

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 619**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2009 PCT/EP2009/056800**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2009 WO2009147170**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2009 E 09757551 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2296659**

54 Título: **Combinaciones de fármacos que comprenden un inhibidor de DGAT y un agonista de PPAR**

30 Prioridad:

05.06.2008 WO PCT/EP2008/057011
05.06.2008 WO PCT/EP2008/056983
05.06.2008 WO PCT/EP2008/057008
06.06.2008 WO PCT/EP2008/057060
05.12.2008 EP 08170780

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

LINDERS, JOANNES, THEODORUS, MARIA;
ROEVENS, PETER, WALTER, MARIA y
HRUPKA, BRIAN, JOEL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 617 619 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

Combinaciones de fármacos que comprenden un inhibidor de DGAT y un agonista de PPAR

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a novedosas combinaciones de fármacos que comprenden un inhibidor de acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT), en particular un inhibidor de DGAT1, y un agonista de receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), en particular un agonista de PPAR- α , composiciones farmacéuticas que comprenden dichas novedosas combinaciones de fármacos como principios activos, además del uso de dichas combinaciones como un medicamento y para la fabricación de un medicamento.

10 La presente invención también se refiere a nuevos derivados de piperidina/piperazina que tienen actividad inhibitoria de DGAT, en particular actividad inhibitoria de DGAT1. La invención se refiere además a métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediada por DGAT, en particular DGAT1.

Antecedentes de la invención

15 Los triglicéridos representan la principal forma de energía almacenada en los eucariotas. Los trastornos o desequilibrios en el metabolismo de los triglicéridos participan en la patogénesis y el riesgo elevado de obesidad, síndrome de resistencia a la insulina y diabetes de tipo II, esteatosis hepática no alcohólica y enfermedad cardíaca coronaria (véanse, Lewis, et al, *Endocrine Reviews* (2002) 23:201 y Malloy and Kane, *Adv. Intern. Med.* (2001) 47:11 1). Adicionalmente, la hipertrigliceridemia es frecuentemente una consecuencia adversa de la terapia del cáncer (véase, Bast, et al. *Cancer Medicament*, 5th Ed., (2000) B.C. Decker, Hamilton, Ontario, CA).

20 Una enzima clave en la síntesis de los triglicéridos es la acil CoA:diacilglicerol aciltransferasa, o DGAT. La DGAT es una enzima microsómica que es ampliamente expresada en tejidos de mamífero y que cataliza la unión de 1,2-diacilglicerol (DAG) y acil CoA grasa para formar triglicéridos (TG) en el retículo endoplásmico (revisado en Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10: 188 y Farese, et al., *Curr. Opin. Lipidol.* (2000) 11:229). Se pensó originalmente que DGAT controlaba únicamente la catálisis de la etapa final de la acilación del diacilglicerol a triglicérido en las dos vías principales para la síntesis de triglicéridos, las vías de fosfato de glicerol y de monoacilglicerol. Debido a que los triglicéridos se consideran esenciales para la supervivencia, y se creía que su síntesis se producía mediante un único mecanismo, la inhibición de la síntesis de triglicéridos mediante la inhibición de la actividad de DGAT ha sido ampliamente desconocida.

30 Ahora se han clonado y caracterizado los genes que codifican DGAT1 de ratón y los homólogos humanos relacionados ARGP1 (DGAT1 humana) y ARGP2 (ACAT2 humana) (Cases, et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1998) 95:13018; Oelkers, et al, *J. Biol. Chem.* (1998) 273:26765). Se ha usado el gen para DGAT1 de ratón para crear ratones inactivados en DGAT para esclarecer mejor la función del gen DGAT.

35 Inesperadamente, ratones incapaces de expresar una enzima DGAT1 funcional (ratones *Dgat1*^{-/-}) son viables y todavía capaces de sintetizar triglicéridos, que indica que múltiples mecanismos catalíticos contribuyen a la síntesis de triglicéridos (Smith, et al, *Nature Genetics* (2000) 25:87). También se han identificado otras enzimas que catalizan la síntesis de triglicéridos, por ejemplo, DGAT2 y diacilglicerol transacilasa (Cases, et al, *J. Biol. Chem.* (2001) 276:38870). Estudios de inactivación de genes en ratones han revelado que DGAT2 desempeña una función fundamental en la síntesis de triglicéridos de mamífero y se requiere para la supervivencia. Ratones deficientes en DGAT2 son lipopénicos y mueren poco después de nacer, aparentemente de reducciones profundas en los sustratos para el metabolismo de la energía y de función de barrera de permeabilidad alterada en la piel (Farese, et al., *J. Biol. Chem.* (2004) 279: 11767).

45 Significativamente, ratones *Dgat1*^{-/-} son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y siguen siendo delgados. Incluso cuando se alimentan con una dieta alta en grasa (21 % de grasa), los ratones *Dgat1*^{-/-} mantienen pesos comparables a los ratones alimentados con una dieta regular (4 % de grasa) y tienen niveles de triglicéridos en el cuerpo total más bajos. La resistencia a la obesidad en ratones *Dgat1*^{-/-} no es debida a la ingesta calórica reducida, sino el resultado del elevado gasto de energía y la reducida resistencia a insulina y leptina (Smith, et al, *Nature Genetics* (2000) 25:87; Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10: 188; y Chen, et al, *J. Clin. Invest.* (2002) 109:1049). Adicionalmente, ratones *Dgat1*^{-/-} tienen tasas reducidas de absorción de triglicéridos (Buhman, et al, *J. Biol. Chem.* (2002) 277:25474). Además del mejorado metabolismo de los triglicéridos, ratones *Dgat1*^{-/-} también tienen metabolismo de la glucosa mejorado, con niveles de glucosa e insulina más bajos tras una carga de glucosa, en comparación con ratones no mutantes (Chen y Farese, *Trends Cardiovasc. Med.* (2000) 10: 188).

55 El hallazgo de que múltiples enzimas contribuyen a catalizar la síntesis de triglicéridos a partir de diacilglicerol es significativo, debido a que presenta la oportunidad de modular un mecanismo catalítico de esta reacción bioquímica para lograr resultados terapéuticos en un individuo con efectos secundarios adversos mínimos. Los compuestos que inhiben la conversión de diacilglicerol a triglicérido, por ejemplo inhibiendo específicamente la actividad de DGAT1, encontrarán uso en reducir las concentraciones corpóreas y la absorción de triglicéridos para contrarrestar

terapéuticamente los efectos patógenos causados por el metabolismo anormal de los triglicéridos en la obesidad, síndrome de resistencia a la insulina y diabetes de tipo II abierta, insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis, y como consecuencia de terapia del cáncer.

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

10 Los presentes inventores han encontrado ahora inesperadamente que compuestos novedosos que presentan actividad inhibitoria de DGAT, en particular actividad inhibitoria de DGAT1, y estos compuestos pueden, por lo tanto, usarse para prevenir o tratar una enfermedad asociada a o mediada por DGAT, tal como por ejemplo obesidad, diabetes de tipo II, enfermedad cardíaca y cáncer. Los compuestos de la invención se diferencian de los compuestos del estado de la técnica en la estructura, en su actividad farmacológica, potencia farmacológica y/o perfil farmacológico.

15 Los presentes inventores también han encontrado inesperadamente que los inhibidores de DGAT, que incluyen los inhibidores de DGAT de la presente invención, pueden usarse para elevar los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y, por tanto, también pueden usarse inhibidores de DGAT, en particular inhibidores de DGAT1, para prevenir o tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una hormona de la saciedad, en particular GLP-1. El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona intestinal que generalmente estimula la secreción de insulina durante la hiperglucemia, suprime la secreción de glucagón, estimula la biosíntesis de (pro)insulina y frena el vaciamiento gástrico y la secreción de ácido. GLP-1 es secretada de células L en el intestino delgado y grueso tras la ingestión de grasa y proteínas. Se ha sugerido GLP-1, entre otras indicaciones, como un posible agente terapéutico para el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina de tipo II, además de trastornos metabólicos relacionados, tales como la obesidad.

25 Los presentes compuestos novedosos hacen posible tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de GLP-1 con moléculas pequeñas (en comparación con grandes moléculas tales como las proteínas o compuestos similares a proteína, por ejemplo análogos de GLP-1).

30 Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas esteroideas de factores de transcripción activados por ligandos que median en los efectos específicos de compuestos lipófilos pequeños, tales como esteroides, retinoides y ácidos grasos, sobre la transcripción de ADN. Desempeñan una función importante en la regulación del metabolismo de los lípidos, en la regulación de la homeostasis de la energía, inflamación, arterosclerosis y control de la glucosa. Se identifican tres subtipos hasta la fecha, concretamente PPAR- α , PPAR- β/δ y PPAR- γ . Las tres isoformas presentan diferente distribución en tejido, además de diferentes especificidades por ligando.

35 PPAR- α desempeña una función crucial en el metabolismo intracelular de los lípidos. El subtipo PPAR- α se expresa principalmente en tejidos con elevadas tasas de β -oxidación de ácidos grasos mitocondriales y peroxisómicos, que recogen eficientemente energía de lípidos, que incluyen hígado, músculo esquelético, músculo del corazón, células epiteliales tubulares proximales del riñón y grasa marrón (tejido adiposo marrón). PPAR- α también está presente en células de la pared arterial, en monocitos/macrófagos, células de músculo liso, células endoteliales, en hepatocitos y en miocitos cardíacos.

40 Se encuentra que los ácidos grasos saturados e insaturados son los ligandos de PPAR- α naturales primarios. En general, PPAR- α puede activarse por un grupo heterogéneo de compuestos, que incluyen agonistas naturales y sintéticos, tales como eicosanoides, leucotrieno β_4 , carbaprostaciclina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ácido pirinixico (WY-14643; agonista de PPAR- α/γ), plastificantes de éster de ftalato, pteroesstilbena, fibratos o metabolitos activos de los mismos, derivados de ácido fenil-propanoico sustituidos en α y compuestos basados en isoxazolil-serina. Finalmente, PPAR- α se induce por glucocorticoides en respuesta a estrés y sigue un ritmo diurno.

45 Los fibratos o metabolitos activos de los mismos, tales como los derivados de ácido fibríco, son agonistas de PPAR- α , y se han usado para tratar dislipidemia durante varias décadas debido a sus efectos reductores de triglicéridos y de aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los derivados de ácido fibríco reducen los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos, tales como lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL), aumentan los niveles de HDL y tienen un efecto variable sobre los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los efectos sobre los niveles de VLDL parecen resultar principalmente de un aumento en la actividad de lipoproteína lipasa, especialmente en músculo. Esto conduce a una hidrólisis mejorada del contenido de triglicéridos VLDL y un catabolismo mejorado de VLDL. Los agentes de ácido fibríco también pueden alterar la composición de VLDL, por ejemplo, disminuyendo la producción hepática de apoC-III, un inhibidor de la actividad de lipoproteína lipasa. También se informa que estos compuestos reducen la síntesis de triglicéridos VLDL hepáticos, posiblemente inhibiendo la síntesis de ácidos grasos y promoviendo la oxidación de ácidos grasos. Además, se ha documentado que son beneficiosos en la prevención de enfermedad cardíaca isquémica en individuos con dislipidemia y también pueden disminuir modestamente los elevados niveles de fibrinógeno y de PAI-1. Ejemplos muy conocidos de fibratos

son fenofibrato (ácido fenofíbrico como metabolito activo), ABT-335 (que es la sal de colina del ácido fenofíbrico), bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato, etofibrato, pirifibrato, beclofibrato y gemfibrozilo (modulador de PPAR- α).

Debido a la prevalencia cada vez mayor de obesidad, diabetes de tipo II, enfermedad cardíaca y cáncer en las sociedades en todo el mundo, existe una necesidad apremiante de desarrollar nuevas terapias para tratar y prevenir eficazmente estas enfermedades.

Los presentes inventores han encontrado ahora inesperadamente que la combinación de un compuesto que muestra actividad inhibitoria de DGAT, en particular actividad inhibitoria de DGAT1, con un agonista de PPAR, en particular un agonista de PPAR- α , puede presentar un efecto elevado y/o acelerado sobre la pérdida de peso, en comparación con el efecto del inhibidor de DGAT o el agonista de PPAR cada uno por separado, y además puede disminuir la ingesta de alimentos. Las combinaciones de la presente invención pueden mostrar sinergia en comparación con la administración de los ingredientes componentes solos.

Antecedentes del estado de la técnica

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

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

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

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

El documento WO2005/072740 se refiere a una acción anorexígena de un compuesto que tiene actividad inhibitoria de DGAT.

El documento WO 2007/071966 desvela un tratamiento conjunto de pirimido-[4,5-B]-oxazinas que muestran actividad inhibitoria de DGAT junto con agentes antidislipídemicos tales como agonistas de PPAR- α .

Los documentos WO2008/148851, WO2008/148840, WO2008/148849 y WO2008/148868 se refieren a derivados de piperidina/piperazina que tienen actividad inhibitoria de DGAT.

Descripción de los dibujos

La Fig. A1 muestra la ingesta de alimentos de ratones tratados con un inhibidor de DGAT (compuesto 223 de la Clase D - llamado D en la Figura A1), fenofibrato (F) o ambos, en comparación con el grupo de control. 'BL' significa ingesta de alimentos del nivel inicial.

La Fig. A2 muestra el cambio en el peso corporal (g) de ratones DIO C57BL/6 tratados con un inhibidor de DGAT (compuesto 223 de la Clase D - 25 mpk/d), fenofibrato (31 mpk/d) o ambos.

La Fig. B1 muestra la ingesta de alimentos de ratones DIO C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasa que contiene fenofibrato (F) y el compuesto 223 de la Clase D (D).

La Fig. B2 muestra el peso corporal cambio de ratones DIO C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasa que contiene fenofibrato (F) y el compuesto 223 de la Clase D (D).

La Fig. B3 muestra la ingesta de alimentos en el día 1 de ratones DIO C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasa que contiene el compuesto 223 de la Clase D y fenofibrato (D+F).

La Fig. C1 muestra la ingesta de dieta alta en grasa (g) de ratones DIO C57BL/6 tratados con un inhibidor de DGAT (compuesto 358 de la Clase D), fenofibrato (F) o ambos, en comparación con el grupo de control.

La Fig. C2 muestra el cambio en el peso corporal (g) de ratones DIO C57BL/6 alimentados con una dieta alta en grasa que contiene inhibidor de DGAT (compuesto 358 de la Clase D), fenofibrato o ambos.

La Fig. D1 muestra la ingesta de alimentos de ratones C57BL/6 delgados alimentados con una dieta baja en grasa que contiene el compuesto 223 de la Clase D (D) y fenofibrato (F).

La Fig. D2 muestra la ingesta de alimentos de ratones C57BL/6 delgados alimentados con una dieta alta en grasa que contiene el compuesto 223 de la Clase D (D) y fenofibrato (F).

La Fig. D3 muestra la ingesta de alimentos del día -1 de ratones alimentados con una dieta baja y alta en grasa que contiene 0,01/0,0125 % en peso/peso del compuesto 223 de la Clase D/fenofibrato (D/F). Los ratones DIO C57BL/6 se aclimataron a jaulas diseñadas para medir la ingesta de alimentos. Después de la adaptación a

tanto dieta baja en grasa (% de grasa 10 kcal) como alta en grasa (% de grasa 45 kcal), los ratones se cambiaron a una dieta con el mismo contenido de grasa (% de grasa 10 kcal y % de grasa 45 kcal, respectivamente), pero complementada con 0,01/0,0125 % en peso/peso de D/F.

Descripción de la invención

5 La presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT y un agonista de receptores de activadores de proliferadores de peroxisomas (PPAR).

En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT y un agonista de PPAR- α .

10 En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT1 y un agonista de PPAR.

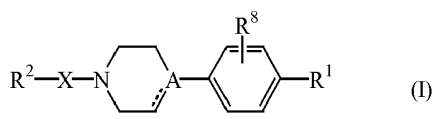
En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT1 y un agonista de PPAR- α .

En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, y un agonista de PPAR- α seleccionado del grupo de fibratos.

15 En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, y fenofibrato.

En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un agonista de PPAR y un inhibidor de DGAT en la que el inhibidor de DGAT está seleccionado de

b) un compuesto que tiene la fórmula



20

que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

25 X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-;

Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

30 R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros; en el que cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-;

45 R² representa R³;

R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que

dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o heterociclo aromático de 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; Het; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁶ y R⁷ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

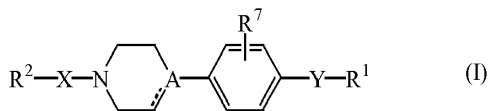
arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil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

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

p representa 1 o 2;

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

c) un compuesto que tiene la fórmula



que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

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

Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^x-C(=O)-;

R¹ representa adamantanilo, cicloalquilo C₃₋₆; arilo¹ o Het¹;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

alquilo C₁₋₆; polihalo-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁴R³N-C(=O)-; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

R³ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₄; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; arilo; R⁶R⁵N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁵ y R⁶ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆;

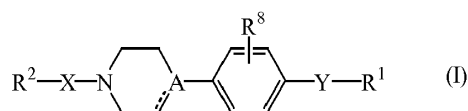
polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

p representa 1 o 2;

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

o

d) un compuesto que tiene la fórmula



que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

X representa -C(=O)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z¹-C(=S)-; -Z¹-NR^x-C(=S)-; -C(=S)-Z¹-; -NR^x-C(=S)-Z¹-;

Z¹ representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -C(=O)-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-O-;

Z² representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z² pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; adamantanilo; arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; a condición de que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; o -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; entonces R¹ puede también representar hidrógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₆ o R³;

5 R^3 representa cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; alquil C_{1-4} -carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C_{1-4} ; $R^5R^4N-C(=O)-$; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquil $C_{3-6}-C(=O)-$; arilo; ariloxi; arilalquilo C_{1-4} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4} ; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4} ; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

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

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

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

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

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

25 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , amino o mono- o di(alquil C_{1-4})amino; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; -S(=O)_p-alquilo C_{1-4} ;

30 arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-4} -carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} carbonilo en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C_{1-6})amino; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil $C_{3-6}-NR^x-$; aril- NR^x- ; Het- NR^x- ; cicloalquil C_{3-6} -alquil $C_{1-4}-NR^x-$; arilalquil $C_{1-4}-NR^x-$; Het-alquil $C_{1-4}-NR^x-$; -S(=O)_p-alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquil $C_{3-6}-C(=O)-$; arilo; ariloxi; arilalquilo C_{1-4} ; aril-C(=O)-alquilo C_{1-4} ; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het-C(=O)-alquilo C_{1-4} ; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

50 Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C_{1-4} -carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6}

5 opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

p representa 1 o 2;

a condición de que si X representa -O-C(=O)-, entonces R² representa R³;

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

En lo sucesivo, los compuestos como se definen en b) se indican como compuestos de la Clase B, los compuestos como se definen en c) se indican como compuestos de la Clase C, y los compuestos como se definen en d) se indican como compuestos de la Clase D.

15 En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de

a) un compuesto de la Clase B, Clase C o Clase D;

y

b) un agonista de PPAR- α .

20 En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de

a) un compuesto de la Clase B, Clase C o Clase D;

y

b) un fibrato.

25 En una realización, la presente invención se refiere a combinaciones de un inhibidor de DGAT en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de

a) un compuesto de la Clase B, Clase C o Clase D;

y

b) fenofibrato.

30 En una realización, la presente invención se refiere a cualquiera de las realizaciones precedentes en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de un compuesto de la Clase B.

En una realización, la presente invención se refiere a cualquiera de las realizaciones precedentes en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de un compuesto de la Clase C.

En una realización, la presente invención se refiere a cualquiera de las realizaciones precedentes en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de un compuesto de la Clase D.

35 En una realización, la presente invención se refiere a cualquiera de las realizaciones precedentes o las siguientes realizaciones en las que el agonista de PPAR es un agonista de PPAR- α , más en particular un fibrato, incluso más en particular un fenofibrato.

En una realización, la presente invención se refiere a cualquiera de las realizaciones precedentes o las siguientes realizaciones en las que el inhibidor de DGAT es un inhibidor de DGAT1.

40 La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D, y combinaciones o composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Las combinaciones según la presente invención son adecuadas para su uso como un medicamento.

45 Las combinaciones según la presente invención son adecuadas para reducir la ingesta de alimentos, para reducir peso, para suprimir el apetito, para inducir saciedad; o para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de trastornos metabólicos, tales como obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad (incluyendo, pero no se limitan a, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio, isquemia

- 5 cerebral, miopatías cardíacas), diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo II, y/o complicaciones que surgen de las mismas (tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía), síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa alterada en ayunas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, pancreatitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática no alcohólica, esteatosis hepática, grasa mesentérica elevada, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico.
- Las combinaciones según la presente invención son particularmente adecuadas para el tratamiento de prevención, en particular tratamiento, de obesidad, diabetes mellitus de tipo II; para suprimir el apetito, para inducir saciedad y/o para reducir la ingesta de alimentos.
- 10 La presente invención también se refiere al uso de las combinaciones según la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de las enfermedades o afecciones anteriormente mencionadas.
- La presente invención también se refiere al uso de una combinación de un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, y un agonista de PPAR, en particular un agonista de PPAR- α , más en particular un fibrato, incluso más en particular fenofibrato, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento, en particular para el tratamiento, de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una o más hormonas de la saciedad, en particular GLP-1.
- 15 La presente invención también se refiere a un producto que contiene a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de la Clase B, Clase C o Clase D, y (b) un agonista del receptor de activadores de proliferadores de peroxisomas tal como, por ejemplo, fenofibrato, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de inhibición de GLP-1 o de DGAT, tal como por ejemplo diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo II, obesidad, para suprimir el apetito, inducir saciedad o para reducir la ingesta de alimentos.
- 20 En una realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de las combinaciones mencionadas anteriormente en este documento o en lo sucesivo.
- 25 La presente invención se refiere además a compuestos novedosos, en la que el compuesto está seleccionado de:
- N*-[4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida (compuesto 355 Clase D);
- 30 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 151 Clase C);
- 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 354 Clase D);
- 35 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 356 Clase D);
- 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 152 Clase C);
- 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 358 Clase D);
- 40 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 353 Clase D);
- 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 357 Clase D);
- 45 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 147 Clase C);
- 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 360 Clase D);
- 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 359 Clase D);
- 50 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 364 Clase D);

4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 361 Clase D);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 363 Clase D);

5 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 362 Clase D);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 150 Clase C);

10 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 149 Clase C);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 148 Clase C);

que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

N-óxidos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de los mismos.

