño corte en la cola en el interior de tubos revestidos con ácido etilendiaminotetraacético (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania).

Administración de los fármacos y recogida de sangre

- 25 La muestra de sangre de nivel inicial (80 µl) se recogió inmediatamente antes de administrar los compuestos. A las ratas se les administró por vía oral, mediante sonda nasogástrica, el fármaco o el vehículo (4 ml/kg) empezando a las 11:00 horas. Treinta minutos después, se les administró por vía oral, mediante sonda nasogástrica, Intralipid a 10 ml/kg a todas las ratas, representando t = 0 horas. A las 2 y 4 horas después de Intralipid, se tomaron muestras de sangre del pequeño corte de la cola, para evaluar los TG en plasma.

Manipulación y análisis de muestras de sangre

- 30 Las muestras de sangre permanecieron en hielo tras recogerse durante no más de 30 minutos antes de la centrifugación (10 minutos, 4°C, 1.000 g), y se tomaron alícuotas del plasma resultante para el análisis de TG en plasma.

Cálculos

- 35 Los TG (triglicéridos) en plasma (corregidos para glicerol) se compararon en una base absoluta, como porcentaje de cambio desde el nivel inicial (% de TG), y como área sobre el nivel inicial a lo largo de 0 a 4 horas (AABtg0-4h), usando la regla trapezoidal. El porcentaje de cambio desde el nivel inicial se calculó tal como sigue:

$$\% \text{ de cambio desde el nivel inicial} = \frac{([\text{TG}] \text{ a las 2 ó 4 horas}) - ([\text{TG}] \text{ en el nivel inicial})}{[\text{TG}] \text{ en el nivel inicial}} \times 100$$

Análisis estadísticos

Los datos se notifican como medias \pm EEM. Un ANOVA de una vía (análisis de varianza) evaluó las diferencias entre grupos cuando se hicieron comparaciones que no eran dependientes del tiempo (peso corporal, TG en plasma antes del estudio, AABtg0-4h). Con el fin de evaluar que el bolo de Intralipid producía un aumento significativo en los TG en plasma en el grupo con vehículo, se utilizó el ANOVA de una vía con mediciones repetidas (RM) con la prueba *post-hoc* de Tukey aplicada para comparar las medias de los parámetros en plasma a las 2 y 4 horas frente a las concentraciones antes del tratamiento. Se utilizó el ANOVA de dos vías con RM para evaluar la significación de la interacción del tratamiento a lo largo del tiempo para los parámetros en plasma (TG y % de TG), seguido por la prueba de la t de Bonferroni, para comparar las diferencias entre los grupos. Los valores atípicos se determinaron usando la prueba de Grubb para valores atípicos. El significado se estableció en $P \leq 0,05$.

Resultados

La administración oral mediante sonda nasogástrica de Intralipid a 10 ml/kg produjo una variación significativa de los TG en plasma (figura 2), de tal manera que, en el grupo con vehículo, las concentraciones de TG en plasma a las 2 y 4 horas fueron más altas que los valores antes de la dosificación ($P \leq 0,001$). A las 2 horas, los TG en plasma fueron significativamente más bajos en el grupo con el compuesto 1, en comparación con los grupos con vehículo y orlistato ($P \leq 0,001$, indicado por el asterisco en la figura 2). A las 4 horas, los TG en plasma no difirieron entre los grupos tratados con compuesto 1 y con vehículo, mientras que los TG en plasma en los animales tratados con orlistato, fueron más bajos que los otros 2 grupos ($P \leq 0,001$).

| Tratamiento | TG antes de la dosis (mg/dl) | TG en plasma (mg/dl) a las 2 horas | TG en plasma (mg/dl) a las 4 horas |
|-------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Vehículo | 339,2 \pm 42,8 | 966,2 \pm 74,9 | 531,3 \pm 108,6 |
| Compuesto 1 | 346,1 \pm 49,6 | 494,5 \pm 54,2 | 461,5 \pm 52,5 |
| Orlistato | 288,4 \pm 27,4 | 891,8 \pm 97,8 | 236,3 \pm 37,9 |

20 Ejemplo 2: Mitigación de un aumento en los triglicéridos en plasma en un modelo de aclaramiento deteriorado de triglicéridos

El ejemplo 2 demuestra que los inhibidores de DGAT1 reducen la velocidad de formación de quilomicrones en animales en los que se ha inactivado la LPL (rata Triton).

Materiales y métodos

Se estudiaron ratas Sprague Dawley macho a las 9 y 10 semanas de edad, y se pusieron en ayunas durante la noche antes del estudio. Los grupos tratados con compuesto recibieron una suspensión del compuesto 1 a 10 mg/kg administrado en metilcelulosa al 0,5% con Tween-80 al 0,1% a 4 ml/kg. A los grupos tratados con vehículo se les dosificó de manera concordante con el volumen, metilcelulosa al 0,5% con Tween-80 al 0,1%. El vehículo y los compuestos se formaron en un solo lote el día anterior al inicio de cada estudio. El orlistato se administró como una suspensión en metilcelulosa al 0,5% con Tween-80 al 0,1% a 4 ml/kg. Se usó Intralipid como una comida rica en grasas. Se disolvió Triton WR-1339 (10% en peso:peso) en solución salina normal, y se dosificó a 100 mg/kg (i.v.) en un volumen de 1 ml/kg.