15 En lo sucesivo, los compuestos novedosos como se definen en la lista anterior (compuestos 147 a 152 de la Clase C, y compuestos 353 a 364 de la Clase D; que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos; *N*-óxidos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o solvatos de los mismos), se indican como compuestos del grupo Q.

20 La presente invención se refiere además al novedoso compuesto 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 358 Clase D); que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo; *N*-óxidos del mismo, sales farmacéuticamente aceptables del mismo o solvatos del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto del grupo Q para su uso como un medicamento.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto del grupo Q para la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediada por DGAT, en particular la presente invención se refiere a un compuesto del grupo Q para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular para el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1.

30 La presente invención también se refiere a un compuesto del grupo Q para la prevención o el tratamiento, en particular para el tratamiento, de una enfermedad que puede beneficiarse de niveles elevados de una o más hormonas de la sociedad, en particular GLP-1.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto del grupo Q para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de las enfermedades o afecciones anteriormente mencionadas.

35 En una realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del grupo Q.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes se definen en más detalle diferentes aspectos de la invención.

Descripción detallada

40 Todos los términos usados deben interpretarse según las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique de otro modo. En general, los términos son válidos para los compuestos de la Clase B, Clase C y Clase D, a menos que se indique que una cierta definición para un término es solo válida para una cierta clase o subconjunto de clases.

45 Como se usa anteriormente en este documento o en lo sucesivo, alquilo C₀₋₃ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 0 (entonces representa un enlace directo) a 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo; alquilo C₁₋₂ como un grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen 1 o 2 átomos de carbono tales como metilo, etilo; alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₅ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 5 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, 2-metilbutilo y

- similares; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y para alquilo C₁₋₅ y hexilo, 2-metilpentilo y similares; alquilo C₁₋₁₂ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₆ y heptilo, 2-metilheptilo y similares; alcano C₁₋₆-diílo define radicales de hidrocarburo divalentes saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metileno, 1,2-etanodiílo o 1,2-etilideno, 1,3-propanodiílo o 1,3-propilideno, 1,4-butanodiílo o 1,4-butilideno, 1,5-pentanodiílo y similares; alqueno C₂₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tales como etenilo, propenilo, butenilo y similares; alqueno C₂₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tal como el grupo definido para alqueno C₂₋₄ y pentenilo, hexenilo, 3-metilbutenilo y similares; alqueno C₂₋₆-dílo define radicales de hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un doble enlace tal como 1,2-etanodiílo, 1,3-propenodiílo, 1,4-butenodiílo, 1,5-pentenodiílo y similares; alquino C₂₋₆ define radicales de hidrocarburo de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares; alquino C₂₋₆-dílo como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un triple enlace tal como 1,2-etinodiílo, 1,3-propinodiílo, 1,4-butinodiílo, 1,5-pentinodiílo y similares; cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- El término halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Como se usa anteriormente en este documento o en lo sucesivo, polihaloalquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más, tales como por ejemplo 2, 3, 4 o 5 átomos de halógeno, por ejemplo metilo sustituido con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo, 1,1-difluoro-2,2,2-trifluoro-etilo y similares. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo C₁₋₆ dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

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

- El radical R¹, como se define anteriormente en este documento para los compuestos de la Clase B, puede ser un heterociclo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos 2 heteroátomos, un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros. Un heterociclo monocíclico de 5 miembros como se define anteriormente en este documento o en lo sucesivo puede ser un heterociclo no aromático (completamente saturado o parcialmente saturado) o aromático monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular 2 o 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos de 5 miembros monocíclicos sin sustituir comprenden, pero no se limitan a, heterociclos monocíclicos de 5 miembros no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos tales como, por ejemplo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo y similares. Sustituyentes opcionales de los heterociclos anteriores son hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-NR^x-; arilalquilo C₁₋₄-NR^x-; Het-alquilo C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-
- Un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros como se define anteriormente en este documento o en lo sucesivo contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos monocíclicos aromáticos de 6 miembros sin sustituir comprenden, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo y similares. Sustituyentes opcionales de los heterociclos anteriores son hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-NR^x-; arilalquilo C₁₋₄-NR^x-; Het-alquilo C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-

Un heterociclo de 5 miembro que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros como se define anteriormente en este documento o en lo sucesivo puede ser un heterociclo no aromático (completamente saturado o parcialmente saturado) o aromático de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular 2 o 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N, en particular O, S o N, más en particular O o N, condensado con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo no aromático (completamente saturado o parcialmente saturado) o aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos bicíclicos sin sustituir comprenden, pero no se limitan a, heterociclos bicíclicos de 8 o 9 miembros no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos tales como, por ejemplo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo, isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo y similares. Sustituyentes opcionales de los heterociclos anteriores son hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-

El radical Het o Het¹, como se define anteriormente en este documento, puede ser un heterociclo no aromático o aromático monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bi- o tricíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo, en particular 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N. Ejemplos de tales heterociclos monocíclicos sin sustituir comprenden, pero no se limitan a, heterociclos monocíclicos de 4, 5, 6 o 7 miembros no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos tales como, por ejemplo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrotienilo, dihidrooxazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazolidinilo, tiadiazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropirazinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, hexahidro diazepinilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piranilo y similares. Ejemplos de tales heterociclos bicíclicos o tricíclicos sin sustituir comprenden, pero no se limitan a, heterociclos bicíclicos o tricíclicos de 8 a 17 miembros no aromáticos (completamente saturados o parcialmente saturados) o aromáticos tales como, por ejemplo, decahidroquinolinilo, octahidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, indolinilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzopirazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinolizino, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, benzopirano, pirrolopiridilo, tienopiridilo, furopiridilo, isotiazolopiridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, oxazolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, isotiazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, imidazopirazinilo, pirrolopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, isotiazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, isoxazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, isotiazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, oxadiazolopiridilo, tiadiazolopiridilo, triazolopiridilo, oxadiazolopirazinilo, tiadiazolopirazinilo, triazolopirazinilo, oxadiazolopirimidinilo, tiadiazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, oxadiazolopiridazinilo, tiadiazolopiridazinilo, triazolopiridazinilo, imidazooxazolilo, imidazotiazolilo, imidazoimidazolilo, imidazopirazolilo; isoxazolotriazinilo, isotiazolotriazinilo, pirazolotriazinilo, oxazolotriazinilo, tiazolotriazinilo, imidazotriazinilo, oxadiazolotriazinilo, tiadiazolotriazinilo, triazolotriazinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares. Sustituyentes opcionales para heterociclos Het son hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄. Sustituyentes opcionales para sustituyentes Het¹ son hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆

5 opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-

Ejemplos de un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N en la definición de R³ (Clase B y Clase D) y R² (Clase C) son piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

10 Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente (por ejemplo arilo, Het), cada definición es independiente.

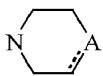
El término Het o Het¹ pretende incluir todas las posibles formas isoméricas de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

El término R¹ (en la Clase B) pretende incluir todas las posibles formas isoméricas de los heterociclos, por ejemplo, pirrolilo comprende 1*H*-pirrolilo y 2*H*-pirrolilo.

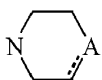
15 Los carbociclos o heterociclos cubiertos por los términos arilo, Het, arilo¹, Het¹, R¹ (en la Clase B) o R³ (en la Clase B, Clase C o Clase D) pueden unirse al resto de la molécula de fórmula (I) de la Clase B, Clase C o Clase D mediante cualquier carbono del anillo o heteroátomo según convenga, si no se especifica de otro modo. Así, por ejemplo, cuando el heterociclo es imidazolilo, puede ser 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo y similares, o cuando el carbociclo es naftalenilo, puede ser 1-naftalenilo, 2-naftalenilo y similares.

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

Cuando X se define como, por ejemplo, -NR^x-C(=O)-, esto significa que el nitrógeno de NR^x está unido al sustituyente R² y el átomo de carbono de C(=O) está unido al nitrógeno del anillo



25 Así, la parte izquierda del radical divalente en la definición de X está unida al sustituyente R² y la parte derecha del radical divalente en la definición de X está unida al resto de anillo



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

35 Cuando Y se define como, por ejemplo -NR^x-C(=O)-Z²- en la Clase D, esto significa que el nitrógeno de NR^x está unido al anillo de fenilo y Z² está unido al sustituyente R¹. Así, la parte izquierda del radical divalente en la definición de Y está unida al anillo de fenilo y la parte derecha del radical divalente en la definición de Y está unida al sustituyente R¹.

Algunos de los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D también pueden existir en su forma tautómera. Tales formas, aunque no explícitamente indicadas en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

40 Siempre que se usa anteriormente en este documento o en lo sucesivo que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, tales como por ejemplo para R⁴ y R⁵ en la Clase B y Clase D, y R³ y R⁴ en la Clase C, están previstas todas las posibles combinaciones que son químicamente posibles.

45 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos o bases que son no farmacéuticamente aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto farmacéuticamente aceptables como no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente en este documento o en lo sucesivo pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de la Clase B, Clase C o clase D son capaces de formar. Las últimas pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, 5 hidrácidos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. En cambio, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en 10 la forma de base libre.

Los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Se indica que las sales farmacéuticamente aceptables que se mencionaron anteriormente en este documento o en lo sucesivo también comprenden las formas de sales de adición de metal o amina no 15 tóxicas terapéuticamente activas (formas de sal de adición de base) que los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D son capaces de formar. Formas de sal de adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, 20 dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

En cambio, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D son capaces de formar mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de la Clase B, Clase C o Clase D y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haluro de arilo, haluro de alquil C₁₋₆-carbonilo, haluro de arilcarbonilo, o haluro de arilalquilo C₁₋₆, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactantes con 30 buenos grupos salientes, tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo C₁₋₆, metanosulfonatos de alquilo C₁₋₆ y *p*-toluenosulfonatos de alquilo C₁₋₆. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno positivamente cargado. Contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D son capaces de formar, además de sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son, por 35 ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciarios se oxidan dando el llamado *N*-óxido.

Se apreciará que algunos de los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. 40

El término "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa anteriormente en este documento o en lo sucesivo, define todas las posibles formas estereoisoméricas que los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D pueden poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los 45 diaestereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, además de cada una de las formas isoméricas individuales de la estructura molecular básica y sus *N*-óxidos, sales o solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociados a menos del 10 %, preferentemente menos del 5 %, en particular menos del 2 % y lo más preferentemente menos del 1 % de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de la Clase B, Clase C o Clase D se especifica, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z).

En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos divalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son muy conocidos para un experto en la materia. 50

Formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D pretenden obviamente estar englobadas dentro del alcance de la presente invención. 55

Siguiendo las convenciones de nomenclatura de CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basado en la regla de secuencias de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de número más bajo, el centro de referencia. La configuración del segundo

centro estereogénico se indica usando descriptores relativos $[R^*,R^*]$ o $[R^*,S^*]$, donde el primer R^* se especifica siempre como el centro de referencia y $[R^*,R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*,S^*]$ indica centros de una diferencia de quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral de número más bajo en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R , el estereodescriptor se especificaría $S-[R^*,S^*]$. Si se usan " α " y " β ": la posición del sustituyente de prioridad más alta en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, siempre está arbitrariamente en la posición " α " del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de prioridad más alta en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos con respecto a la posición del sustituyente de prioridad más alta en el átomo de referencia se denomina " α ", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o " β ", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

Los compuestos de (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de la Clase B, Clase C o Clase D pueden convertirse en las formas de sal diaestereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diaestereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas por álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, a condición de que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecífica. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Siempre que se usa anteriormente en este documento o en lo sucesivo el término "compuestos de la Clase B", "compuestos de la Clase C" o "compuestos de la Clase D" o cualquier subgrupo de los mismos, pretende también incluir sus formas de N -óxidos, sus sales, sus formas estereoquímicamente isoméricas y sus solvatos. Son de especial interés aquellos compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D que son estereoquímicamente puros.

Siempre que se use anteriormente en este documento o en lo sucesivo, el término "compuestos del grupo Q" pretende también incluir sus formas de N -óxido, sus sales, sus formas estereoquímicamente isoméricas y sus solvatos. Son de especial interés aquellos compuestos del grupo Q que son estereoquímicamente puros.

Por agonista de PPAR, en particular agonista de PPAR- α , se indica un compuesto, o una composición, que contiene dicho compuesto; que estimula o aumenta directa o indirectamente una reacción *in vivo* o *in vitro* típica para el receptor PPAR, en particular el receptor PPAR- α , por ejemplo actividad de regulación transcripcional, como se mide por un ensayo conocido para un experto en la materia tal como, por ejemplo, se describe en Kuwabara K, Murakami K, Todo M, Aoki T, Asaki T, Mura M y Yano J (2004) A novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α agonist, 2-methyl-*c*-5-[4-[5-methyl-2-(4-methylphenyl)-4-oxazolyl]butyl]-1,3-dioxane-*r*-2-carboxylic acid (NS-220), potently decreases plasma triglyceride and glucose levels and modifies lipoprotein profiles in KK- A^y mice. *J Pharmacol Exp Ther* Vol. 309, No. 3: 970-977.

Ejemplos no limitantes de agonistas de PPAR- α incluyen agonistas naturales y sintéticos, tales como eicosanoides, leucotrieno β_4 , carbaprostaciclina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ácido pirinixico (WY-14643; agonista de PPAR- α/γ), plastificantes de éster de ftalato, pteroesstilbeno, fibratos o metabolitos activos de los mismos, derivados de ácido fenil-propanoico sustituidos en α , compuestos basados en isoxazolil-serina.

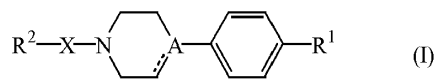
Un agonista de PPAR- α preferido es un compuesto de fibrato que incluye, pero no se limita a, fenofibrato (ácido fenofibrico como metabolito activo), bezafibrato, clofibrato, ciprofibrato, etofibrato, ABT-335 (que es la sal de colina de ácido fenofibrico), pirifibrato, beclobfibrato o gemfibrozilo (un modulador de PPAR- α) y análogos, derivados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un fibrato preferido es fenofibrato.

En la presente invención, los fibratos incluyen derivados de ácido fibrico y sales farmacéuticamente aceptables de tales derivados de ácido fibrico.

Las siguientes realizaciones de la presente invención son aquellas combinaciones de un inhibidor de DGAT, más en particular un inhibidor de DGAT1 y un agonista de PPAR, en particular un agonista de PPAR- α , más en particular un fibrato, incluso más en particular fenofibrato; en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de compuestos de la Clase B. Realizaciones preferidas de compuestos de la Clase B son:

B-1) compuestos de la Clase B que tienen la siguiente fórmula (I)



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

A representa CH o N;

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

X representa $-NR^x-C(=O)-$; $-Z-C(=O)-$; $-Z-NR^x-C(=O)-$; $-S(=O)_p-$; $-C(=S)-$; $-NR^x-C(=S)-$; $-Z-C(=S)-$; $-Z-NR^x-C(=S)-$;

Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C_{1-6} -dílo, alqueno C_{2-6} -dílo o alquino C_{2-6} -dílo; en el que cada uno de dicho alcano C_{1-6} -dílo, alqueno C_{2-6} -dílo o alquino C_{2-6} -dílo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

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

R^1 representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros; en el que cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con aril- $C(=O)-$; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo o aril- $C(=O)-$; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C_{1-4})aminocarbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C_{1-6})amino; cicloalquil C_{3-6} - NR^x- ; aril- NR^x- ; Het- NR^x- ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} - NR^x- ; arilalquil C_{1-4} - NR^x- ; Het-alquil C_{1-4} - NR^x- ; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquil C_{3-6} - $C(=O)-$; arilo; ariloxi; arilalquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O-;

R^2 representa R^3 ;

R^3 representa cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquilo C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; $R^5R^4N-C(=O)-$; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; cicloalquil C_{3-6} - $C(=O)-$; arilo; ariloxi; arilalquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O-;

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

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

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

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

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

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

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

p representa 1 o 2;

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

o

5 B-2) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)- o -O-C(=O)-; en particular X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; más en particular X representa -NR^x-C(=O)-o -Z-C(=O)-;

o

10 B-3) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que A representa N;

o

B-4) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que A representa CH, en particular en los que A representa CH y la línea de puntos no representa un enlace;

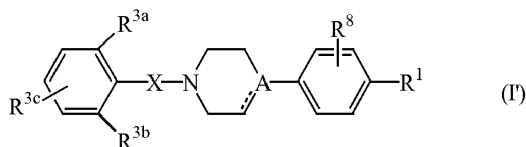
15 o

B-5) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular pirazolilo, triazolilo o oxadiazolilo; un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros, en particular pirimidinilo; o un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros, en particular imidazopirazolilo o imidazotiazolilo; en los que cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido, preferentemente con uno o dos sustituyentes. Sustituyentes particulares de dichos heterociclos incluyen oxo, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄;

20 Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-; más en particular alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)- o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; Het-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; arilo; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄ o Het;

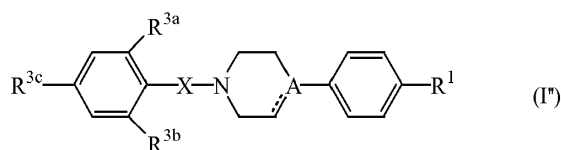
30 o

B-6) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase B es un compuesto de fórmula (I')



35 en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O- o

45 B-7) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase B es un compuesto de fórmula (I'')



5 en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonil-amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

o

15 B-8) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I') o (I'') y en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente halógeno, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆, en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan halógeno, más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan cloro;

o

20 B-9) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase B es un compuesto de fórmula (I') o (I'') y en la que R^{3c} representa hidrógeno, hidroxilo, carboxilo; halógeno; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquiltio C₁₋₆; alquil C₁₋₄-carbonilamino; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; Het-C(=O)- o Het-alquilo C₁₋₄; o R^{3c} representa hidrógeno;

o

25 B-10) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que p representa 2;

o

30 B-11) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Z representa alcano C₁₋₆-diilo, en particular CH₂ o CH₂-CH₂;

o

B-12) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^x representa hidrógeno;

o

35 B-13) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R⁸ representa hidrógeno;

o

40 B-14) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R⁸ representa halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo; en particular R⁸ representa halógeno o alquilo C₁₋₄;

o

45 B-15) compuestos de la Clase B o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 1,3-benzodioxolilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en los que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno o dos sustituyentes, preferentemente cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; Het; Het-alquilo C₁₋₄;

o

B-16) compuestos de la Clase B o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que se aplican una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

- 5 a) X representa $-NR^x-C(=O)-$; o $-Z-C(=O)-$;
- b) el compuesto de la Clase B es un compuesto de fórmula (I''), en particular un compuesto de fórmula (I'') en la que R^{3a} y R^{3b} representan halógeno; más en particular cloro; y en la que R^{3c} representa hidrógeno;
- c) A representa N;
- d) A representa CH;
- 10 e) la línea de puntos no representa un enlace;
- f) Z representa alcano C_{1-6} -dílo;
- g) R^1 representa un heterociclo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos, en particular pirazolilo o triazolilo; un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros; o un heterociclo aromático de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros; estando cada uno de dichos heterociclos opcionalmente sustituido, en particular sustituido con oxo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con aril- $C(=O)-$; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo; cicloalquil $C_{3-6}-NR^x-$; Het- NR^x- ; arilalquil $C_{1-4}-NR^x-$; arilo; arilalquilo C_{1-4} .
- 15 h) R^x representa hidrógeno;

o

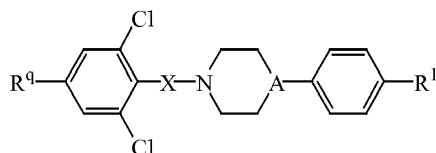
20 B-17) compuestos de la Clase B o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que se aplican una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

- a) A representa CH o N;
- b) la línea de puntos no representa un enlace en caso de que A represente un átomo de carbono;
- 25 c) X representa $-NR^x-C(=O)-$; $-Z-C(=O)-$; $-Z-NR^x-C(=O)-$;
- d) Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C_{1-6} -dílo;
- e) R^x representa hidrógeno;
- f) R^1 representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con un heterociclo de 5 miembros; en el que cada uno de dichos heterociclos tales como, por ejemplo, pirazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, imidazopirazolilo o imidazotienilo, puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de oxo; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} -carbonilo; hidroxialquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con arilo; mono- o di(alquil C_{1-6})amino; R^5R^4N -alquilo C_{1-6} ; Het- NR^x- ; arilalquil $C_{1-4}-NR^x-$; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; arilo; arilalquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; Het;
- 30 g) R^3 representa cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 1,3-benzodioxolilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftalenilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno o dos sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; alquiltio C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; alquil C_{1-4} -carbonilamino; Het; Het-alquilo C_{1-4} ;
- 40 h) R^4 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- i) R^5 representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- 45 j) R^8 representa hidrógeno;
- k) arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular un sustituyente, estando dicho sustituyente seleccionado de halógeno; alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ;

l) Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₆-carbonilo;

o

5 B-18) compuestos de la Clase B seleccionados de



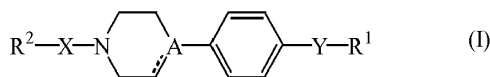
A	X	R ¹	R ^q
N			H--
N			H--
N			H--
N			
N			
N			HOCH ₂ --

que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

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

10 Las siguientes realizaciones de la presente invención son aquellas combinaciones de un inhibidor de DGAT, más en particular un inhibidor de DGAT1 y un agonista de PPAR, en particular un agonista de PPAR- α , más en particular un fibrato, incluso más en particular fenofibrato; en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de compuestos de la Clase C. Realizaciones preferidas de compuestos de la Clase C son:

C-1) compuestos de la Clase C que tiene la siguiente fórmula (I)



15

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

A representa CH o N;

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

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

Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^x-C(=O)-;

R¹ representa cicloalquilo C₃₋₆; arilo o Het¹;

R² representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁴R³N-C(=O)-; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

R³ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; arilo; R⁶R⁵N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁵ y R⁶ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo;

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

5 p representa 1 o 2;

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

o

10 C-2) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que X representa -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-;

-Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z-; -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=S)-; en particular en los que X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z-;

15 -NR^x-C(=O)-Z-; -NR^x-C(=S)-; más en particular en los que X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; incluso más en particular X representa -NR^x-C(=O)- o -Z-NR^x-C(=O)-; o X representa -NR^x-C(=O)- o -Z-C(=O)-. o X representa -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-;

o

C-3) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que A representa N;

20 o

C-4) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que A representa CH, en particular en los que A representa CH y la línea de puntos no representa un enlace;

o

25 C-5) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R¹ representa arilo¹ o Het¹; en particular fenilo opcionalmente sustituido, fluorenilo opcionalmente sustituido o un heterociclo no aromático o aromático monocíclico opcionalmente sustituido que contiene al menos un heteroátomo, cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N, en particular S o N; más en particular fenilo o fluorenilo, dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, carboxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo o alquilo C₁₋₄-carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, amino, arilo, Het o polihaloalquilo C₁₋₆; o un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5 o 6 miembros, tal como por ejemplo azetidino, tiazolidino, tiazolilo, pirrolidino, piperidino, dicho heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, dichos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, arilo o Het;

30

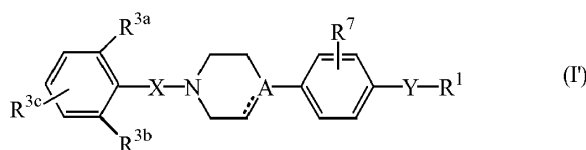
35

o

40 C-6) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R² representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N tales como, por ejemplo, piridilo, en los que dicho fenilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes, preferentemente cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, nitro, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, ariloxi, R⁴R³N-alquilo C₁₋₆, Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

45 o

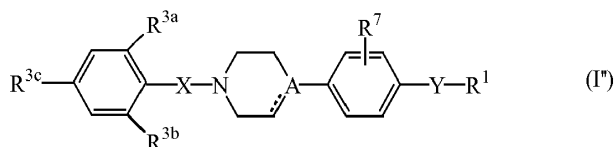
C-7) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase C es un compuesto de fórmula (I')



5 en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; $R^4R^3N-C(=O)-$; R^4R^3N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo; ariloxi; arilalquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O-;

o

C-8) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase C es un compuesto de fórmula (I')



15 en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihaloalquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C_{1-6} ; polihaloalquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquiloxi C_{1-4} ; alquiltio C_{1-6} ; polihalo-alquiloxi C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo en el que alquilo C_{1-6} puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C_{1-6} -carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} ; $R^4R^3N-C(=O)-$; R^4R^3N -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; arilo; ariloxi; arilalquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; aril- $C(=O)-$; Het; Het-alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)$ -alquilo C_{1-4} ; Het- $C(=O)-$; Het-O-;

o

20 C-9) compuestos de la Clase C o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I') o (I'') y en los que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} o alquiloxi C_{1-6} ; en particular halógeno o alquilo C_{1-6} ; más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan halógeno, más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan cloro;

o

35 C-10) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I') o (I'') y en los que R^{3c} representa amino; mono- o di(alquil C_{1-4})amino; $R^4R^3N-C(=O)-$; R^4R^3N -alquilo C_{1-6} ; Het- $C(=O)-$ o Het-alquilo C_{1-4} ; o R^{3c} representa hidrógeno;

o

40 C-11) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que p representa 2;

o

45 C-12) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Z representa alcano C_{1-6} -diilo o alqueno C_{2-6} -diilo, en particular alcano C_{1-6} -diilo, más en particular $-CH_2-$;

o

C-13) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^x representa hidrógeno;

o

C-14) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Y representa $-NR^x-C(=O)-$;

o

5 C-15) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Y representa $-C(=O)-NR^x-$;

o

C-16) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^7 representa hidrógeno;

10 o

C-17) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^7 representa halógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo; en particular halógeno;

o

15 C-18) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que arilo representa fenilo o fenilo sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} -carbonilo;

o

20 C-19) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, $S(=O)_p$ o N, en particular N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de oxo; o alquilo C_{1-6} ;

25

o

C-20) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que se aplican una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

30

a) X representa $-NR^x-C(=O)-$; $-Z-NR^x-C(=O)-$; o $-NR^x-C(=S)-$;

b) R^1 representa arilo¹ o Het¹;

35

c) R^2 representa cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -carbonilo, nitro, amino, mono- o di(alquilo C_{1-4})amino, ariloxi;

d) A representa N;

e) A representa CH;

f) Z representa alcano C_{1-6} -dílo o alqueno C_{2-6} -dílo;

g) R^x representa hidrógeno.

40

h) arilo¹ representa fenilo o fluorenilo, dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} o polihaloalquilo C_{1-6} ;

i) Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático de 4, 5 o 6 miembros, tal como por ejemplo azetidino, tiazolidino, tiazolilo, pirrolidino, piperidino, dicho heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con hidroxilo, oxo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -carbonilo, arilo o Het;

45

j) Y representa $-NR^x-C(=O)-$;

k) R^7 representa hidrógeno;

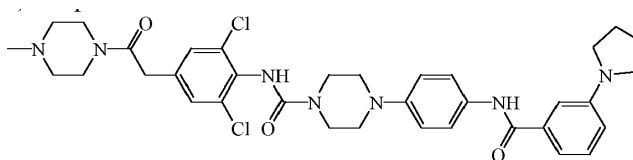
o

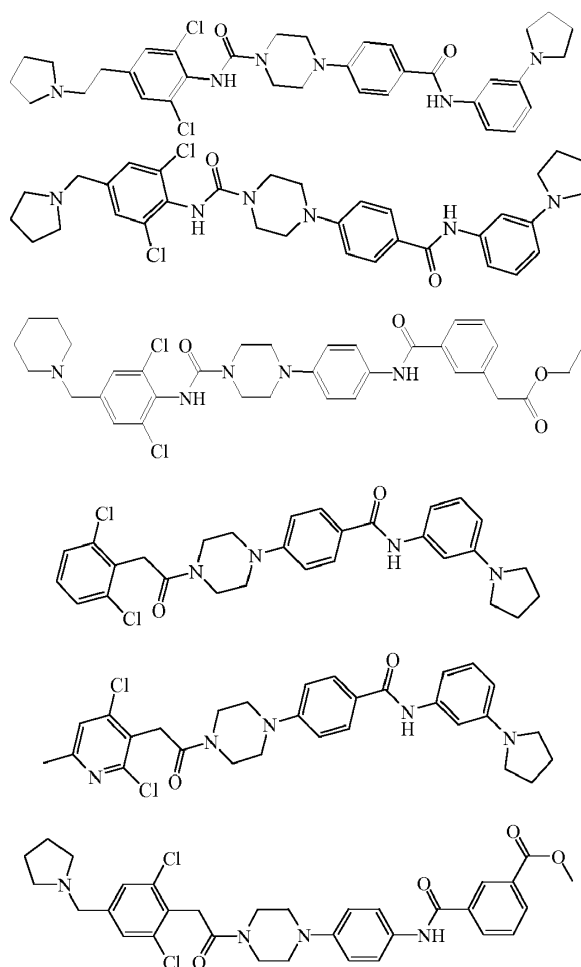
C-21) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que se aplican una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

- 5 a) A representa CH;
- b) A representa N;
- c) la línea de puntos representa un enlace en caso de que A represente un átomo de carbono;
- d) la línea de puntos no representa un enlace en caso de que A represente un átomo de carbono;
- e) X representa -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=S)-;
- 10 f) Z representa alcano C₁₋₆-diilo;
- g) R^x representa hidrógeno;
- h) Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^x-C(=O)-;
- i) R¹ representa arilo¹ o Het¹;
- 15 j) R² representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno a cuatro sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; nitro; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; ariloxi; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄;
- 20 k) R³ representa alquilo C₁₋₄;
- l) R⁴ representa alquilo C₁₋₄;
- m) R⁷ representa hidrógeno o halógeno;
- n) arilo representa fenilo o fenilo sustituido con halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo;
- 25 o) arilo¹ representa fenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo o alquiloxi C₁₋₄-carbonilo; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; amino; arilo; Het;
- 30 p) Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de oxo o alquilo C₁₋₆;
- 35 q) Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de S o N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; arilo; Het;
- 40 r) p representa 2;

o

C-22) compuestos de la Clase C seleccionados de





5

que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

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

o

C-23) compuestos de fórmula (I), en los que el compuesto está seleccionado de

10 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 151 Clase C);

4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 152 Clase C);

15 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 147 Clase C);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 150 Clase C);

4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 149 Clase C);

20 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (compuesto 148 Clase C);

que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

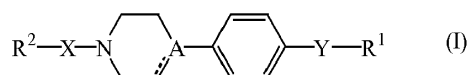
un *N*-óxido de los mismos, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un solvato de los mismos;

o

C-24) compuestos de la Clase C o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆.

- 5 Las siguientes realizaciones de la presente invención son aquellas combinaciones de un inhibidor de DGAT, más en particular un inhibidor de DGAT1 y un agonista de PPAR, en particular un agonista de PPAR-α, más en particular un fibrato, incluso más en particular fenofibrato; en las que el inhibidor de DGAT está seleccionado de compuestos de la Clase D. Realizaciones preferidas de compuestos de la Clase D son:

D-1) compuestos de la Clase D que tienen la siguiente fórmula (I)



- 10 que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, en la que

A representa CH o N;

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

X representa -C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z¹-C(=S)-; -Z¹-NR^x-C(=S)-; -C(=S)-Z¹-; -NR^x-C(=S)-Z¹-;

- 15 Z¹ representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo;

- 20 Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -C(=O)-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-O-;

- 25 Z² representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-diilo, alqueno C₂₋₆-diilo o alquino C₂₋₆-diilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z² pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-diilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

- 35 R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alquenilo C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; a condición de que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; o -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; entonces R¹ también pueda representar hidrógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o R³;

- 40 R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

- 45 R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

5 R⁶ y R⁷ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

10 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

15 arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

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

p representa 1 o 2;

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

o

50 D-2) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que X representa -C(=O)-C(=O)-; -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-; en particular X representa -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-; más en particular X representa -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=S)- o -S(=O)_p-; incluso más en particular X representa -NR^x-C(=O)- o -Z¹-NR^x-C(=O)-; incluso más en particular -NR^x-C(=O)-;

55 o

D-3) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que A representa N;

o

5 D-4) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que A representa CH, en particular en los que A representa CH y la línea de puntos no representa un enlace;

o

10 D-5) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R¹ representa

15 cicloalquilo C₃₋₆; adamantanilo; arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; arilo¹; en particular aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; más en particular arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆, en el que dicho arilo¹ o Het¹ representan fenilo, naftalenilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, tienilo, piridilo; representando cada uno de dichos ciclos arilo¹ o Het¹ que están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes; en particular con arilo, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₄, hidroxilo, halógeno, polihaloalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, nitro, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄; más en particular con arilo, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₄, halógeno, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄. Más en particular R¹ representa arilo¹ en el que arilo¹ representa preferentemente fenilo opcionalmente sustituido. Incluso más en particular, R¹ representa fenilo sustituido con alquiloxi C₁₋₆, por ejemplo metoxi;

o

20 D-6) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R¹ representa

25 alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; a condición de que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y; -C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; o -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y; entonces R¹ puede también representar hidrógeno;

o

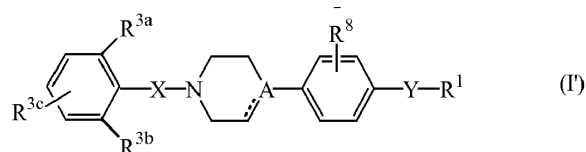
D-7) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R² representa alquilo C₁₋₁₂; en particular alquilo C₁₋₆;

o

30 D-8) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R² representa alquilo C₁₋₆ o R³; en particular en los que R² representa R³ y dicho R³ representa fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, estando cada uno de dicho ciclos, en particular fenilo, opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes, siendo dichos sustituyentes en particular halógeno, 35 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, polihaloalquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, nitro, R⁵R⁴N-C(=O)-, R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆, Het-alquilo C₁₋₄, Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄, Het-C(=O)-; siendo dichos sustituyentes más en particular halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo, nitro, R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆, Het-alquilo C₁₋₄; más en particular en los que R² representa fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, preferentemente tres sustituyentes, siendo cada sustituyente seleccionado de halógeno, por ejemplo cloro, o Het-alquilo C₁₋₄, por ejemplo pirrolidinilmetilo;

o

45 D-9) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase D es un compuesto de fórmula (I)

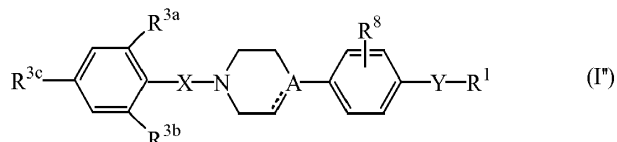


en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi

C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

o

D-10) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase D es un compuesto de fórmula (I')



en la que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; y en la que R^{3c} representa hidrógeno; hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; arilo; ariloxi; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

o

D-11) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de la Clase D es un compuesto de fórmula (I') o (I'') y en los que R^{3a} y R^{3b} representan cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; en particular halógeno o alquilo C₁₋₆; más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan halógeno, más en particular tanto R^{3a} como R^{3b} representan cloro;

o

D-12) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I') o (I'') y en los que R^{3c} representa amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄ o Het-alquilo C₁₋₄; o R^{3c} representa hidrógeno; más en particular en los que R^{3c} representa amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; Het-C(=O)- o Het-alquilo C₁₋₄; o R^{3c} representa hidrógeno; incluso más en particular en los que R^{3c} representa Het-alquilo C₁₋₄, por ejemplo pirrolidinilmetilo;

o

D-13) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que p representa 2;

o

D-14) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Y representa -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-O-; o en los que Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; o en los que Y representa NR^x-C(=O)-Z²- o -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; o en los que Y representa -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O- o -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-. Más en particular, Y representa -NR^x-C(=O)-Z²-; o

D-15) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-

$Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O-$; o

5 D-16) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Z^2 representa alcano C_{1-6} -diilo o alqueno C_{2-6} -diilo; en particular alcano C_{1-6} -diilo; más en particular metileno;

o

10 D-17) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Z^1 representa alcano C_{1-6} -diilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo, o amino, o en los que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C_{1-6} -diilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C_{1-6} -diilo; en particular en los que Z^1 representa alcano C_{1-6} -diilo;

o

15 D-18) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^x representa hidrógeno;

o

D-19) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^y representa hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4} o $-S(=O)_p$ -arilo;

o

20 D-20) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^b representa hidrógeno;

o

25 D-21) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que R^8 representa halógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo; o

D-22) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, preferentemente cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -carbonilo o nitro;

30 o

35 D-23) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Het^1 representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico o un heterociclo no aromático bicíclico, cada uno de dichos ciclos puede estar opcionalmente sustituido. En particular, Het^1 representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, furanilo, imidazolilo, tienilo, piridilo, 1,3-benzodioxolilo, tetrahidropiranilo, estando cada uno de dichos heterociclos opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, preferentemente estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} , polihaloalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , nitro; más preferentemente estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, $-S(=O)_p$ -alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo C_{1-4} ;

o

45 D-24) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes, estando preferentemente cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -carbonilo o Het ;

o

50 D-25) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que Het es un heterociclo no aromático o aromático monocíclico, cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido. En particular, Het es piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piridilo, morfolinilo, estando cada uno de dichos heterociclos opcionalmente sustituido

con un sustituyente, preferentemente el sustituyente está seleccionado de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₄, -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₆-carbonilo; o

D-26) compuestos de la Clase D o cualquier subgrupo de los mismos como se ha mencionado anteriormente en este documento como realización, en los que se aplican una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

a) X representa -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-;

b) R² representa alquilo C₁₋₆ o R³, representando R³ fenilo, naftalenilo o 1,3-benzodioxolilo, estando cada uno de dicho ciclos opcionalmente sustituido con de uno a cinco sustituyentes, siendo dichos sustituyentes en particular halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, carboxilo, hidroxilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, nitro, R⁹R⁴N-alquilo C₁₋₆, Het-alquilo C₁₋₄.

c) A representa N;

d) A representa CH;

e) Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-;

f) Z¹ representa alcano C₁₋₆-dílo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

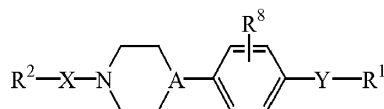
g) R^y representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alqueno C₂₋₄; o -S(=O)_p-arilo;

h) arilo¹ representa fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, nitro, alquilo C₁₋₆-carbonilo;

i) Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático de 5 o 6 miembros, tal como, por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, furanilo, imidazolilo, tienilo, piridilo, dicho heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con arilo, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, halógeno, polihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-carbonilo, -S(=O)₂-alquilo C₁₋₄;

o

D-27) compuestos de la Clase D que tiene la siguiente fórmula



en la que se aplican una o más, preferentemente todas, de las siguientes restricciones:

a) A representa CH o N;

b) X representa -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-;

c) Z¹ representa alcano C₁₋₆-dílo; en el que dicho alcano C₁₋₆-dílo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-dílo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-dílo;

d) Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-;

e) Z² representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-dílo, alqueno C₂₋₆-dílo o alquino C₂₋₆-dílo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-dílo, alqueno C₂₋₆-dílo o alquino C₂₋₆-dílo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z² pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-dílo;

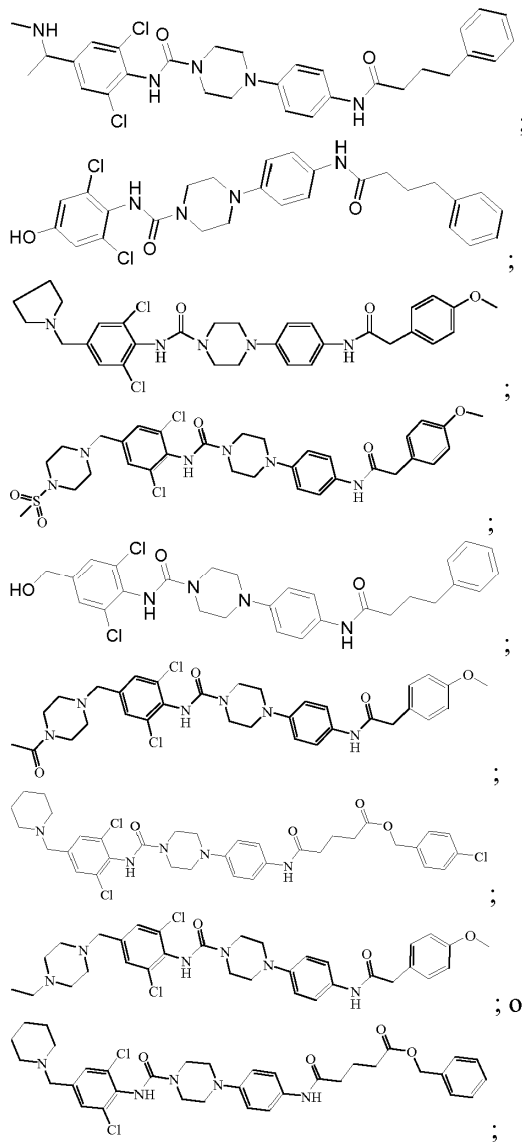
f) R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

g) R^y representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; o -S(=O)_p-arilo;

- 5 h) R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alquenilo C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; adamantanilo; arilo¹; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; a condición de que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^xC(=O)-Z²-NR^y; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; o -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; entonces R¹ también pueda representar hidrógeno;
- i) R² representa alquilo C₁₋₁₂ o R³;
- 10 j) R³ representa fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-;
- 15 k) R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; Het-alquilo C₁₋₄; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;
- l) R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- m) R⁶ representa alquilo C₁₋₄ o alquil C₁₋₄-carbonilo;
- n) R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o
- 20 o) R⁶ y R⁷ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de O o N;
- p) R⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;
- 25 q) arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno; alquilo C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; nitro;
- r) arilo¹ representa fenilo o naftalenilo; en el que fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo o Het;
- 30 s) Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N, en particular N; estando dicho heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente, estando dicho sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquil C₁₋₆-carbonilo o -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;
- 35 t) Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N, en particular N, O o S; o un heterociclo no aromático bicíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N, en particular O; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo;-S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; arilo; o arilalquilo C₁₋₄;
- 40 u) p representa 2;

o

D-28) compuestos de la Clase D seleccionado de

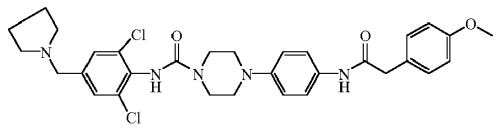


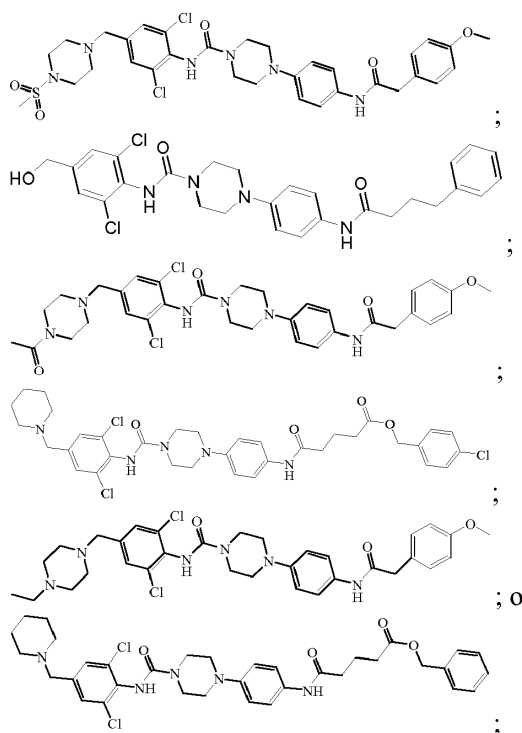
que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

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

o

5 D-29) compuestos de la Clase D seleccionados de





que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

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

o

5 D-30) compuestos de la Clase D seleccionados de:

N-[4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida (compuesto 355 Clase D);

4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 354 Clase D);

10 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 356 Clase D);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 358 Clase D);

15 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 353 Clase D);

4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 357 Clase D);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 360 Clase D);

20 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 359 Clase D);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 364 Clase D);

25 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 361 Clase D);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 363 Clase D);

4-[4-[[4-(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-N-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 362 Clase D);

N-[4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida (compuesto 352 Clase D);

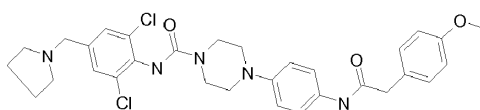
5 N-[4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida (compuesto 351 Clase D);

4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-N-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida (compuesto 267 Clase D);

que incluyen cualquier forma estereoquímicamente isomérica de los mismos;

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

En una realización, la presente invención también se refiere a una combinación de



que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;

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

15 En una realización, la presente invención también se refiere a una combinación de 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-N-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida (compuesto 358 Clase D), que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo; un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo;

y fenofibrato.