Se recogió una muestra de sangre de nivel inicial por el pequeño corte de la cola en el interior de tubos revestidos con ácido etilendiaminotetraacético (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) inmediatamente antes de administrar los compuestos (entre las 08:30 y las 09:00 horas). A las ratas se les administró mediante sonda nasogástrica el fármaco o el vehículo (4 ml/kg) empezando a las 08:30 horas. Treinta minutos después, se administró mediante sonda nasogástrica Intralipid a 10 ml/kg a todas las ratas, representando $t = -30$ minutos. De nuevo, treinta minutos después, representando el tiempo = 0 minutos, se administró a todas las ratas por medio de la vena de la cola Triton WR-1339 (100 mg/kg y 1 ml/kg) en solución salina normal. Se tomaron muestras de sangre a -30 minutos (inmediatamente antes de la dosificación de Intralipid/agua), a -15 minutos, a 0 minutos (inmediatamente antes de la administración de Triton WR-1339), así como a 30, 60, 90, 120 y 240 minutos tras la administración de Triton WR-1339. Las muestras de sangre permanecieron en hielo tras recogerse durante no más de 30 minutos antes de la centrifugación. Tras la centrifugación (10 minutos, 4°C, 1.000 x g), se tomaron alícuotas del plasma para el análisis de TG en plasma.

Análisis estadísticos

Los datos se notifican como medias ± EEM. Se utilizó un ANOVA de dos vías de mediciones repetidas para evaluar la significación del tratamiento por la interacción en el tiempo en los TG en plasma, seguido por una prueba *post-hoc* de Tukey, con el fin de comparar las diferencias entre los grupos. La significación se estableció en $P < 0,05$ y se representa como asteriscos en la figura 3.

5

Resultados

El tratamiento con el compuesto 1 dio como resultado una aparición de TG en plasma significativamente reducida en comparación con los tratamientos con vehículo y con orlistato tras un bolo de Intralipid a los 90 y 120 minutos después de la administración de Triton WR-1339 ($P \leq 0,05$, figura 3).

| Tratamiento | TG antes de Triton (mg/dl) | TG en plasma (mg/dl) a los 90 min | TG en plasma (mg/dl) a los 120 min |
|-------------|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Vehículo | 66,0 ± 9,4 | 1053 ± 377,8 | 1180 ± 339,0 |
| Compuesto 1 | 35,6 ± 5,6 | 290,2 ± 89,7 | 479,3 ± 123,4 |
| Orlistato | 114,5 ± 13,0 | 747,3 ± 203,7 | 984,9 ± 251,7 |

10 Estos datos indican que el compuesto 1 suprime la velocidad de absorción de los triglicéridos que surge por una comida rica en grasas.

Ejemplo 3: Comprimido que comprende un inhibidor de DGAT1.

Los siguientes son ejemplos de una forma de dosificación farmacéutica representativa adecuada para su uso en la presente invención:

15 Comprimido no recubierto que comprende un inhibidor de DGAT1 (5 mg de principio activo, basándose en el ácido libre del compuesto 1)

Componentes mg/comprimido

ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluoro-
metil-piridin-3-il-amino)-piridin-

20 2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético,

sal sódica 5,26

Celulosa microcristalina 86,24

Crospovidona 7,0

Dióxido de silicio coloidal 0,5

25 Estearato de magnesio 1,0

Peso total 100 mg

Comprimido no recubierto que comprende un inhibidor de DGAT1 (basándose en 10 mg de principio activo, basándose en el ácido libre del compuesto 1)

Componentes mg/comprimido

30 ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluoro-

metil-piridin-3-il-amino)-piridin-

2-il]-fenil)-ciclohexil)-acético,

sal sódica 10,51

Celulosa microcristalina 172,49

5 Crospovidona 14,0

Dióxido de silicio coloidal 1,0

Estearato de magnesio 2,0

Peso Total 200 mg

Procedimiento de preparación

10 El ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-il-amino)-piridin-2-il]-fenil)-ciclohexil)-acético, sal sódica, junto con
 celulosa microcristalina (parcial) y crospovidona (intragranular), se mezclan en una mezcladora de baja cizalladura.
 El contenido mezclado, junto con la celulosa microcristalina restante, se hacen pasar a través de un molino
 15 oscilatorio equipado con un tamiz adecuado. El contenido tamizado se mezcla en una mezcladora de baja
 cizalladura durante una cantidad de tiempo adecuada. El dióxido de silicio coloidal, tamizado a través de un tamiz
 apropiado, se mezcla con la combinación de la etapa anterior, y el contenido se mezcla durante una cantidad de
 tiempo adecuada. A la combinación previa se le añade estearato de magnesio, tamizado a través de un tamiz de un
 tamaño adecuado, y se mezcla durante una cantidad de tiempo adecuada. La combinación previa intragranular
 20 lubricada se hace pasar a través de un sistema de compactación con rodillo para la densificación a los parámetros
 optimizados para la velocidad de alimentación, la velocidad del rodillo y la fuerza del rodillo. Se recogen las bandas
 obtenidas a partir del procedimiento y se hacen pasar a través de un molino oscilatorio equipado con un tamiz
 adecuado para obtener el material molido deseado. El material molido se mezcla entonces con la crospovidona
 extragranular previamente tamizada, en una mezcladora de baja cizalladura, durante una cantidad de tiempo
 25 adecuada. A la mezcla se le añade estearato de magnesio previamente tamizado, y se mezcla durante una cantidad
 de tiempo adecuada. La combinación final se comprime entonces hasta obtener el peso de comprimido deseado,
 para lograr el grosor, la dureza y el tiempo de disgregación optimizados.

Ejemplo 4:

Se lleva a cabo un estudio clínico de grupos paralelos, de múltiples dosis, de etiqueta abierta, para evaluar la
 seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia del compuesto 1 en doce pacientes con quilomicronemia
 (seis con FCS y seis con tipo V).

30 **Materiales y métodos**

Se determinan la seguridad y la tolerabilidad de múltiples dosis del compuesto 1 en pacientes con quilomicronemia
 (tanto FCS como tipo V), y el efecto del compuesto 1 oral sobre los triglicéridos en plasma en ayunas y
 posprandiales en la población del estudio usando el siguiente método.

35 El estudio clínico es un estudio de grupos paralelos de pacientes externos, de etiqueta abierta, para evaluar la
 seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia del compuesto 1 administrado una vez al día durante 21
 días en pacientes con quilomicronemia (tanto FCS como tipo V). Se incluyen seis pacientes de cada fenotipo y se
 tratan con el compuesto 1 a 20 mg al día durante 21 días. Tras un período de clasificación de hasta 90 días, los
 pacientes elegibles se someten a un período de nivel inicial de 7 días, un período de tratamiento de 21 días, un
 período de seguimiento de 14 días tras el último día de tratamiento, y una evaluación a la terminación del estudio.

40 Los criterios de inclusión para los pacientes tipo V son un nivel inicial en la clasificación de más de o igual a 1.000
 mg/dl de triglicéridos (TG) en ayunas, y una historia documentada de deficiencia de lipoproteína lipasa
 heterocigótica. Los criterios de inclusión para los pacientes con el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS) son
 un nivel inicial en la clasificación de más de o igual a 1.000 mg/dl de triglicéridos en ayunas, y una historia
 documentada de deficiencia de lipoproteína lipasa homocigótica.

45 Los pacientes se ven en la visita de clasificación, y, si se encuentra que satisfacen los criterios de inclusión, se
 incluyen en el estudio. En ese momento, se les dan instrucciones para seguir una dieta muy baja en grasas
 (<15 g/día) durante la duración del estudio, tal como es el tratamiento de referencia para esta población. También se

proporcionan a los pacientes comidas muy bajas en grasa normalizadas durante tres días, que se consumen los tres días anteriores a la evaluación en el nivel inicial (día -4, día -3 y día -2).

5 Los pacientes llegan al centro de estudio en el día -1 temprano por la mañana después de un ayuno durante la noche para una prueba de tolerancia a la comida (MTT), con el fin de evaluar la respuesta de triglicéridos (TG) posprandiales en el nivel inicial. La MTT es una comida líquida de aproximadamente 700 kcal, que contiene el 13% de grasas, el 65% de hidratos de carbono y el 22% de proteínas. Antes de la MTT y en los puntos del tiempo en cada hora a lo largo de 9 horas, se toman muestras de sangre para realizar las mediciones de triglicéridos y otras mediciones metabólicas. Se da el alta a los pacientes tras realizar esta evaluación y regresan al centro del estudio a la mañana siguiente (día 1) para una extracción de sangre aproximadamente 24 horas después de la comida, antes de administrar la primera dosis del fármaco del estudio (comprimidos de compuesto 1).

15 En la mañana del día 1, los pacientes reciben la primera dosis de compuesto 1 en la clínica. Se proporciona a los pacientes el suministro de fármacos para el resto del período de tratamiento de 21 días, y se les instruye para que tomen el fármaco por vía oral una vez al día aproximadamente una hora antes del desayuno durante 21 días. También se instruye a los pacientes para que continúen siguiendo una dieta muy baja en grasas. Entonces se envía a los pacientes a su casa.