20 Preparación general

II) Compuestos de la Clase B

La preparación general de los compuestos de la Clase B se describe en el documento WO2008/148840.

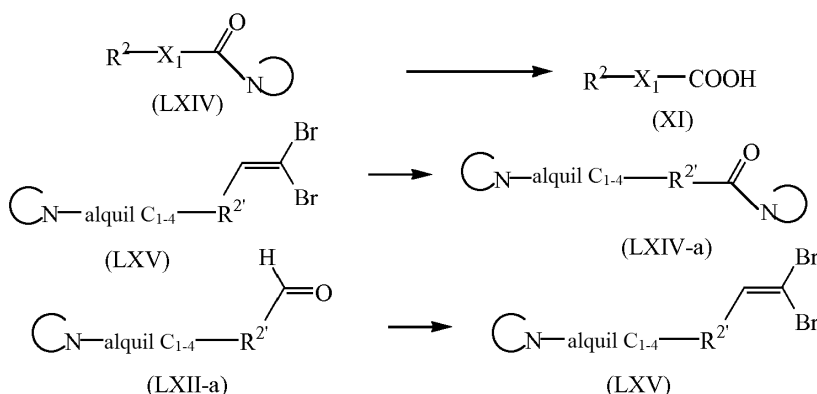
III) Compuestos de la Clase C

La preparación general de los compuestos de la Clase C se describe en el documento WO2008/148849.

25 *IV) Compuestos de la Clase D*

La preparación general de los compuestos de la Clase D se describe en el documento WO2008/148868.

Además de los procedimientos generales descritos en el documento WO2008/148868, también pueden prepararse productos intermedios de la Clase D de fórmula (XI) a partir de un producto intermedio de fórmula (LXIV) en presencia de un ácido tal como, por ejemplo, una disolución de HCl. La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano. Productos intermedios de fórmula (LXIV) en la que R² contiene Het-alquilo C₁₋₄ como sustituyente (Het se define como un heterociclo que contiene N saturado tal como, por ejemplo, pirrolidinilo) y en la que X₁ es un enlace directo, siendo dichos productos intermedios representados por la fórmula (LXIV-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (LXV) en presencia de un heterociclo que contiene N saturado tal como, por ejemplo, pirrolidina y agua. Los productos intermedios de fórmula (LXV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (LXII) en la que R² contiene Het-alquilo C₁₋₄ como sustituyente, llamado por este documento (LXII-a), en presencia de tetrabromometano y un catalizador tal como, por ejemplo, trifenilfosfina. Esta reacción puede realizarse en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DCM.



Parte farmacológica

Como ya se indicó anteriormente, la presente invención se refiere al uso de una combinación de fármacos que comprende un inhibidor de DGAT y un agonista de PPAR, como un medicamento.

- 5 En particular, la presente invención se refiere al uso de una combinación de fármacos que comprende un inhibidor de DGAT y un agonista de PPAR- α , como un medicamento.

En particular, la presente invención se refiere al uso de una combinación de fármacos que comprende un inhibidor de DGAT1 y un agonista de PPAR- α , como un medicamento.

- 10 En particular, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para reducir la ingesta de alimentos, para reducir peso, para suprimir el apetito, para inducir saciedad; o para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de trastornos metabólicos, tales como obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad (incluyendo, pero no se limitan a, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, miopatías cardíacas), diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo II, y/o complicaciones que surgen de las mismas (tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía), síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa alterada en ayunas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, pancreatitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática no alcohólica, esteatosis hepática, grasa mesentérica elevada, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico.

- 20 En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para reducir la ingesta de alimentos, para reducir peso, para suprimir el apetito, para inducir saciedad; o para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de trastornos metabólicos, tales como obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad (incluyendo, pero no se limitan a, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, miopatías cardíacas), diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo II, y/o complicaciones que surgen de las mismas (tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía), síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa alterada en ayunas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, pancreatitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática no alcohólica, esteatosis hepática, grasa mesentérica elevada, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico.

- 30 En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para reducir la ingesta de alimentos, para reducir peso, para suprimir el apetito, para inducir saciedad; o para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, esteatosis hepática no alcohólica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica o diabetes.

- 35 En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para reducir la ingesta de alimentos, para reducir peso, para suprimir el apetito, para inducir saciedad; para el tratamiento o la prevención de obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad, u obesidad.

En una realización, dicho trastorno relacionado con la obesidad está seleccionado de enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio, isquemia cerebral o miopatías cardíacas.

- 40 En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para reducir la ingesta de alimentos y/o para reducir peso.

En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para reducir la ingesta de alimentos.

En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para el tratamiento de dichas enfermedades o afecciones.

En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de dichas enfermedades o afecciones.

- 5 En una realización, las combinaciones según la presente invención son adecuadas para la fabricación de un medicamento; en particular un medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente en este documento.

10 La presente invención también se refiere a un producto que contiene a) un inhibidor de DGAT, en particular un inhibidor de DGAT1, más en particular un compuesto de la Clase B, Clase C o Clase D, y (b) un agonista del receptor de activadores de proliferadores de peroxisomas tal como, por ejemplo, fenofibrato, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de inhibición de GLP-1 o de DGAT, tal como por ejemplo diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo II, obesidad, para suprimir el apetito, inducir saciedad o para reducir la ingesta de alimentos.

15 En vista de la utilidad de las combinaciones de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, que incluye seres humanos, que padecen o un método de prevención de animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos, que padecen una cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente en este documento.

20 Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente administración por vía oral, de una cantidad eficaz de una combinación anteriormente mencionada a animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos.

25 Aquellos expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de prueba presentados en lo sucesivo. Una cantidad diaria terapéutica eficaz de una combinación de agonista de PPAR / inhibidor de DGAT sería de aproximadamente 0,01 mg/kg a 250 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado aquí el principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico, variará, por supuesto, de caso a caso, por ejemplo con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y afección del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose.

30 Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en una pauta de entre una y cuatro ingestas por día. En estos métodos de tratamiento los compuestos según la invención se formulan preferentemente antes de la administración. Como se describe en el presente documento más adelante, formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando componentes muy conocidos y fácilmente disponibles.

35 En una realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de las combinaciones mencionadas anteriormente en este documento o en lo sucesivo.

40 Las combinaciones de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones normalmente empleadas para la administrar sistémicamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz de la combinación particular, como principio activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También están incluidas preparaciones en forma sólida, que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo opcionalmente comprende un agente

potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada.

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

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

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

La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen de la combinación particular de la presente invención usada, la afección particular que está tratándose, la gravedad de la afección que está tratándose, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, además de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es muy conocido para aquellos expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser reducida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe las combinaciones de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0,05 al 99 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 70 % en peso, incluso más preferentemente del 0,1 al 50 % en peso de la combinación de agonista de PPAR/inhibidor de DGAT, y del 1 al 99,95 % en peso, más preferentemente del 30 al 99,9 % en peso, incluso más preferentemente del 50 al 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

En todas las realizaciones previas, los diferentes fármacos de una combinación o producto pueden combinarse en una preparación única junto con vehículos farmacéuticamente aceptables o pueden estar presentes en una preparación separada junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como ya se indicó anteriormente, la presente invención también se refiere al uso de los novedosos inhibidores de DGAT del grupo Q, en particular inhibidores de DGAT1 del grupo Q, para elevar los niveles de una o más hormonas de la saciedad, en particular los niveles de GLP-1. La presente invención también se refiere al uso de un inhibidor de DGAT del grupo Q, en particular un novedoso inhibidor de DGAT1 del grupo Q, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento, en particular para el tratamiento, de una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de una o más hormonas de la saciedad, en particular una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado. En particular, los niveles de GLP-1 son elevados en plasma o en sangre portal, más en particular en plasma. Por niveles de GLP-1 elevados, por ejemplo nivel en plasma de GLP-1 elevado o un nivel de GLP-1 elevado en sangre portal, se indica que el nivel de GLP-1 de un sujeto que ha tomado un inhibidor de DGAT1 es elevado o aumentó en comparación con el sujeto en las mismas condiciones pero que no ha tomado el inhibidor de DGAT1. En particular, los niveles de GLP-1 son elevados en condiciones en ayunas o postprandiales, más en particular postprandiales.

Usos terapéuticos para un compuesto que eleva el nivel de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a, mejorar el aprendizaje, potenciar la neuro-protección y/o aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central, por ejemplo, mediante la modulación de la neurogénesis y, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ELA, ictus, hemorragia, accidente cerebrovascular, TDA y síndromes neuropsiquiátricos; convirtiendo células madre/progenitoras del hígado en células pancreáticas funcionales; previniendo el deterioro de células beta y la estimulación de proliferación de células beta; tratando pancreatitis; tratando obesidad; suprimiendo el apetito e induciendo ansiedad; tratando síndrome del intestino irritable o enfermedad inflamatoria del intestino tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; reduciendo la morbilidad y/o mortalidad asociada a infarto de miocardio e ictus; tratando síndrome coronario agudo caracterizado por una ausencia de infarto de miocardio de onda Q; atenuando los cambios catabólicos post-quirúrgicos; tratando miocardio hibernado o cardiomiopatía diabética; suprimiendo niveles en sangre plasmática de norepinefrina; aumentando la eliminación de sodio urinario,

disminuyendo la concentración de potasio urinario; tratando afecciones o trastornos asociados a hipervolemia tóxica, por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, cirrosis, edema pulmonar e hipertensión; induciendo una respuesta inotrópica y aumentando la contractilidad cardíaca; tratando síndrome del ovario poliquístico; tratando disnea; mejorando la nutrición mediante una vía no alimentaria, es decir, mediante inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, peritoneal u otra inyección o infusión; tratando nefropatía; tratando disfunción sistólica ventricular izquierda, por ejemplo, con fracción de eyección ventricular izquierda anormal; inhibiendo la motilidad antro-duodenal, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales tales como diarrea, síndrome de evacuación gástrica rápida posoperatorio y síndrome del intestino irritable, y como premedicación en procedimientos endoscópicos; tratando polineuropatía de enfermedad crítica (CIPN) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); modulando los niveles de triglicéridos y tratando dislipidemia; tratando lesión de tejido de órgano (por ejemplo, lesión de tejido cerebral) producida por reperfusión de la circulación sanguínea tras isquemia; mejorando la función de tejido cerebral isquémico y reperfundido; tratando el síndrome de factor de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (CHDRF). Enfermedades adicionales que pueden beneficiarse de un nivel de GLP-1 elevado incluyen, pero no se limitan a, aturdimiento miocárdico isquémico; lesión por isquemia/reperfusión; infarto agudo de miocardio; disfunción ventricular izquierda; enfermedad vascular; neuropatía, que incluye neuropatía sensorial periférica asociada a diabetes de tipo II; trastornos relacionados con los huesos, que incluyen osteoporosis, obesidad, diabetes. Debido al efecto sobre GLP-1, los inhibidores de DGAT del grupo Q también pueden usarse para proporcionar cardioprotección.

Referencias que soportan las indicaciones anteriores incluyen *Experimental Neurology*, Vol. 203(2), pp293-301 (2007); documento US7.186.683; *J. Pharm. Exp. Ther.* vol. 312, No. 1, pp 303-308 (2005); *Diabetes*, vol. 54, pp 146-151 (2005); US2007/0021339.

En vista de la actividad inhibitoria de DGAT, en particular la actividad inhibitoria de DGAT1, los presentes compuestos novedosos del grupo Q pueden usarse como un medicamento. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto del grupo Q para su uso como un medicamento, en particular para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un elevado nivel de GLP-1. En particular, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto del grupo Q para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad que puede beneficiarse de un elevado nivel de GLP-1, tal como las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente.

En vista de la actividad inhibitoria de DGAT de los compuestos del grupo Q, se proporciona un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano, que padece o un método de prevención de un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1, en particular un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de un nivel elevado de GLP-1. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto del grupo Q a un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano.

En vista de la actividad inhibitoria de DGAT, en particular la actividad inhibitoria de DGAT1, la presente invención también se refiere a un compuesto del grupo Q para su uso como un medicamento, en particular para su uso como un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1.

La invención también se refiere a un compuesto del grupo Q para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. Enfermedades o trastornos que pueden beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1, incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos, tales como obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad (incluyendo enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, miopatías cardíacas), diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo II, y/o complicaciones que surgen de las mismas (tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía), síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa alterada en ayunas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, pancreatitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática no alcohólica, esteatosis hepática, grasa mesentérica elevada, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico; u otras enfermedades y afecciones que son sensibles o receptivas a modulación, en particular inhibición, de la función de DGAT, en particular la función de DGAT1.

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

La invención también se refiere a un compuesto del grupo Q para su uso en la prevención o el tratamiento, en particular para su uso en el tratamiento, de una enfermedad o trastorno que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1.

En una realización la invención también se refiere al uso de un compuesto del grupo Q para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir las enfermedades o afecciones anteriormente mencionadas.

5 En vista de la actividad inhibitoria de DGAT de los compuestos del grupo Q, se proporciona un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano, que padece o un método de prevención de un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano, que padece una enfermedad que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto del grupo Q a un mamífero de sangre caliente, que incluye un ser humano.

10 En una realización, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del grupo Q.

15 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar una enfermedad que puede beneficiarse de un elevado nivel de GLP-1 o que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1, en particular para tratar una enfermedad que puede beneficiarse de niveles de GLP-1 elevados o que puede beneficiarse de la inhibición de DGAT, en particular DGAT1. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del grupo Q y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Los novedosos compuestos del grupo Q de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones normalmente empleadas para administrar por vía sistémica fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están previstas para convertirse, poco antes de uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como una pomada.

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

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

55 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación

unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, envases de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación y frecuencia exactas de la administración dependen del compuesto particular del grupo Q usado, la afección particular que está tratándose, la gravedad de la afección que está tratándose, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, además de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es muy conocido para aquellos expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser reducida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente del 0,05 al 99 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 70 % en peso, incluso más preferentemente del 0,1 al 50 % en peso del compuesto del grupo Q, y, del 1 al 99,95 % en peso, más preferentemente del 30 al 99,9 % en peso, incluso más preferentemente del 50 al 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes basados en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

15 Parte experimental

En lo sucesivo, el término 'THF' significa tetrahidrofurano, 'Et₂O' significa éter dietílico, 'CH₃OH' significa metanol, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'NaHCO₃' significa sal de monosodio de ácido carbónico, 'CH₂Cl₂' o 'DCM' significa diclorometano, 'CH₃CN' significa acetonitrilo, 'EtOH' significa etanol, 'HBTU' significa (1-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(di-metilamino)metileno]-1H-benzo-triazolio, 'DMF' significa N,N-dimetil-formamida, 'DIPEA' significa N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina, 'HOBT' o 'HOBT' significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 'EDCI' significa monoclóhidrato de N-(etilcarbonimidiloil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, 'DMSO' significa sulfóxido de dimetilo, 'p.f.' significa punto de fusión, 'MeOH' significa metanol, 'Et₃N' significa trietilamina, 'eq.' significa equivalente, 'm.r.' significa mezcla de reacción, 't.a.' significa temperatura ambiente, 'h' significa hora(s), 'min' significa minuto(s) y 'TFA' significa ácido trifluoroacético.

25 *Procedimientos experimentales para los compuestos de la Clase B*

Los procedimientos experimentales para la preparación de los compuestos de la Clase B se describen en el documento WO2008/148840.

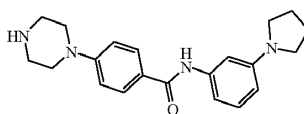
Procedimientos experimentales para los compuestos de la Clase C

Los procedimientos experimentales para la preparación de los compuestos de la Clase C se describen en el documento WO2008/148849.

Además, algunos ejemplos típicos de compuestos de la Clase C se describen a continuación.

Productos intermedios (Clase C)

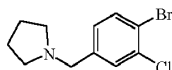
Preparación de 4-(1-piperazinil)-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida y 4-(1-piperazinil)-N-[3-(1-pirrolidina)fenil]-benzamida.HCl.



Se suspendió 10 % de Pd/C (1 g) en MeOH (150 ml) bajo flujo de N₂. Se añadió 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (5,62 g, 0,0126 moles; preparada según las enseñanzas descritas en el documento WO2008/148849) y la m.r. se agitó a 50 °C bajo atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. El catalizador se separó por filtración sobre tierra de diatomeas (Dicalite®). El disolvente se evaporó y se co-evaporó con tolueno. El residuo se agitó en Et₂O y se separó por filtración. El producto se secó (50 °C, 18 h, a vacío). Rendimiento: 4,23 g de 4-(1-piperazinil)-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida (96 %).

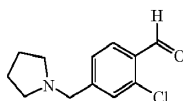
Se preparó 4-(1-piperazinil)-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida.HCl en analogía a la forma de base libre. Para la preparación de la sal de ácido clorhídrico, se desprotegió ácido 4-[4-[[[3-(1-pirrolidinil)fenil]amino]carbonil]fenil]-1-piperazincarboxílico, éster 1,1-dimetiletilico (la variante de terc-butoxi de 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida) con una disolución de HCl en dioxano.

Preparación de 1-(4-bromo-3-clorofenil)metil]-pirrolidina



- 5 Se agitó una disolución de 1-bromo-2-cloro-4-(clorometil)-benceno (25,2 g, 105,03 mmoles) y Et₃N (16,1 ml, 115,53 mmoles) en THF (150 ml) a t.a. Se añadió gota a gota pirrolidina (8,2 g, 115,53 mmoles). La m.r. se agitó durante la noche a t.a. y entonces se concentró a vacío. El residuo se recogió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, y entonces se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. Rendimiento: 25,8 g de 1-[(4-bromo-3-clorofenil)metil]-pirrolidina (rendimiento del 90 %, producto en bruto; se usó en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación).

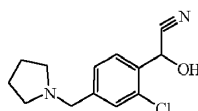
Preparación de 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-benzaldehído



- 10 Reacción bajo atmósfera de N₂. Se agitó una disolución de 1-[(4-bromo-3-clorofenil)metil]-pirrolidina (25,8 g, 93,96 mmoles) en THF (200 ml) a -78 °C durante 15 min. Se añadió una disolución 2,5 M de n-BuLi en hexano a la mezcla durante un periodo de 15 min. Después de 30 min, se añadió gota a gota una disolución de DMF (7,3 ml, 93,96 mmoles) en THF (50 ml) a la mezcla. Se dejó que la temperatura de reacción aumentara a t.a. lentamente, y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío.

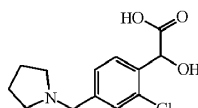
Rendimiento: 20,3 g de 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-benzaldehído (rendimiento en bruto 97 %). El producto en bruto se usó para la siguiente etapa directamente sin más purificación.

Preparación de 2-cloro-α-hidroxi-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacetonitrilo



- 20 Se añadieron trimetilsilanocarbonitrilo (10 ml, 76,6 mmoles) y ZnBr₂ (0,5 g) a una disolución de 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-benzaldehído (9,8 g, 43,8 mmoles) en DCM (100 ml). La m.r. se agitó durante 5 h a t.a. Entonces, la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. Se usó 2-cloro-α-hidroxi-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacetonitrilo como producto en bruto en la siguiente etapa de reacción.