20 Los pacientes acuden al centro de estudio una vez por semana durante el período de tratamiento para la evaluación de seguridad y farmacocinética, el recuento de fármacos y la revisión del plan de comidas y el diario de alimentos. Adicionalmente, el personal del centro establece contacto con los pacientes por teléfono, al menos una vez entre visitas en la clínica, para verificar el bienestar de los pacientes y monitorizar el cumplimiento con la administración del fármaco y con las instrucciones de las comidas bajas en grasas.

25 A los pacientes se les proporcionan nuevamente comidas muy bajas en grasas previamente preparadas, que se consumen en los días 18, 19 y 20. Los pacientes regresan al centro de estudio en el día 21 temprano por la mañana, después de un ayuno durante la noche para una segunda comida de prueba (MTT), y para la extracción de muestras de sangre frecuentes para evaluar la respuesta de TG posprandiales. Tras la MTT y las evaluaciones asociadas al día 21, se da el alta a los pacientes enviándoles a su casa. Regresan en la mañana del día 22 para una muestra de sangre de 24 horas para determinar los triglicéridos.

Resultados

El tratamiento con el compuesto 1 fue seguro y lo toleraron bien los 12 pacientes que recibieron el tratamiento a 20 mg al día durante 3 semanas.

30 Tras 3 semanas de tratamiento con el compuesto 1, los niveles de triglicéridos disminuyeron en ambos grupos de pacientes.

Tabla 1: Efecto del compuesto 1 sobre los triglicéridos en pacientes con FCS

| Parámetro para pacientes tipo I (n=6) | Media en el nivel inicial | Δ de media desde el nivel inicial |
|--|---------------------------|--|
| TG en ayunas | 1968,0 mg/dl | -38,4% |
| TG pico posprandiales | 1913,1 mg/dl | -36,4% |
| AUC ₀₋₉ de TG posprandiales | 15044,5 mg*h/dl | -35,4% |
| mg*h/dl = mg hora/dl | | |

35 Los triglicéridos en ayunas disminuyeron en el 38,4% en pacientes con FCS (figura 4 y tabla 1). Adicionalmente, los triglicéridos posprandiales se redujeron en una magnitud similar en estos pacientes. Por consiguiente, los niveles de triglicéridos disminuyeron en aproximadamente el 40% hasta casi el umbral para el aumento del riesgo de pancreatitis (aproximadamente 1.000 mg/dl).

Tabla 2: Efecto del compuesto 1 sobre los triglicéridos en pacientes tipo V

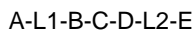
| Parámetro para los pacientes tipo V (n=6) | Media en el nivel inicial | Δ de media desde el nivel inicial |
|---|---------------------------|--|
| TG en ayunas | 745,8 mg/dl | -23,6% |
| TG pico posprandiales | 835,2 mg/dl | -25,8% |
| AUC ₀₋₉ de TG posprandiales | 6873,0 mg*h/dl | -27,3% |
| mg*h/dl = mg hora/dl | | |

Los niveles de triglicéridos disminuyeron y se mantuvieron muy por debajo del umbral para el aumento de riesgo de pancreatitis (aproximadamente 1.000 mg/dl). Por consiguiente, los triglicéridos en ayunas disminuyeron en el 23,6% en los pacientes tipo V (figura 5 y tabla 2). Adicionalmente, los triglicéridos posprandiales se redujeron en una magnitud similar en estos pacientes.

5

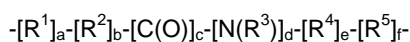
REIVINDICACIONES

- 5 1. Inhibidor de DGAT1 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V en un paciente humano que padece dicha enfermedad o estado.
2. Inhibidor de DGAT1 para su uso según la reivindicación 1, en el que el uso es en la reducción de los niveles de triglicéridos posprandiales en dicho paciente.
- 10 3. Inhibidor de DGAT1 para su uso según la reivindicación 1, en el que el uso es en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de episodios recurrentes de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves en dicho paciente.
4. Inhibidor de DGAT1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el inhibidor de DGAT1 es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



15 en la que:

- A es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclilo sustituido o no sustituido,
- L1 se selecciona del grupo que consiste en:
 - * un grupo amina -NH-,
 - * un grupo amina sustituido de fórmula $-N(CH_3)-$, $-CH_2-NH-$ o $-CH_2-CH_2-NH-$,
 - 20 * un grupo amida $-C(O)-NH-$,
 - * un grupo sulfonamida $-S(O)_2-NH-$, o
 - * un grupo urea $-NHC(O)-NH-$,
- B es un grupo heteroarilo divalente de 5 ó 6 miembros, monocíclico, sustituido o no sustituido,
- C-D se selecciona de las siguientes estructuras cíclicas:
 - 25 * C-D son juntos un grupo bifenilo divalente sustituido o no sustituido,
 - * C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido y D es un enlace sencillo,
 - * C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido y D es un anillo monocíclico no aromático divalente sustituido o no sustituido que se selecciona de un grupo cicloalquilo divalente saturado o insaturado o un grupo heterocicloalquilo divalente saturado o insaturado,
 - 30 * C-D son juntos un residuo de espiro, en el que:
 - * el primer componente cíclico es un componente cíclico benzocondensado, en el que el anillo que está condensado a la parte de fenilo es un anillo de 5 ó 6 miembros, que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos, estando el primer componente cíclico unido al resto B por medio de su parte de fenilo, y
 - * el segundo componente cíclico es un residuo de cicloalquilo o cicloalquilidenilo que está unido a L2,
- L2 se selecciona del grupo que consiste en:
 - 35 * un enlace sencillo,
 - * un residuo divalente que tiene la siguiente estructura:



en la que:

a es 0 ó 1,

b es 0 ó 1,

5 c es 0 ó 1,

d es 0 ó 1,

e es 0 ó 1,

f es 0 ó 1,

con la condición de que $(a + b + c + d + e + f) > 0$, y $c = 1$ si $d = 1$,

10 R^1 , R^2 , R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, son un residuo de alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquinilo, alquileno, arilo o heterociclilo divalente sustituido o no sustituido,

R^3 es H o hidrocarbilo,

o R^3 y R^4 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros,

15 con la condición de que R^1 y R^2 no son ambos alquilo si $c = 1$ y $d = e = f = 0$, y el átomo de carbono del carbonilo está unido al resto E,

* un grupo alquilidenilo que está unido al resto D por medio de un doble enlace, y

- E se selecciona del grupo que consiste en:

* un grupo de ácido sulfónico y derivados del mismo,

20 * un grupo carboxilo y derivados del mismo, en el que el átomo de carbono del carboxilo está unido a L2,

* un grupo de ácido fosfónico y derivados del mismo,

* un grupo alfa-ceto-hidroalquilo,

* un grupo hidroalquilo, en el que el átomo de carbono unido al grupo hidroxilo está adicionalmente sustituido con uno o dos grupos trifluorometilo,

25 * un residuo de heterociclilo de cinco miembros sustituido o no sustituido, que tiene en el anillo al menos dos heteroátomos y al menos un átomo de carbono, en el que:

* el al menos un átomo de carbono del anillo está unido a dos heteroátomos;

* al menos uno de los heteroátomos a los que está unido el átomo de carbono del anillo es un miembro del anillo;

30 * y al menos uno de los heteroátomos a los que está unido el átomo de carbono del anillo, o al menos uno de los heteroátomos del anillo, porta un átomo de hidrógeno;

con la condición de que:

- L2 no es un enlace sencillo ni un grupo alquilo divalente si el resto D es un enlace sencillo,

35 - L2 no es un enlace sencillo si el resto D es un grupo fenilo divalente no sustituido, y E es un ácido carboxílico o un derivado del mismo,

- E no es un grupo carboxamida si L2 comprende un grupo amida,

- E no es un grupo -COOH si D es un enlace sencillo y L2 es un grupo -N(CH₃)-C(O)-, en el que el átomo de carbono del carbonilo está unido al resto E,

- L2 no es un grupo N-metil-piperidinilo divalente si el resto E es un grupo piridinil-1,2,4-triazolilo,

5 - L2 no es -C(O)-[R⁴]_e-[R⁵]_r- cuando C es un grupo fenilo divalente sustituido o no sustituido y D es un enlace sencillo,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Inhibidor de DGAT1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el inhibidor de DGAT1 es un compuesto que se selecciona de:

10 ácido trans-4-[4-[5-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-amino]-2-piridinil]-fenil]-ciclohexanoacético,

ácido (4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetil-fenoxi)-acético,

ácido (3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenoxi)-acético,

ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,

ácido 3-(4-{6-[5-(3-clorofenilamino)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,

15 ácido 3-(4-{6-[5-(4-metoxifenilamino)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,

ácido 3-(4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propiónico,

ácido 3-(4-{5-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-2,2-dimetil-propiónico,

ácido [3-(4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico,

ácido (3-{3,5-dimetil-4-[6-(5-fenil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-propil)-fosfónico,

20 ácido [3-(4-{6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-3,5-dimetilfenil)-propil]-fosfónico,

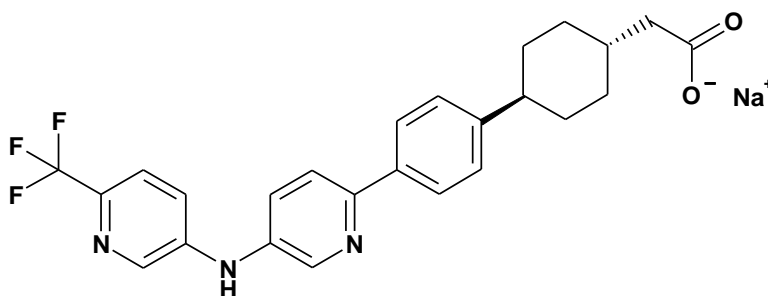
ácido 3-{4-[6-(5-metoxi-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-1H-indol-2-il]-3,5-dimetilfenil}-propiónico, y