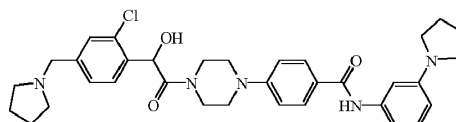
Preparación de ácido 2-cloro-α-hidroxi-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético (sal de TFA)



- 25 Se agitó una mezcla de 2-cloro-α-hidroxi-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacetonitrilo (10,9 g, 43,8 mmoles) en HCl concentrado (50 ml) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Synergi: 250 x 20 mm; fase móvil: 0-30 % de CH₃CN en H₂O (0,1 % de TFA); caudal: 80 ml/min; tiempo de acabado: 30 min). Se recogió la fracción deseada y la fase orgánica se evaporó dando un aceite amarillo. Rendimiento: 6,2 g de ácido 2-cloro-α-hidroxi-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético (sal de TFA), se usó como tal en la siguiente etapa de reacción (52,5 %; sal de TFA).

Compuestos finales (Clase C)

Preparación del compuesto 152



- 35 Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-α-hidroxi-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético (1,1 g, 2,87 mmoles), 4-(1-piperazinil)-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida.HCl (1,1 g, 2,87 mmoles), EDCI (0,55 g, 2,87 mmoles), HOBT (0,39 g, 2,87 mmoles) y Et₃N (1,6 ml, 11,48 mmoles) en DCM (50 ml) durante la noche a t.a. Se añadió agua a la mezcla, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 30/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,8 g de compuesto en bruto 152 (pureza 82 % en CL-EM). El compuesto en bruto 152 se purificó por cromatografía líquida de alta resolución neutra (columna: Daisopak 250 x 20 mm; fase móvil: 80-100 %

de CH₃CN en agua; caudal: 14 ml/min; tiempo de acabado: 15 min). Se recogió la fracción deseada y se evaporó a vacío. Rendimiento: 0,4 g de compuesto 152 (23 %).

5 El compuesto 151 se preparó por analogía al compuesto 152, pero se usó ácido 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético (cuyo protocolo de síntesis se describe en detalle en los procedimientos experimentales para los compuestos de la Clase D) como material de partida.

Los compuestos 147, 148, 149 y 150 también se prepararon por analogía al compuesto 152, a partir de los materiales de partida apropiados.

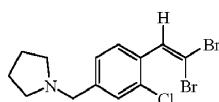
Procedimientos experimentales para los compuestos de la Clase D

10 Los procedimientos experimentales para la preparación de los compuestos de la Clase D se describen en el documento WO2008/148868, a cuyo contenido se remite por referencia en la presente solicitud.

Además, algunos ejemplos típicos de compuestos de la Clase D se describen a continuación.

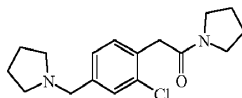
Productos intermedios (Clase D)

Preparación de 1-[[3-cloro-4-(2,2-dibromoethenil)fenil]metil]-pirrolidina



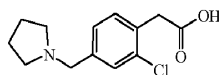
15 Se agitó una mezcla de 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-benzaldehído (preparado según las enseñanzas en el documento WO2008/148868) (10,0 g, 44,70 mmoles) y tetrabromometano (22,2 g, 67,05 mmoles) en DCM (300 ml) a 0 °C. Se añadió una disolución de trifenilfosfina (35,2 g, 134,10 mmoles) en DCM (500 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se recogió en CHCl₃, y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío. El residuo (1-[[3-cloro-4-(2,2-dibromoethenil)fenil]metil]-pirrolidina en bruto) se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

Preparación de 1-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-pirrolidina



25 Se agitó una mezcla de pirrolidina (150 ml) y agua (15 ml) a t.a. Se añadió 1-[[3-cloro-4-(2,2-dibromoethenil)fenil]metil]-pirrolidina (bruto, máx. 44,70 mmoles) a la mezcla y posteriormente la mezcla se agitó durante la noche a t.a. El disolvente se evaporó, dando 1-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-pirrolidina como bruto que se usó como tal en la siguiente etapa de reacción.

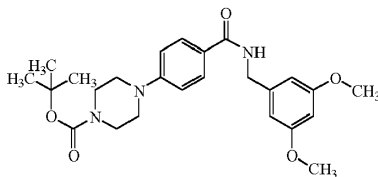
Preparación de ácido 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético



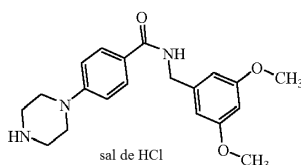
30 Se agitó una disolución de 1-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-pirrolidina (bruto, máx. 44,70 mmoles) en dioxano (100 ml) a t.a. Se añadió una disolución 6 M de HCl. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 3 días. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se recogió en agua y la mezcla se llevó a pH 10 con una disolución 4 N de NaOH. La disolución se lavó con éter dietílico (3 x 40 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con una disolución 6 N de HCl. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución neutra (columna: Luna 300 x 50 mm, 10 µm; fase móvil: 0-20 % de CH₃CN en agua; caudal: 80 ml/min; tiempo de acabado: 25 min). Se recogió la fracción deseada y se evaporó a vacío. Rendimiento: 2,8 g de ácido 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético (rendimiento del 25 % durante las 3 últimas etapas).

Se preparó cloruro de 2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacetilo.HCl por analogía al ácido 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético usando las condiciones de reacción apropiadas muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

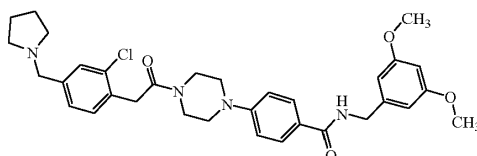
40 Se preparó ácido 2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético.HCl por analogía al ácido 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético usando las condiciones de reacción apropiadas muy conocidas para aquellos expertos en la materia.

Preparación de ácido 4-[4-[[[(3,5-dimetoxifenil)metil]amino]carbonil]fenil]-1-piperazincarboxílico, éster 1,1-dimetílico

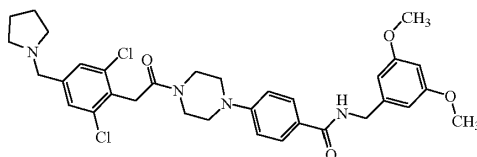
5 Se agitó una mezcla de 3,5-dimetoxibencenometanamina (3,34 g, 20 mmoles), ácido 4-(4-carboxifenil)-1-piperazincarboxílico, éster 1-(1,1-dimetiletilico) (6,13 g, 20 mmoles), EDCI (4,2 g, 22 mmoles), HOBT (2,97 g, 22 mmoles), $N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ (12 ml) y DCM (80 ml) durante la noche a t.a. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 2/1). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 5,3 g de ácido 4-[4-[[[(3,5-dimetoxifenil)metil]amino]carbonil]fenil]-1-piperazinacarboxílico, éster 1,1-dimetiletilico (rendimiento del 58,24 %).

Preparación de *N*-[(3,5-dimetoxifenilmetil]-4-(1-piperazinil)-benzamida (sal de HCl)

10 Se disolvió ácido 4-[4-[[[(3,5-dimetoxifenil)metil]amino]carbonil]fenil]-1-piperazincarboxílico, éster 1,1-dimetiletilico (5,2 g, 11,4 mmoles) en HCl/dioxano (100 ml) y la disolución de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo sólido se lavó con éter de petróleo y se secó. Rendimiento: 4,2 g de *N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-4-(1-piperazinil)-benzamida (sal de HCl) como un bruto (97,7 %). Se purificó 1 g del producto en bruto por HPLC preparativa (YMC: 250 x 80 mm; fase móvil: 10-35 % de CH_3CN % en H_2O (0,1 % de TFA); tiempo de acabado: 25 min). Se recogieron las fracciones deseadas y disolvente se evaporó. El residuo se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó dando un sólido blanco. Rendimiento: 0,4 g de *N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-4-(1-piperazinil)-benzamida (sal de HCl).

20 Compuestos finales (Clase D)Preparación del compuesto 353

25 Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético (0,94 g, 3,70 mmoles) y *N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-4-(1-piperazinil)-benzamida (sal de HCl) (1,5 g, 3,83 mmoles) en DCM (20 ml) a t.a. Se añadió Et_3N (1,3 ml, 9,58 mmoles) a la mezcla. Entonces se añadieron EDCI (0,73 g, 3,83 mmoles) y HOBT (0,52 g, 3,83 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó durante la noche a t.a. La mezcla se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 20/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,78 g del compuesto 353 (36 %).

30 Preparación del compuesto 358

35 Se añadió una mezcla de cloruro de 2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético.HCl y ácido 2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)-bencenoacético.HCl (1,29 g de la mezcla) en porciones a una mezcla con agitación de *N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-4-(1-piperazinil)-benzamida.HCl (1,406 g, 0,00358 moles) y NaHCO_3 (0,993 g, 0,0118 moles) en CH_3CN (60 ml; secado sobre tamices moleculares). La m.r. se agitó bajo atmósfera de N_2 durante 4 h. Posteriormente, se añadieron Et_3N (1 ml) y HBTU (1,358 g, 0,00358 moles) y la m.r. se agitó a t.a. durante 65 h.

Entonces, la mezcla se vertió en H₂O con agitación (300 ml) y esta mezcla acuosa se agitó durante 20 min. El producto se separó por filtración y se lavó con H₂O (3 x). El producto se agitó en 2-propanol hirviendo (70 ml), se separó por filtración caliente, y el filtrado se dejó reposar durante 3 h (la cristalización empezó después de 5 min). El producto se separó por filtración, se lavó con 2-propanol (3 x) y se secó (50 °C, a vacío) dando 1,12 g del compuesto 358 (50 %). Se obtuvo una cantidad adicional del compuesto 358 (0,481 g) mediante evaporación del filtrado y purificación del residuo por HPLC. Se evaporaron las fracciones deseadas y se cristalizaron otra vez en 2-propanol hirviendo.

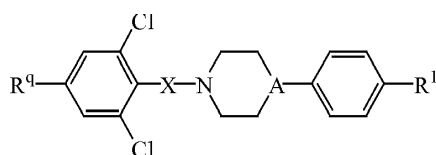
Los compuestos 354, 355, 359, 360, 361, 362, 363 y 364 de la Clase D se prepararon por analogía al compuesto 353, a partir de los materiales de partida apropiados.

10 Los compuestos 356 y 357 de la Clase D se prepararon por analogía a los compuestos 152 de la Clase C, a partir de los materiales de partida apropiados.


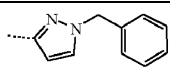

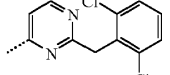

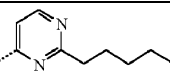

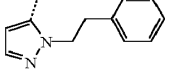

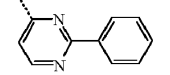

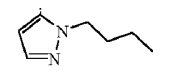

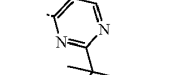

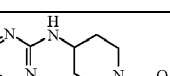

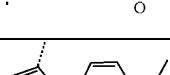

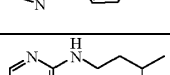

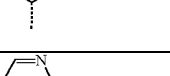

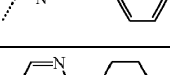

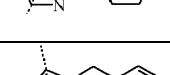

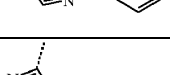

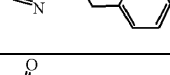
Las tablas a continuación enumeran compuestos de la Clase B, Clase C o Clase D. Los compuestos novedosos del grupo Q (compuestos 147 a 152 de la Clase C y compuestos 353 a 364 de la Clase D) están incluidos en la Clase C y Clase D.

15 **Tablas para los compuestos de la Clase B**

Tabla B1:



Comp. N.º	A	X	R ¹	R ^q
1	N			H--
2	N			H--
3	N			H--
4	N			H--
5	N			H--
6	N			H--
7	CH			H--
8	N			H--
9	N			H--

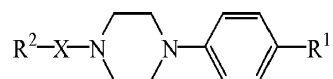
Comp. N.º	A	X	R ¹	R ^q
10	N			H--
11	N			H--
12	N			H--
13	N			H--
14	N			H--
15	N			H--
16	N			H--
17	N			H--
18	N			H--
19	N			H--
20	N			H--
21	N			H--
22	N			H--
23	N			H--
24	N		 mezcla de RR y SS	H--

Comp. N.º	A	X	R ¹	R ^q
25	N			H--
26	N			H--
27	N			H--
28	N			H--
29	N			H--
30	N			H--
31	N			H--
32	N			H--
33	N			H--
34	N			H--
35	N			H--
36	N			H--
37	N			H--
38	N			H--
39	N			H--
40	N			H--

Comp. N.º	A	X	R ¹	R ^q
41	N			H--
42	N			H--
43	N			H--
44	CH			H--
45	N			H--
46	CH			H--
47	N			H--
48	CH			H--
49	N			H--
50	CH			H--
51	N			H--
52	N			H--
53	N			
54	N			
55	N			
56	N			

Comp. N.º	A	X	R ¹	R ^q
57	N			HOCH ₂ --
58	N			
59	N			HOCH ₂ --
60	N			
61	N			HO--
62	N			HO--
63	N			
64	N			
65	N			

Tabla B2:



Comp. N.º	X	R ¹	R ²	Sal
66				
67				
68				
69				
70				

Comp. N.º	X	R ¹	R ²	Sal
71				
72				
73				
74				
75				
76				
77				
78				
79				
80				
81				
82				
83				
84				
85				

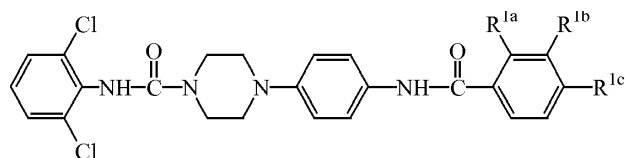
Comp. N.º	X	R ¹	R ²	Sal
86				
87				
88				
89				
90				
91				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				

Comp. N.º	X	R ¹	R ²	Sal
100				
101				
102				
103				
104				
105				
106				
107				
108				
109				
110				
111				
112				
113				

Comp. N.º	X	R ¹	R ²	Sal
114				
115				sal de trifluoroacetato
116				
117				

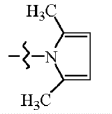
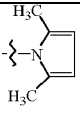


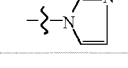

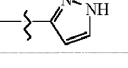
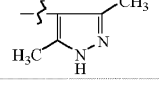
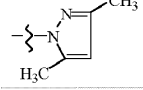
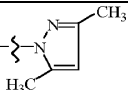

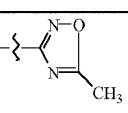




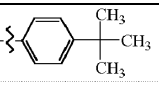
Tablas para los compuestos de Clase C

Tabla C1:



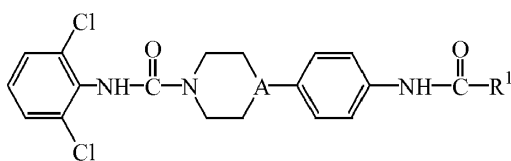
Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}
125	H		H
12	H		H
13	H		H
4		H	H
14	H		H
15	H	H	
16	H		H
17	H		H
18		H	H

ES 2 617 619 T3

Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}
19	H	H	
20	H		H
21	H	H	
22		H	H
23	H		H
24	H	H	
25	H	H	
26		H	H
27	H	H	
28	H		H
29	H	H	
30	H	H	
31	H		H
32		H	H
33	H	H	
34		H	H
35		H	H


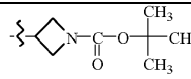
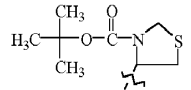
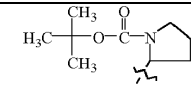
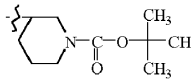
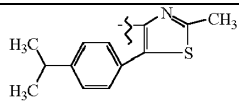
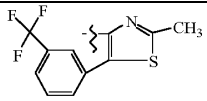
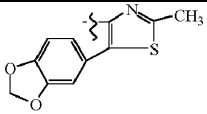
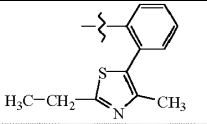
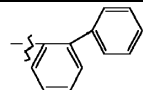
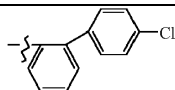
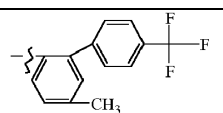
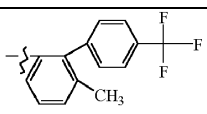
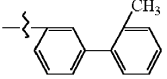
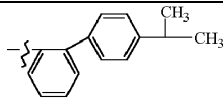
Comp. N.º	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}
36	H		H
127	H		H
37	H		H
38	H	H	
39		H	H
40	H		H
41	H		H
42		H	H
43	H		H
44	H	H	
45		H	H
126	H	H	

Tabla C2:



Comp. N.º	A	R ¹	Sal
46	CH		trifluoroacetato
47	CH		trifluoroacetato
48	CH		trifluoroacetato
10	CH		trifluoroacetato

ES 2 617 619 T3

Comp. N.º	A	R ¹	Sal
49	CH		trifluoroacetato
1	CH		
50	CH		
51	CH		
52	CH		
3	CH		
53	CH		
54	CH		
55	CH		
56	CH		
57	CH		
58	CH		
59	CH		
60	CH		
61	CH		

ES 2 617 619 T3

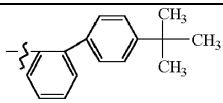
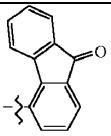
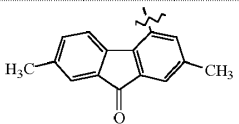
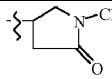
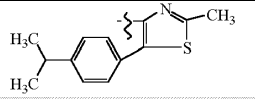
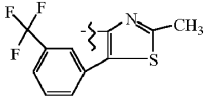
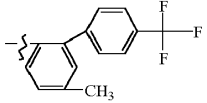
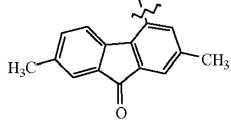
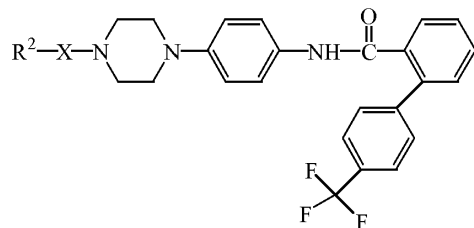
Comp. N.º	A	R ¹	Sal
62	CH		
63	CH		
64	CH		
11	N		
2	N		
65	N		
66	N		
67	N		

Tabla C3:

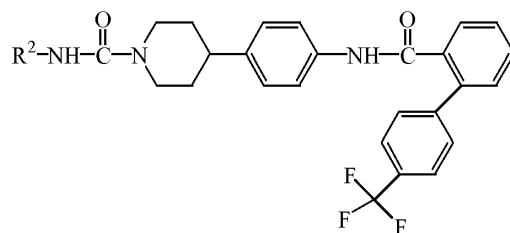


Comp. N.º	X	R ²	Comp. N.º	X	R ²
6	-C=O		80	-NH-C=O	
68	-NH-C=S		81	-NH-C=O	
8	-NH-C=S		82	-NH-C=O	
69	-NH-C=O	(CH ₃) ₃ -C-	83	-NH-C=O	
5	-NH-C=O		84	-NH-C=O	
70	-NH-C=O		85	-NH-C=O	
71	-NH-C=O		86	-NH-C=O	
72	-NH-C=O		87	-NH-C=O	
73	-NH-C=O		88	-NH-C=O	
74	-NH-C=O		89	-NH-C=O	
75	-NH-C=O		90	-NH-C=O	
76	-NH-C=O		91	-NH-C=O	
77	-NH-C=O		92	-NH-C=O	
78	-NH-C=O				
79	-NH-C=O				

Comp. N.º	X	R ²
93	-NH-C=O	
94	-NH-C=O	
9	-NH-C=O	
95	-NH-C=O	
96	-NH-C=O	
97	-NH-C=O	
98	-NH-C=O	
99	-NH-C=O	

Comp. N.º	X	R ²
100	-NH-C=O	
101	-NH-C=O	
102	-NH-C=O	
103	-NH-C=O	
104	-NH-C=O	
105	-NH-C=O	
106	-NH-C=O	

Tabla C4:



Comp. N.º	R ²
107	CH ₂ =CH-CH ₂ -
7	
108	

Comp. N.º	R ²
109	
110	

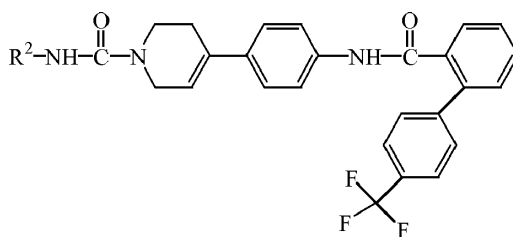
Comp. N.º	R ²
111	
128	

Comp. N.º	R ²
112	
113	
114	

Comp. N.º	R ²
115	
116	
117	

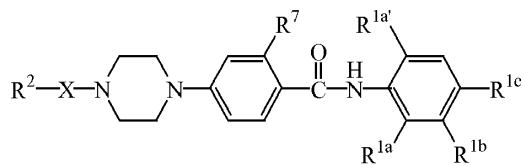
Comp. N.º	R ²
118	

Tabla C5:



Comp. N.º	R ²
119	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -
120	
121	
122	
123	
124	

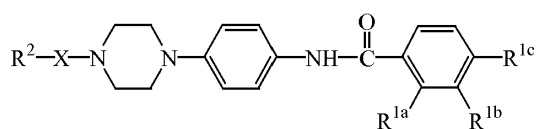
Tabla C6:



Comp. N.º	X	R ^z	R ^{1a}	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R'
131	-CH ₂ -C=O		H	H		H	H
134	-CH ₂ -C=O		Cl	Cl	H	H	H
135	-CH ₂ -NH-C=O		Cl	Cl	H	H	H
133	-NH-C=O		H	H	H	-OCH ₃	F
130	-NH-C=O		H	H		H	H
147	-CH ₂ -C=O		H	H		H	H
148	-CH ₂ -C=O		H	H		H	H
149	-CH ₂ -C=O		H	H		H	H
150	-CH ₂ -C=O		H	H		H	H
151	-CH ₂ -C=O		H	H		H	H