ácido 3-(3,5-dicloro-4-{6-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-fenil)-propiónico,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 6. Inhibidor de DGAT1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el inhibidor de DGAT1 es ácido trans-4-[4-[5-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-amino]-2-piridinil]-fenil]-ciclohexanoacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Inhibidor de DGAT1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el inhibidor de DGAT1 es ácido trans-4-[4-[5-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-amino]-2-piridinil]-fenil]-ciclohexanoacético, sal sódica:



8. Inhibidor de DGAT1 para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el inhibidor de DGAT1 se usa en una dosis diaria de 5-40 mg.
- 5 9. Composición farmacéutica, que comprende un inhibidor de DGAT1 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de una enfermedad o estado que es una forma grave de hipertrigliceridemia seleccionada de síndrome de quilomicronemia, síndrome de quilomicronemia familiar e hiperlipoproteinemia tipo V en un paciente humano que padece dicha enfermedad o estado.
- 10 10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en la que su uso es en la reducción de los niveles de triglicéridos posprandiales en dicho paciente.
- 10 11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en la que el uso es en la prevención, retardo de progresión o tratamiento de un síntoma seleccionado de episodios recurrentes de deposición de triglicéridos en la piel en forma de xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, triglicéridos blancos lechosos en los vasos sanguíneos en la parte posterior del ojo (lipemia retiniana) y deficiencias neurocognitivas leves en dicho paciente.
- 15 12. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que el inhibidor de DGAT1 es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4-8.

Figura 1 Clasificación de hipertrigliceridemia y quilomicronemia

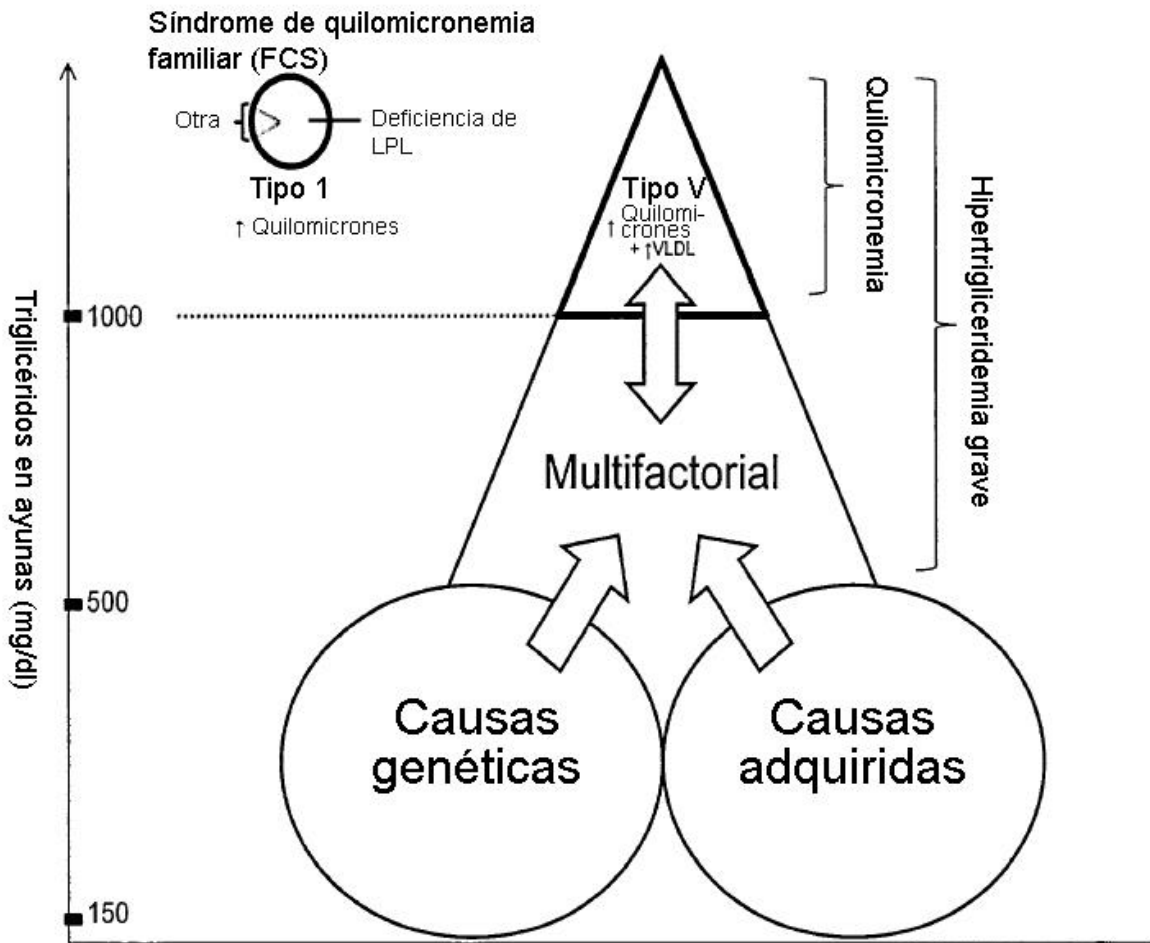


Figura 2: Efecto del compuesto 1 sobre una variación de TG en plasma inducida por Intralipid en ratas HF-STZ