Comp. N.º	X	R ²	R ^{1a}	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ¹
152	-CH(OH)-C=O		H	H		H	H
129	-NH-C=O		H	H		H	H
132	-CH2-C=O		H	H		H	H

Tabla C7:



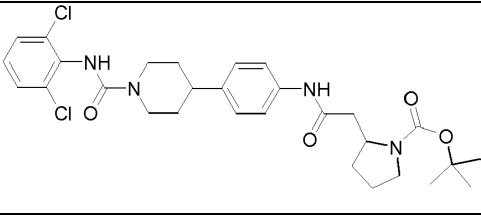
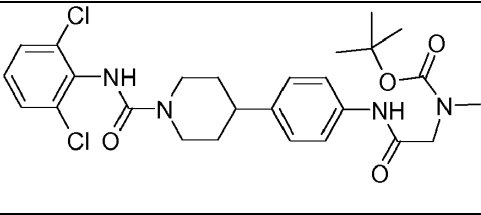
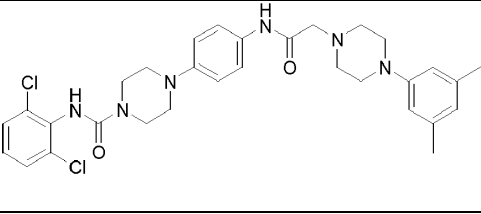
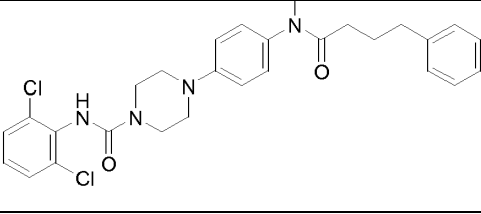
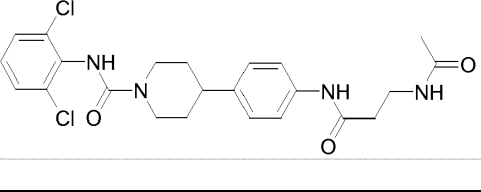
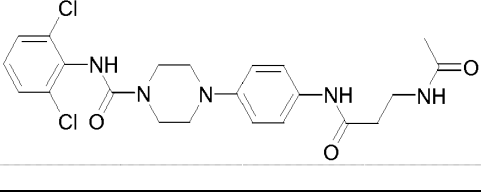
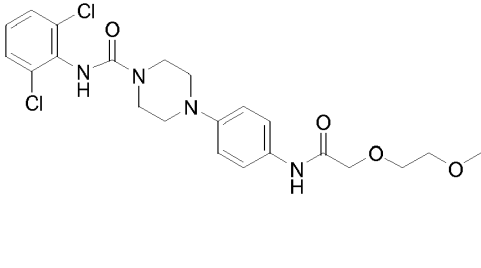
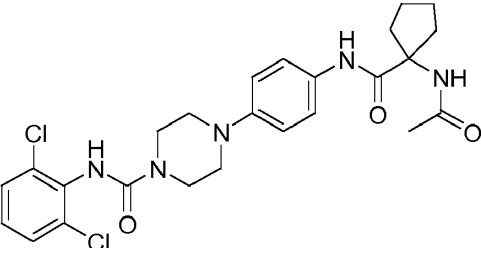
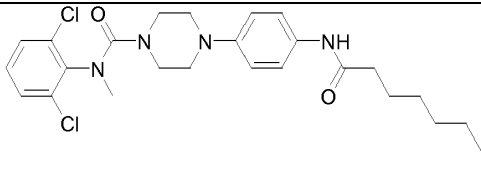
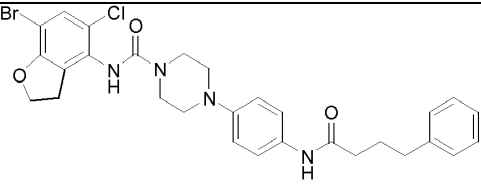
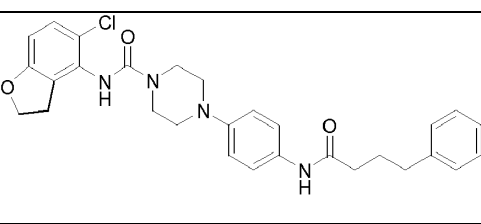
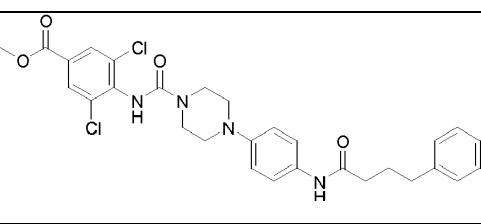
Comp. N.º	X	R ²	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}
144	-NH-C=O			H	H
142	-CH2-C=O		H	Br	H
141	-CH2-C=O		H	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃
139	-O-C=O		H		H
137	-NH-C=O		H		H
146	-CH2-C=O		H		H
145	-CH2-C=O		H		H
140	-NH-C=O		H		H

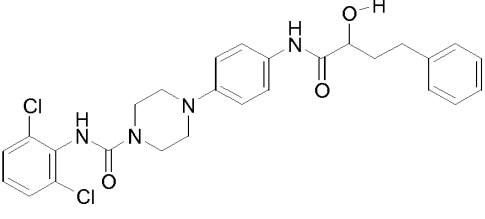
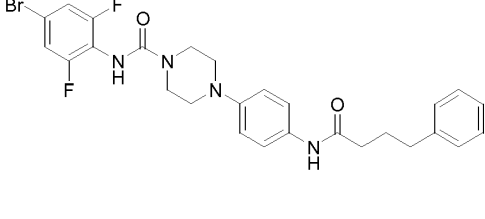
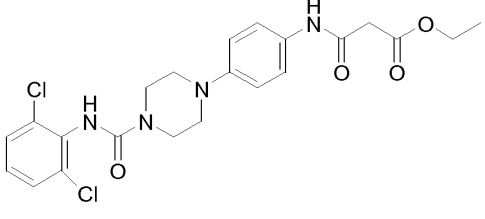
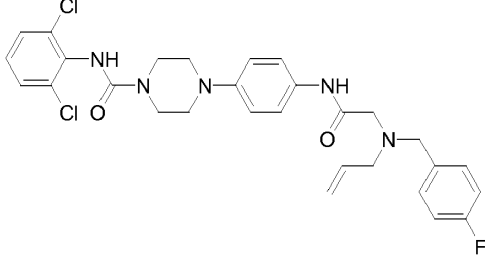
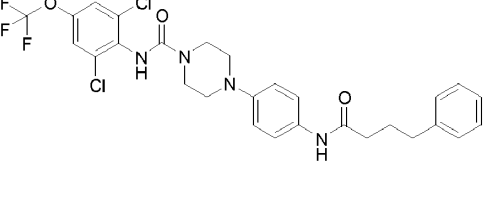
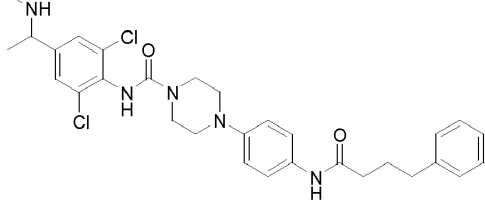
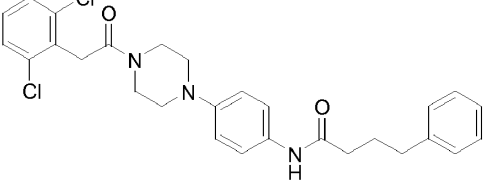
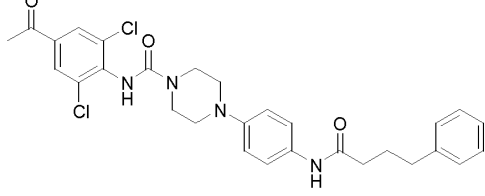
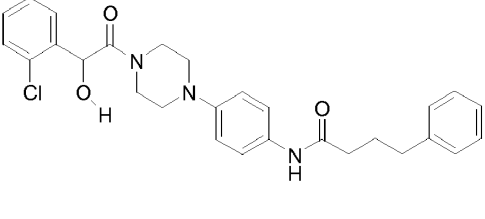
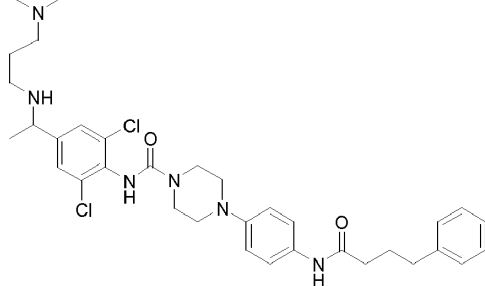
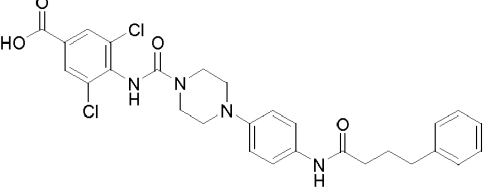
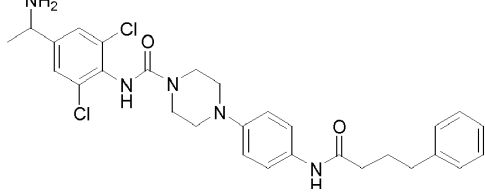
Comp. N.º	X	R ²	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}
143	-NH-C=O		H		H
138	-NH-C=O		H		H
136	-NH-C=O		H		H

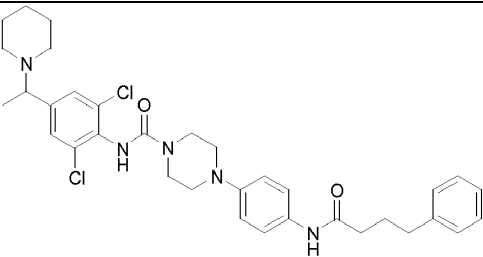
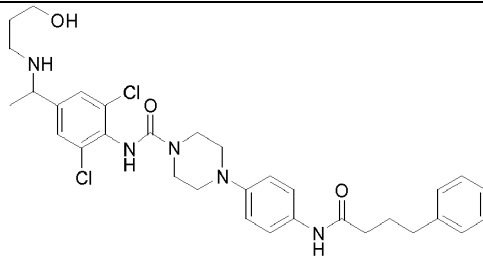
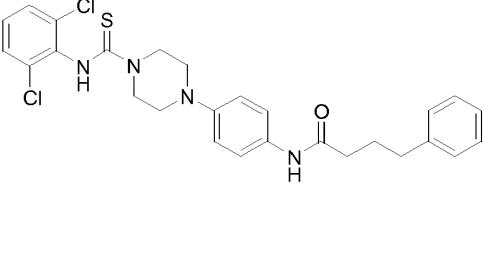
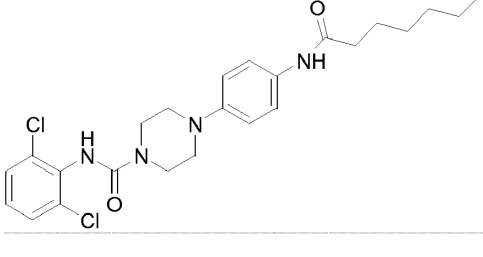
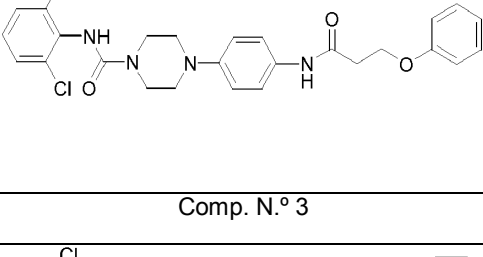
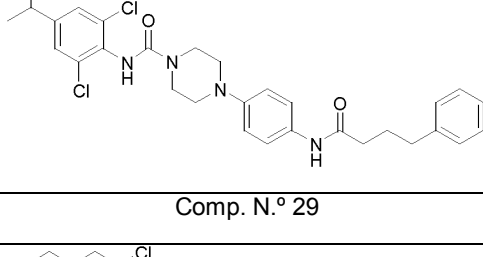
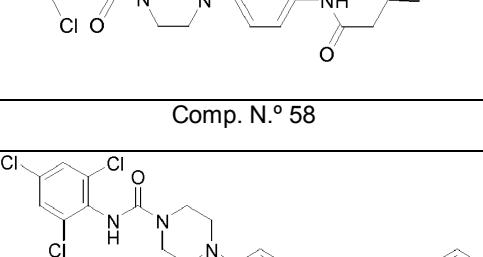
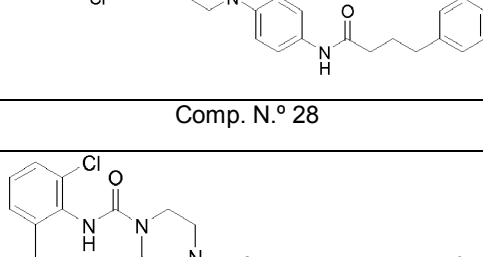
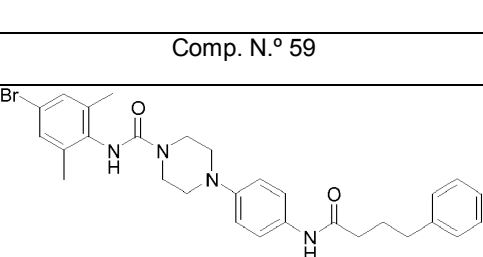
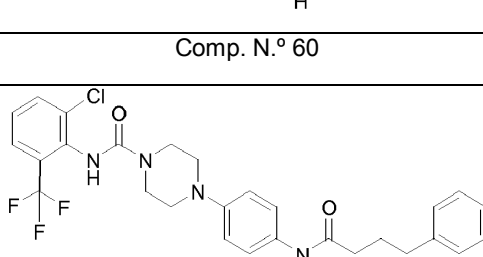


Tablas para los compuestos de la Clase D

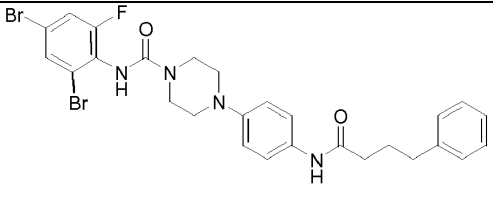
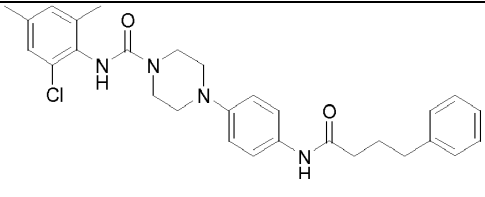
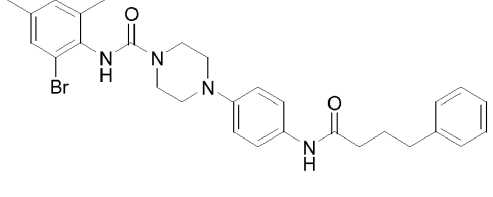
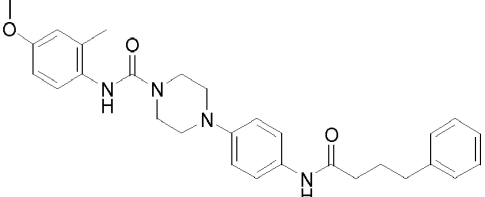
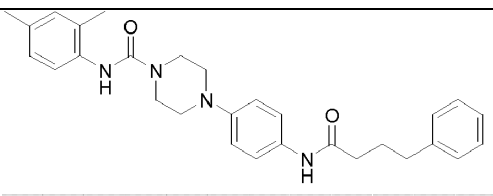
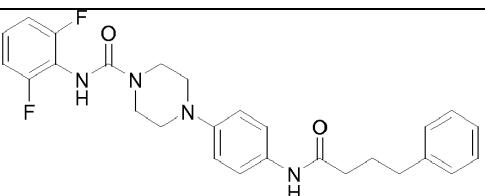
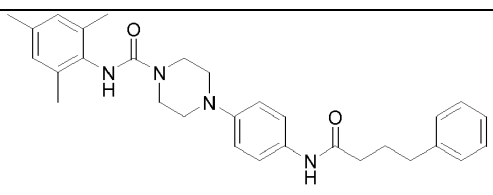
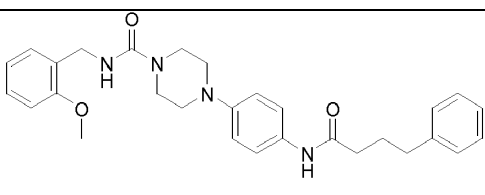
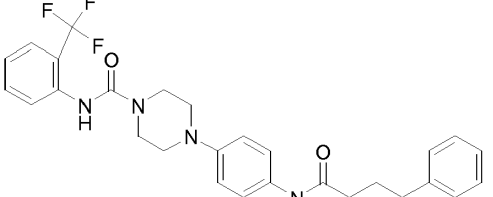
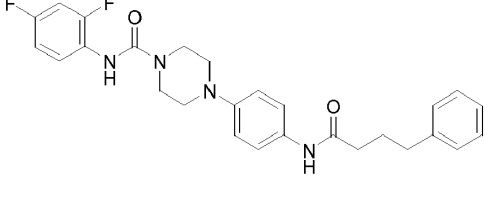
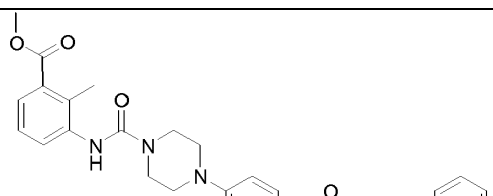
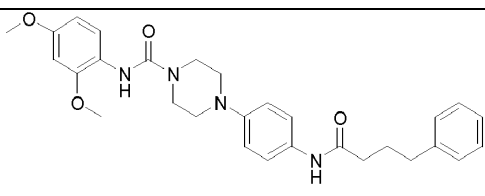
Tabla D1:

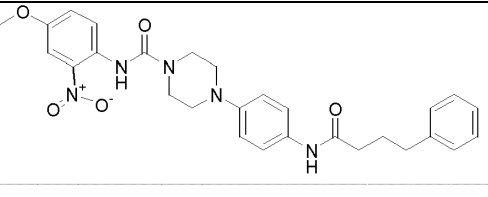
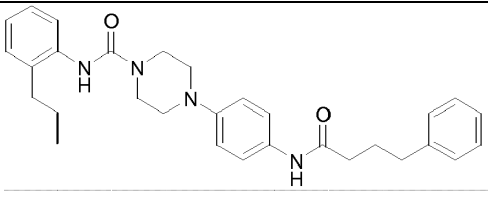
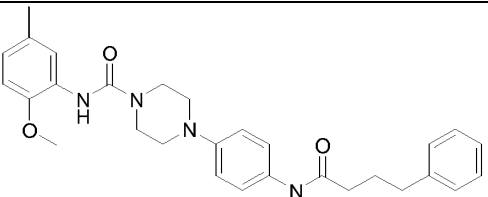
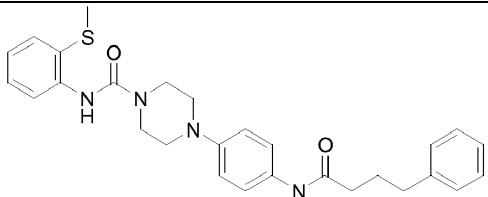
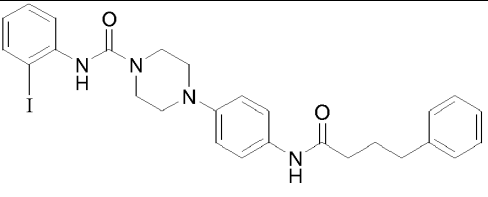
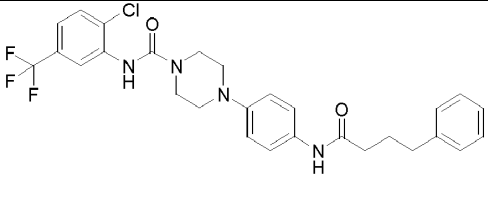
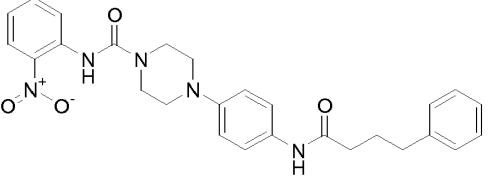
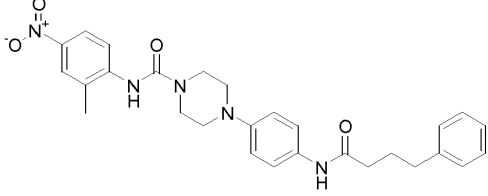
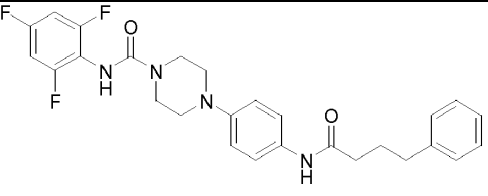
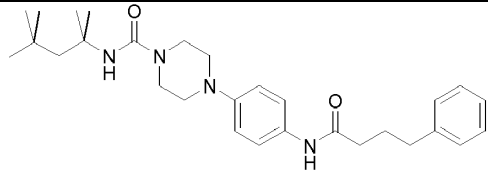
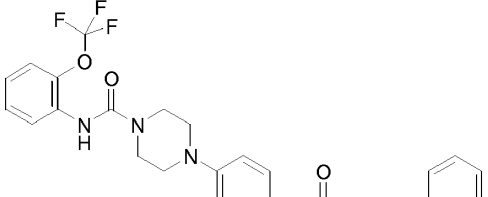
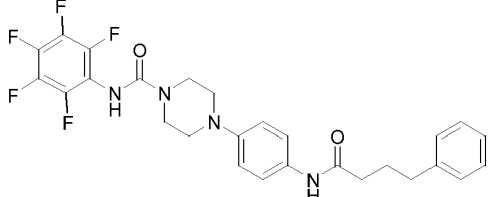
Comp. N.º 33	Comp. N.º 34
Comp. N.º 18	Comp. N.º 35
Comp. N.º 36	Comp. N.º 37