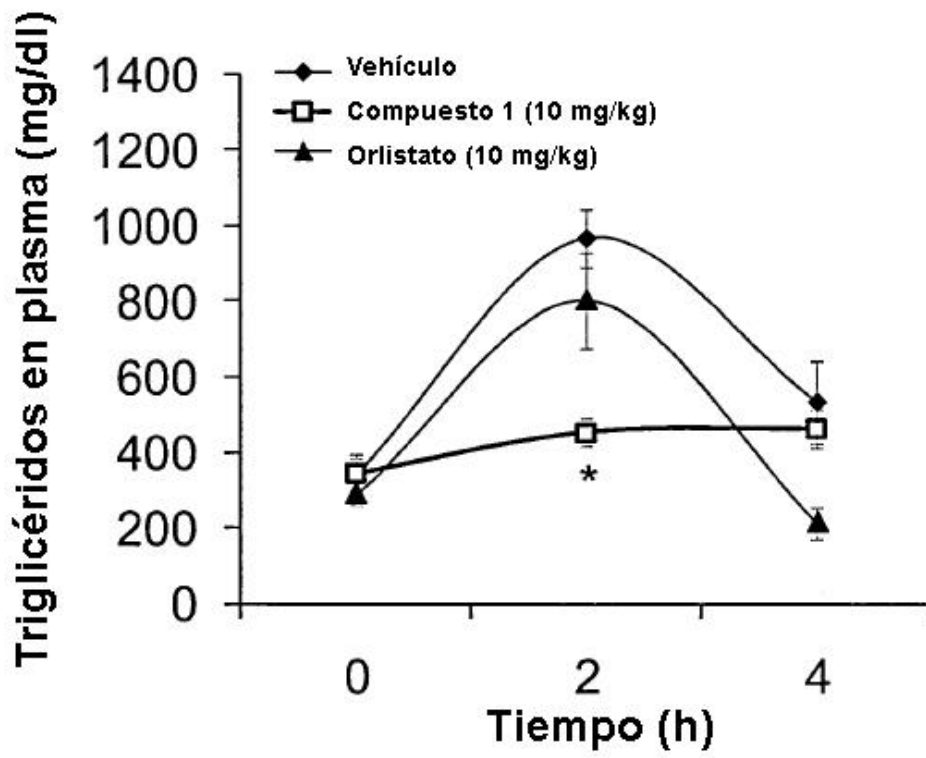


Figura 3: Efecto de un inhibidor de DGAT1 sobre los triglicéridos en plasma en un modelo de aclaramiento deteriorado de triglicéridos