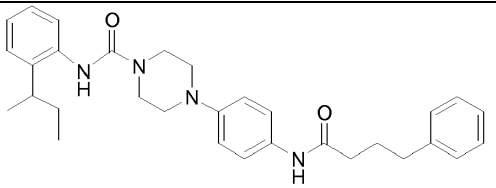
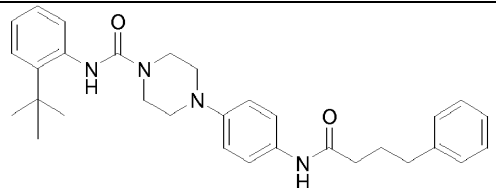
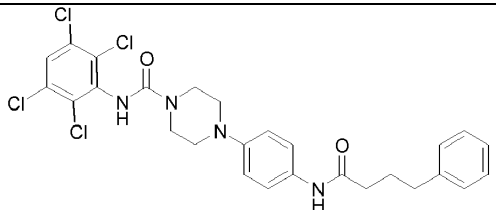
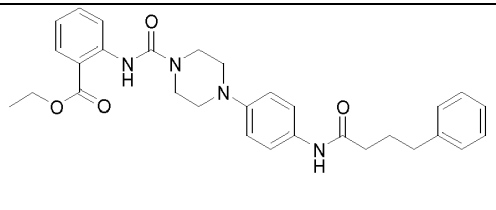
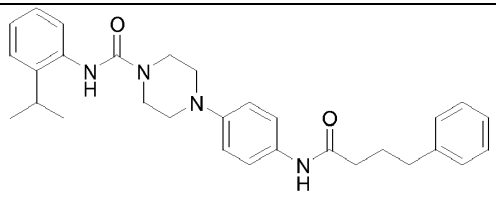
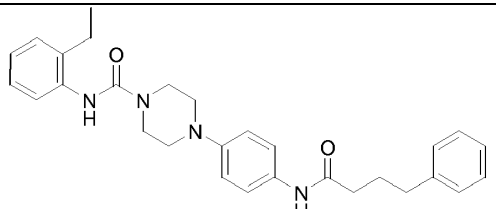
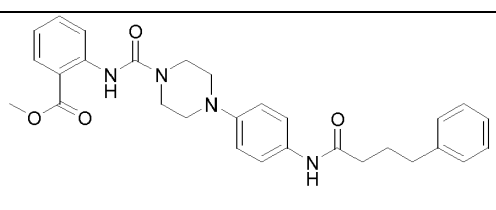
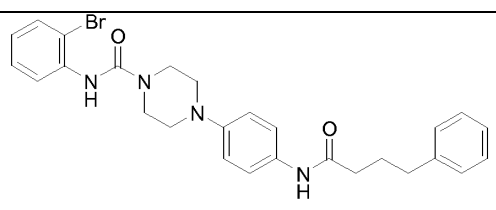
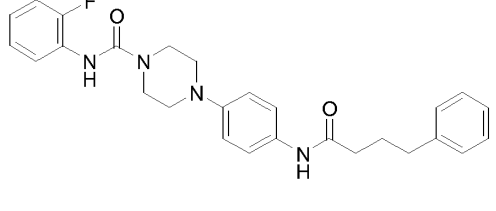
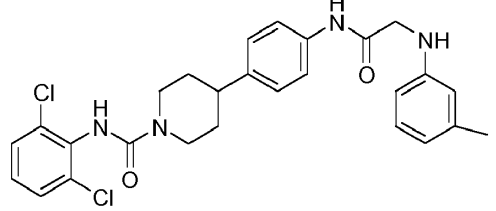
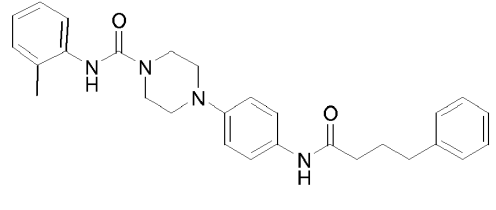
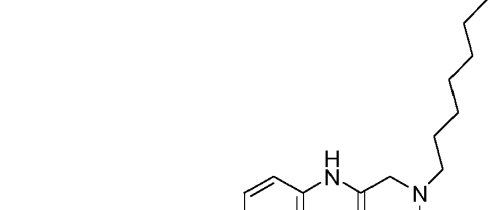
Comp. N.° 17	Comp. N.° 38
	
Comp. N.° 39	Comp. N.° 40
	
Comp. N.° 41	Comp. N.° 42
	
Comp. N.° 43	Comp. N.° 44
	
Comp. N.° 45	Comp. N.° 2
	
Comp. N.° 10	Comp. N.° 46
	
Comp. N.° 12	Comp. N.° 47

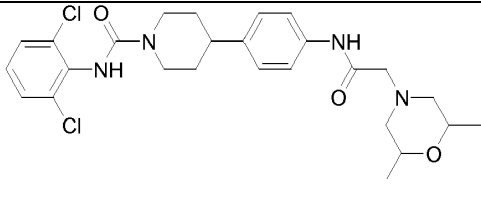
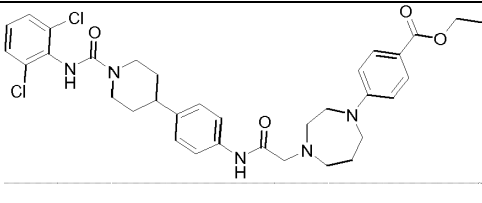
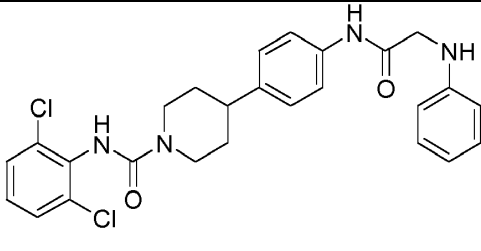
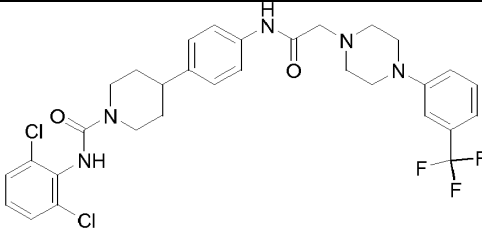
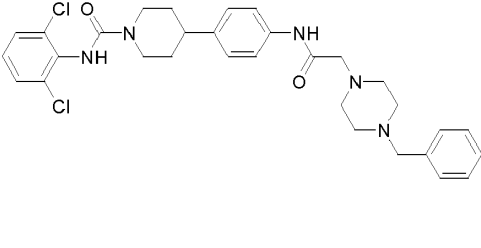
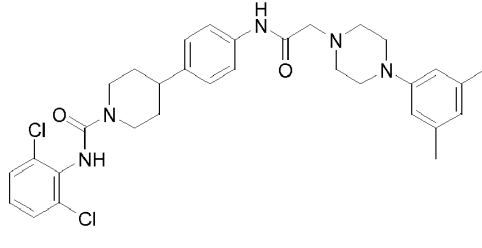
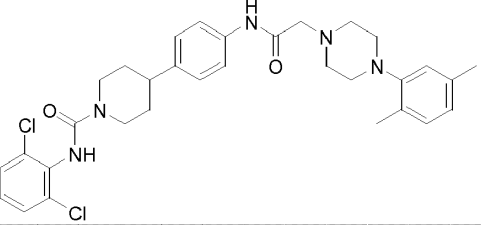
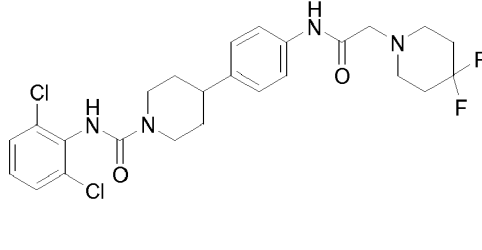
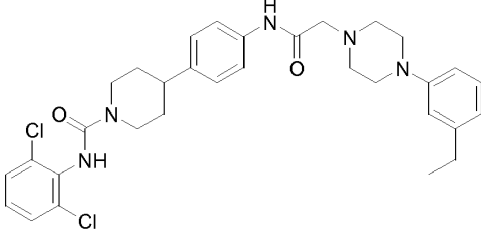
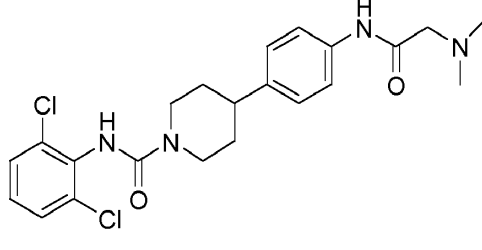
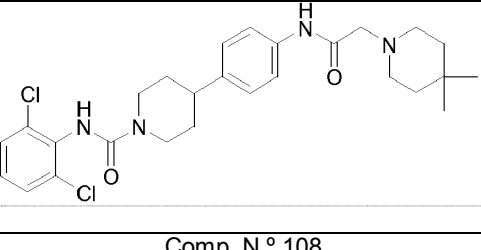
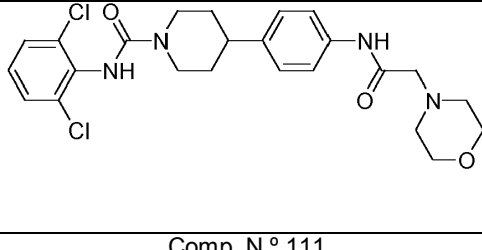
	
<p>Comp. N.º 48</p>	<p>Comp. N.º 49</p>
	
<p>Comp. N.º 50</p>	<p>Comp. N.º 51</p>
	
<p>Comp. N.º 13</p>	<p>Comp. N.º 24</p>
	
<p>Comp. N.º 52</p>	<p>Comp. N.º 53</p>
	
<p>Comp. N.º 19; mezcla RS</p>	<p>Comp. N.º 54</p>
	
<p>Comp. N.º 27</p>	<p>Comp. N.º 55</p>

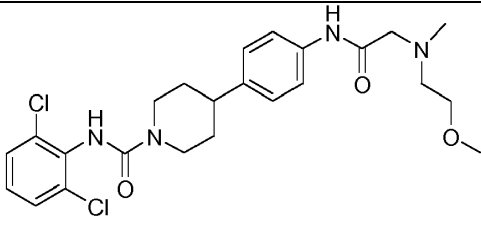
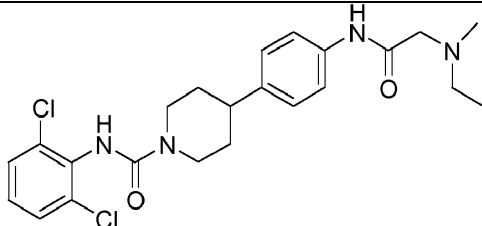
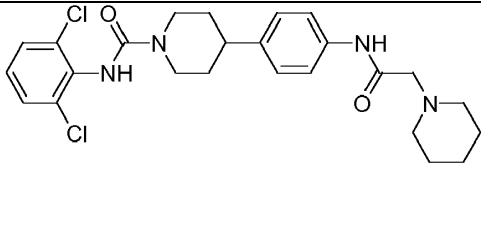
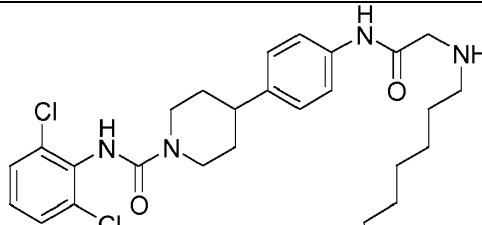
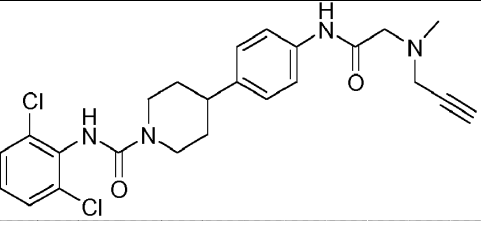
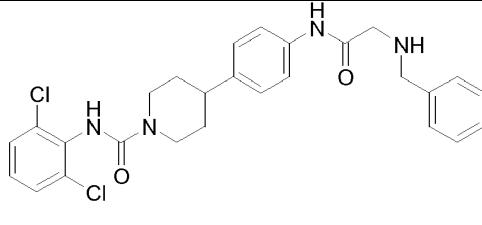
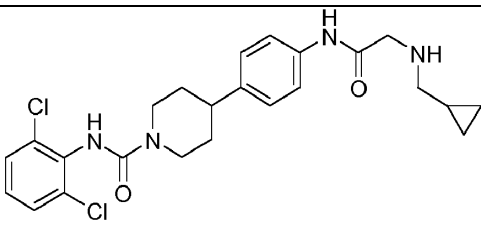
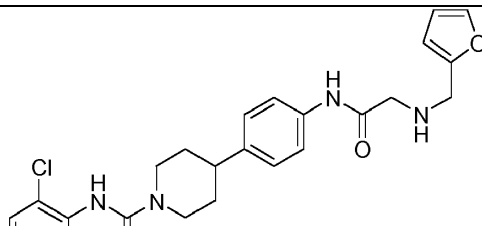
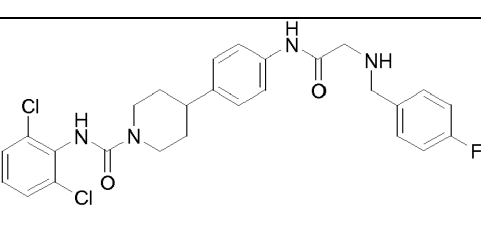
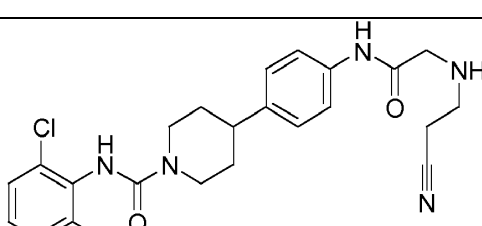
	
Comp. N.º 56	Comp. N.º 57
	
Comp. N.º 189	Comp. N.º 8
	
Comp. N.º 3	Comp. N.º 29
	
Comp. N.º 58	Comp. N.º 28
	
Comp. N.º 59	Comp. N.º 60
	
Comp. N.º 61; Ej. [B6.a]	Comp. N.º 62

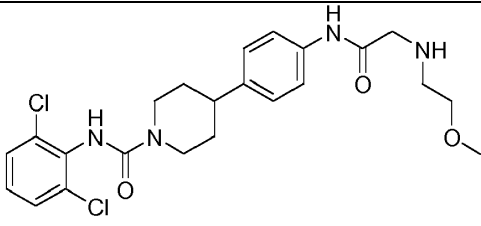
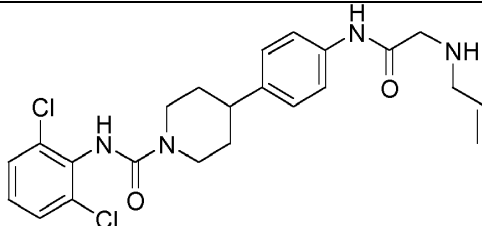
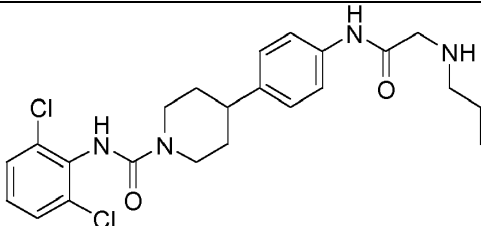
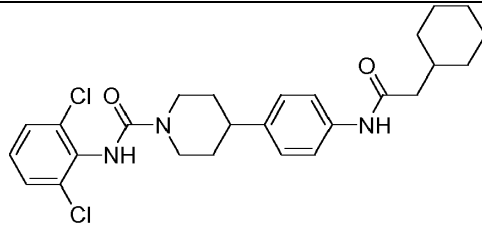
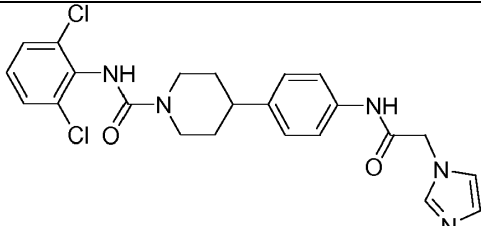
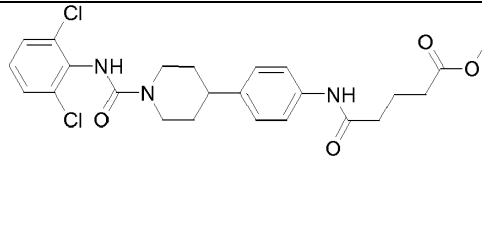
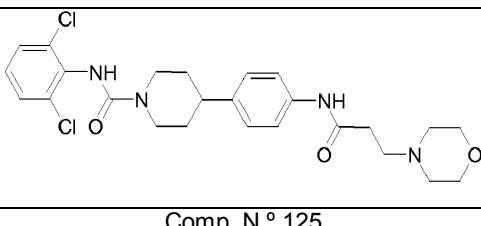
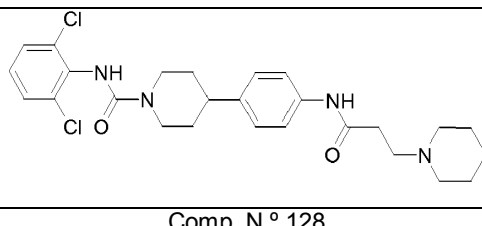
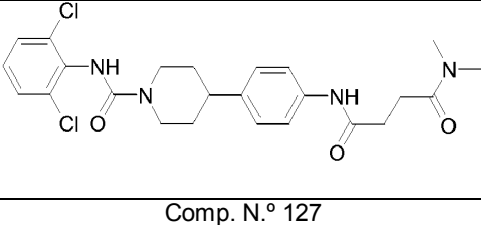
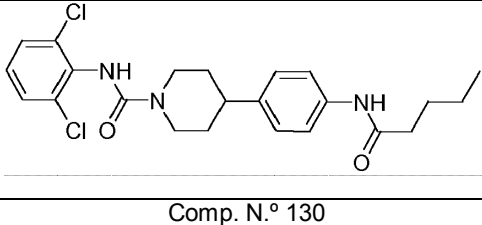
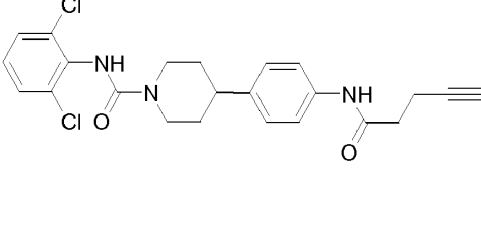
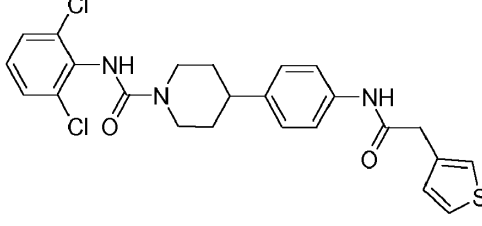
	
Comp. N.° 63	Comp. N.° 64
	
Comp. N.° 11	Comp. N.° 65
	
Comp. N.° 66	Comp. N.° 67
	
Comp. N.° 68	Comp. N.° 71
	
Comp. N.° 70	Comp. N.° 73
	
Comp. N.° 72	Comp. N.° 75

	
Comp. N.º 74	Comp. N.º 77
	
Comp. N.º 76	Comp. N.º 79
	
Comp. N.º 78	Comp. N.º 81
	
Comp. N.º 80	Comp. N.º 83
	
Comp. N.º 82; Ej. [B6.a]	Comp. N.º 85; Ej. [B6.a]
	