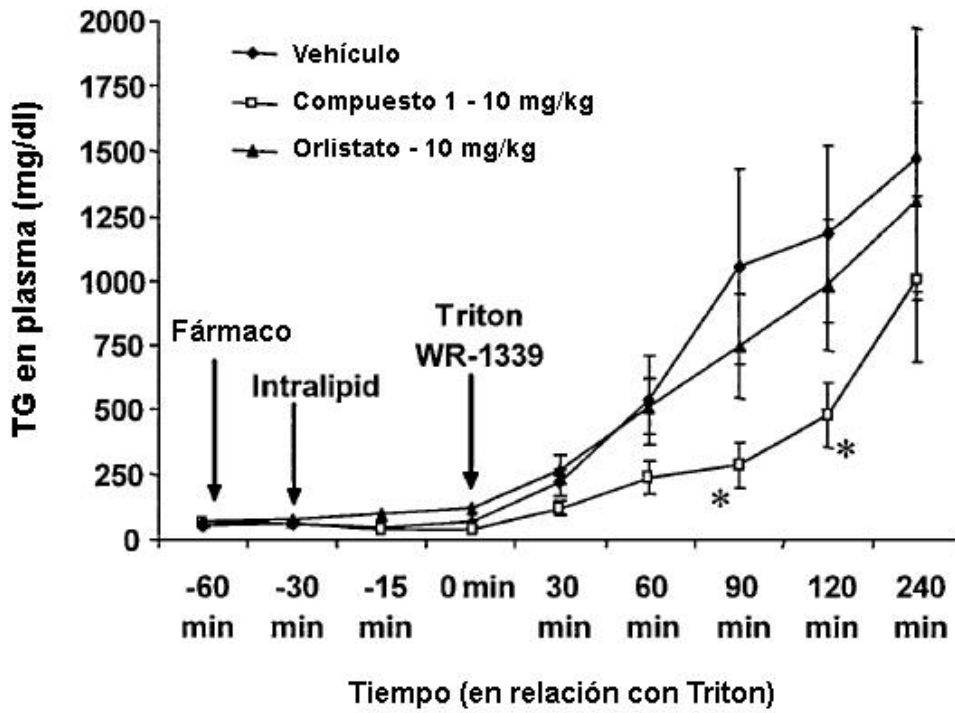


Figura 4 Efecto del compuesto 1 sobre los triglicéridos en pacientes con FCS

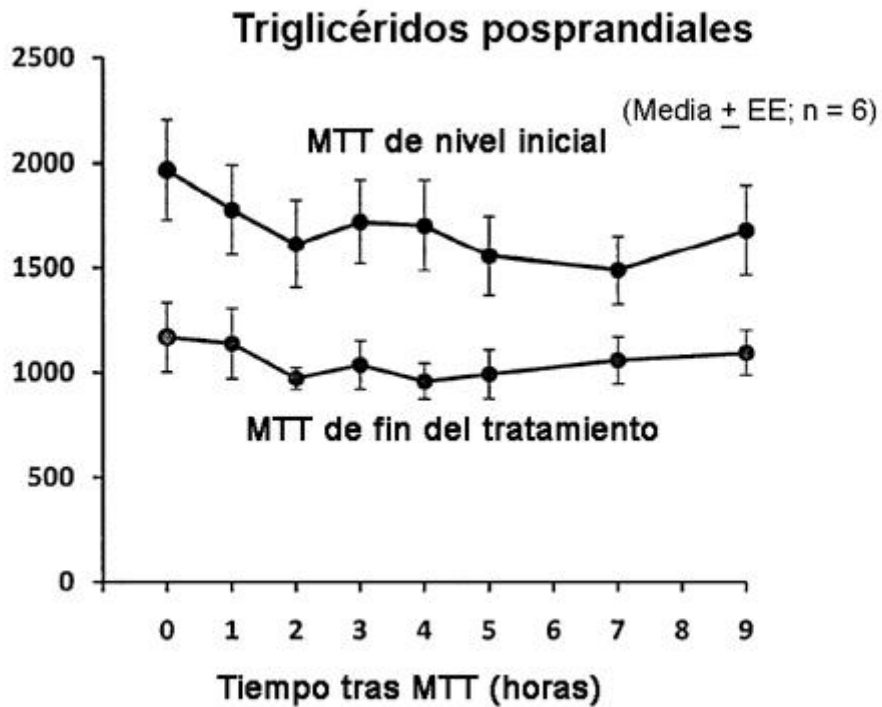
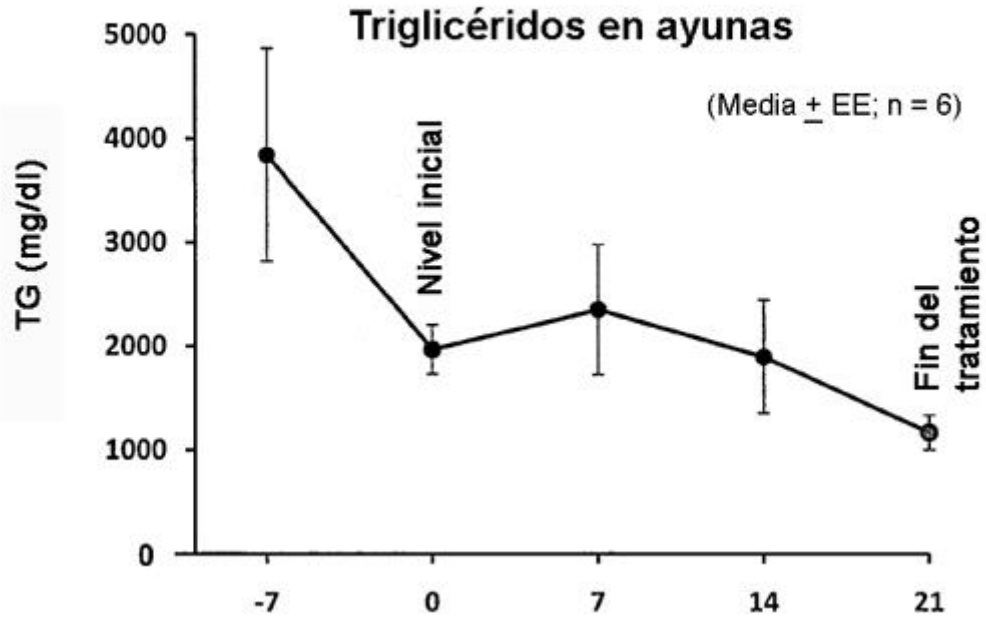


Figura 5 Efecto del compuesto 1 sobre los triglicéridos en pacientes tipo V