Comp. N.º 84	Comp. N.º 87

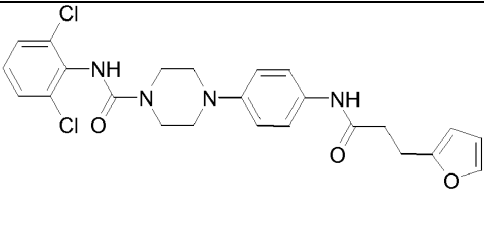
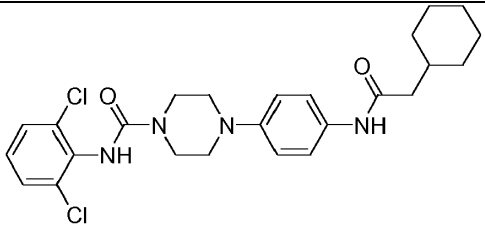
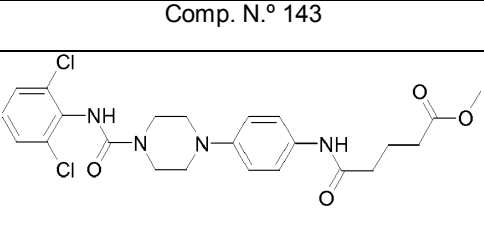
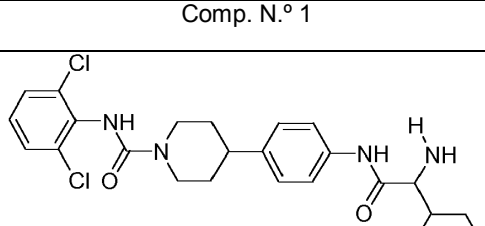
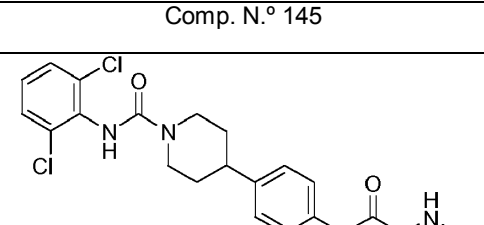
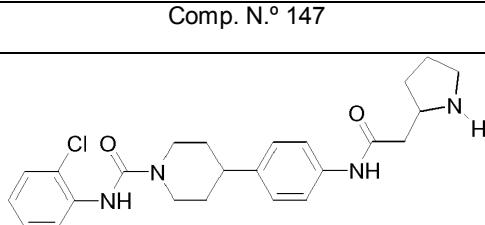
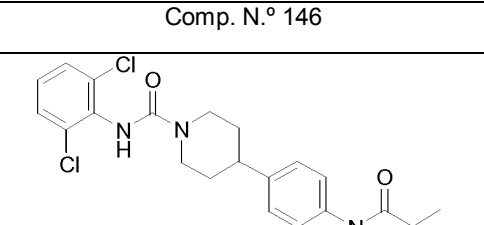
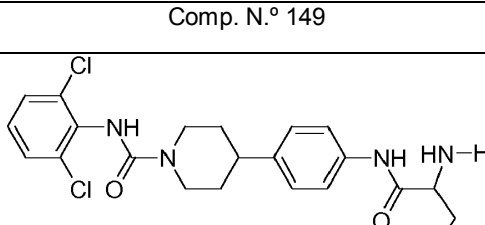
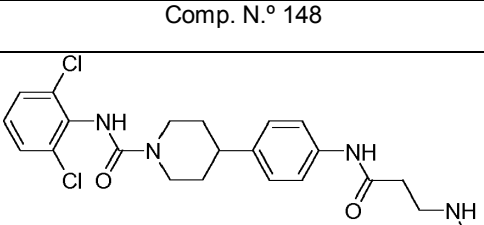
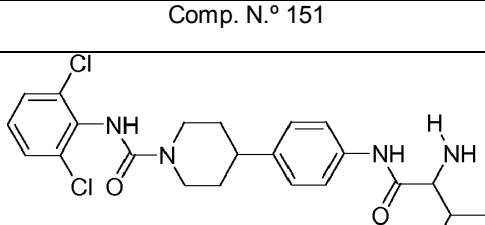
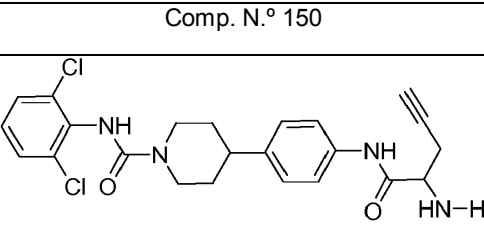
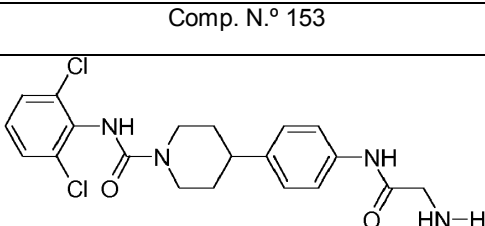
	
Comp. N.° 86	Comp. N.° 89
	
Comp. N.° 88	Comp. N.° 91
	
Comp. N.° 90	Comp. N.° 93
	
Comp. N.° 92	Comp. N.° 95
	
Comp. N.° 94	Comp. N.° 97
	
Comp. N.° 96	Comp. N.° 99

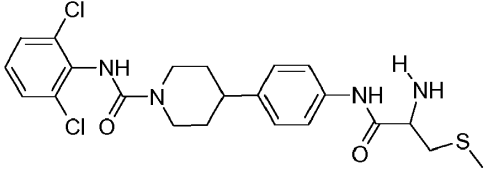
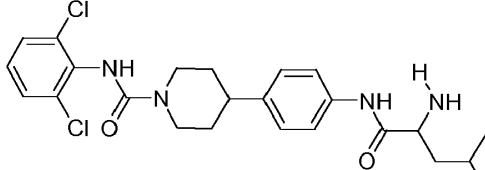
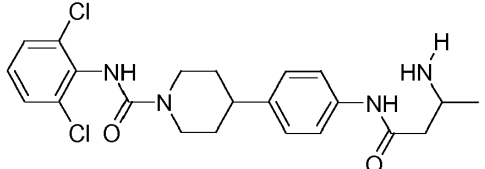
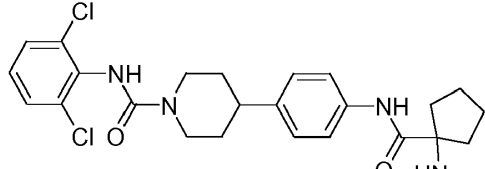
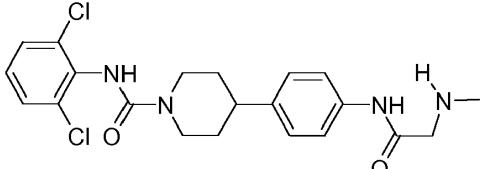
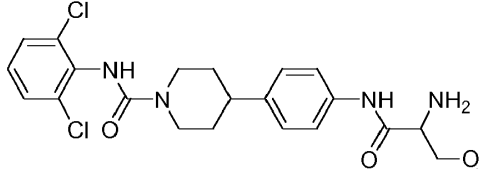
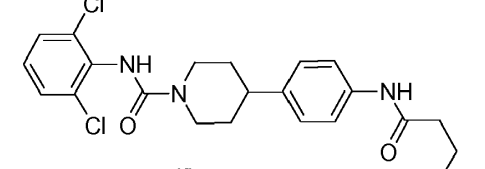
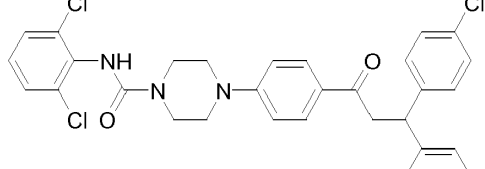
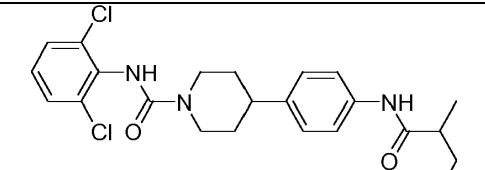
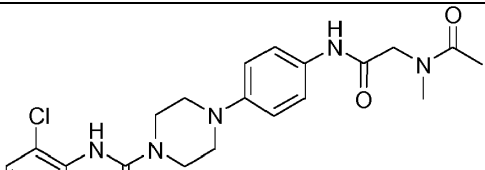
	
Comp. N.° 98	Comp. N.° 101
	
Comp. N.° 100	Comp. N.° 103
	
Comp. N.° 102	Comp. N.° 105
	
Comp. N.° 104	Comp. N.° 107
	
Comp. N.° 106	Comp. N.° 109
	
Comp. N.° 108	Comp. N.° 111

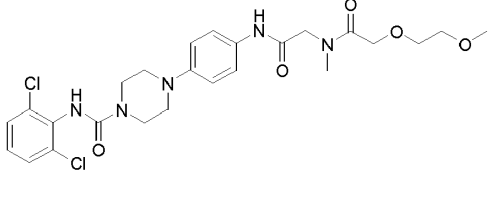
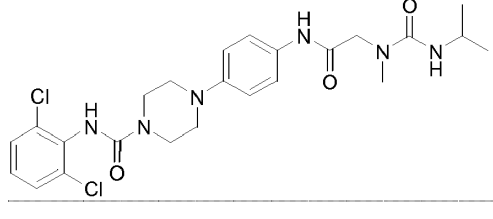
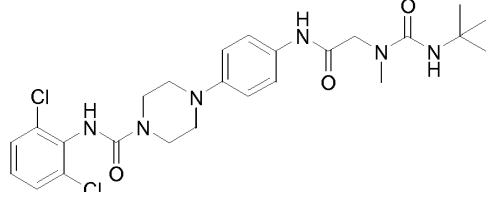
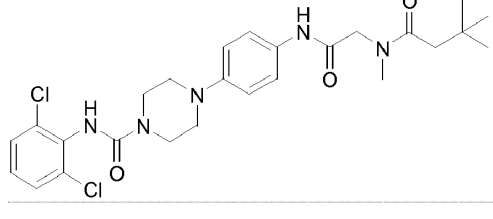
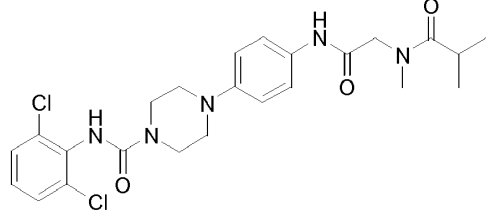
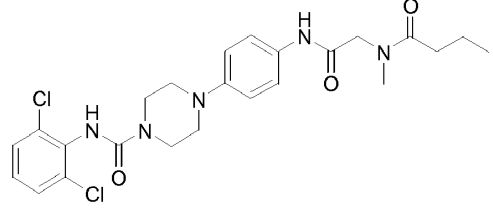
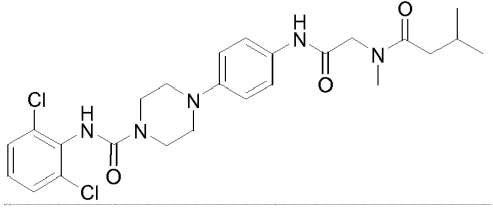
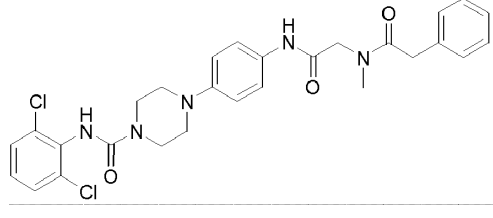
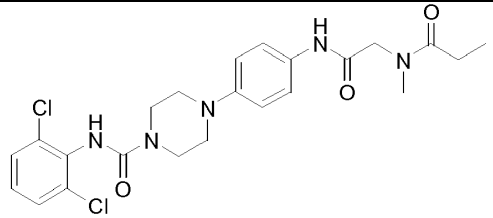
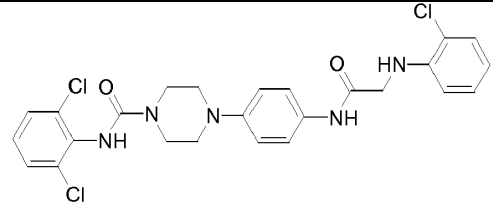
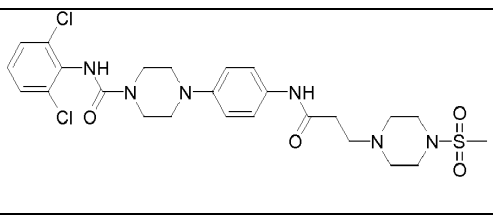
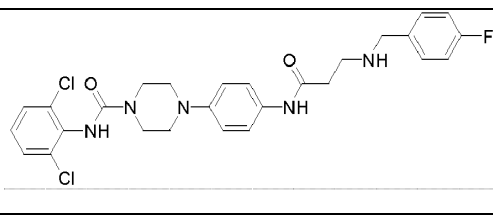
	
Comp. N.° 110	Comp. N.° 113
	
Comp. N.° 112	Comp. N.° 115
	
Comp. N.° 114	Comp. N.° 117
	
Comp. N.° 116	Comp. N.° 119
	
Comp. N.° 118	Comp. N.° 121

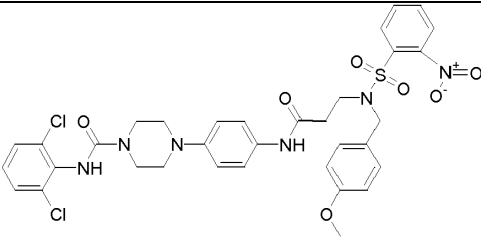
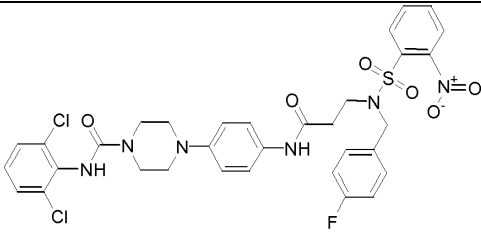
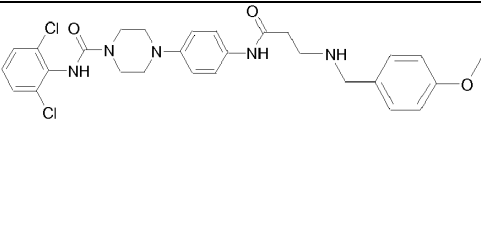
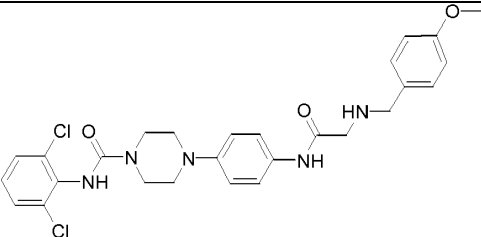
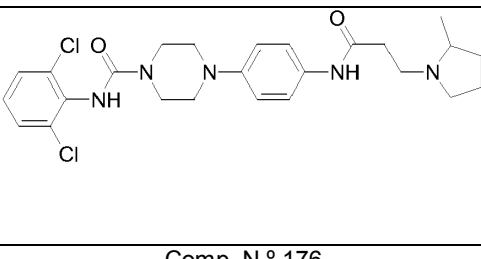
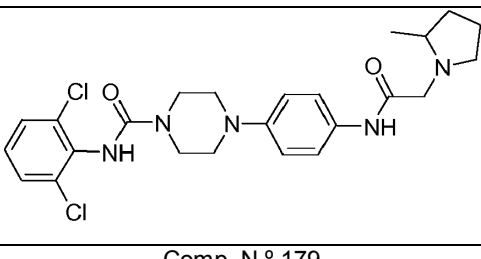
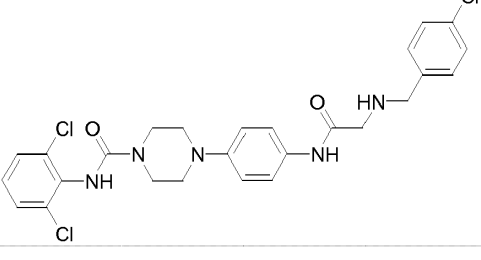
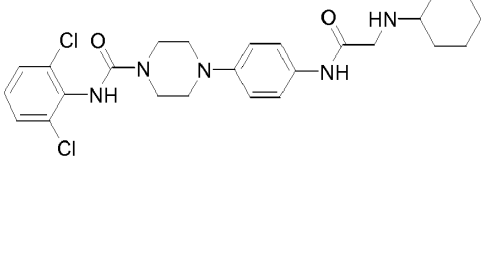
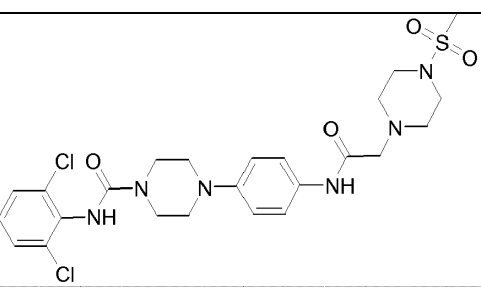
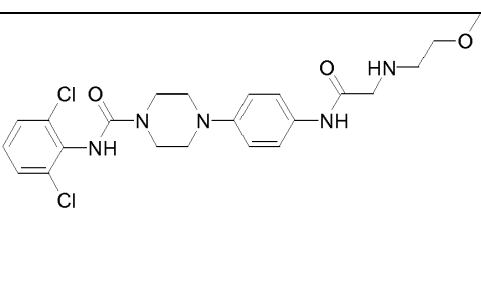
	
Comp. N.° 120	Comp. N.° 20
	
Comp. N.° 122	Comp. N.° 124
	
Comp. N.° 123	Comp. N.° 126
	
Comp. N.° 125	Comp. N.° 128
	
Comp. N.° 127	Comp. N.° 130
	
Comp. N.° 129	Comp. N.° 132

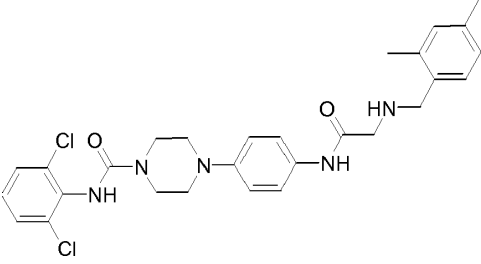
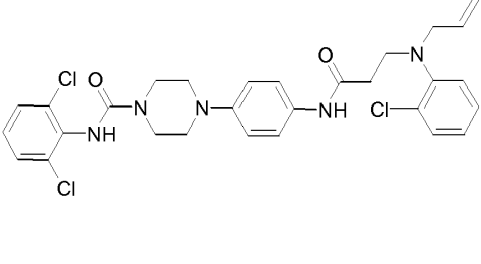
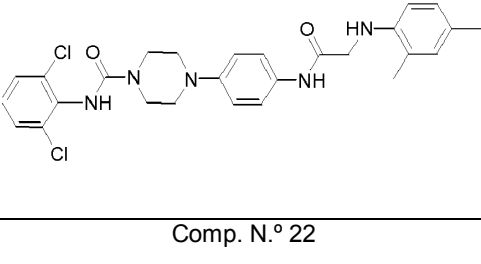
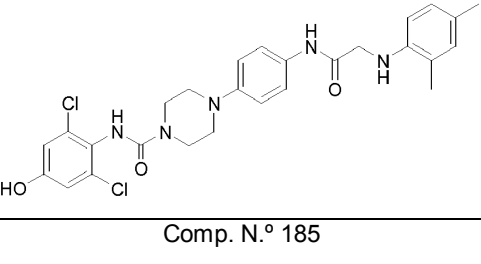
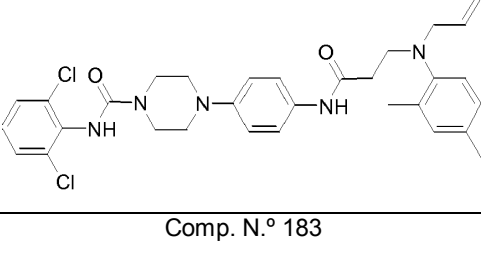
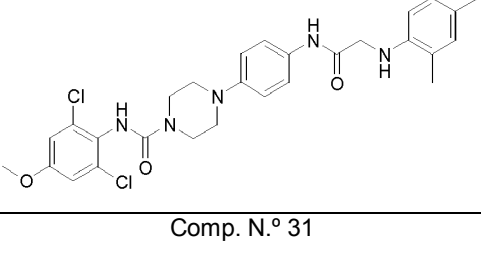
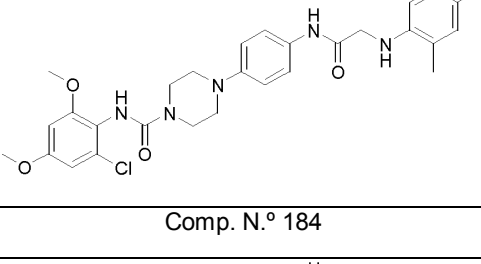
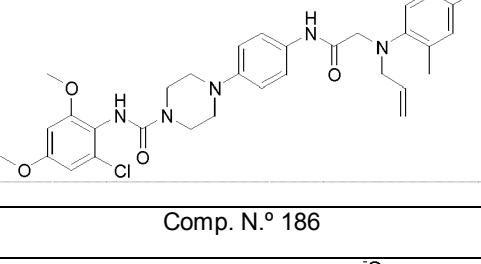
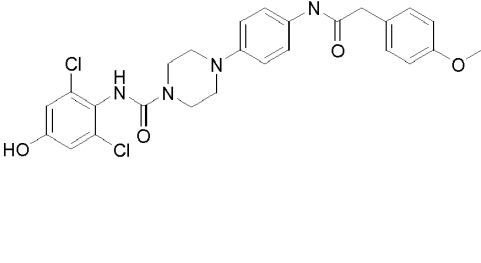
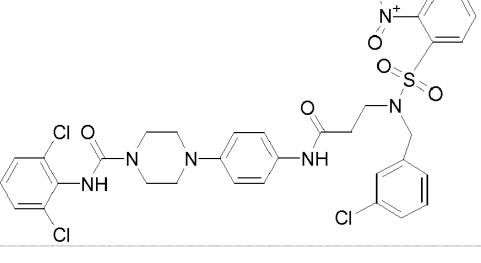
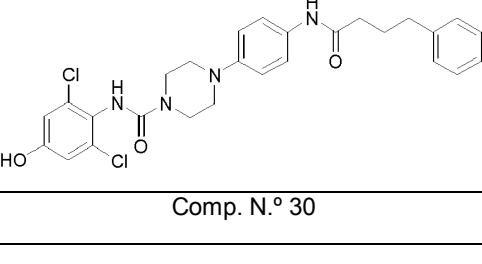
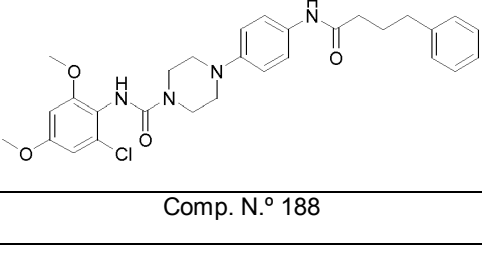
Comp. N.º 131	Comp. N.º 134
Comp. N.º 133	Comp. N.º 136
Comp. N.º 135	Comp. N.º 138
Comp. N.º 137	Comp. N.º 140
Comp. N.º 139	Comp. N.º 142
Comp. N.º 141	Comp. N.º 144

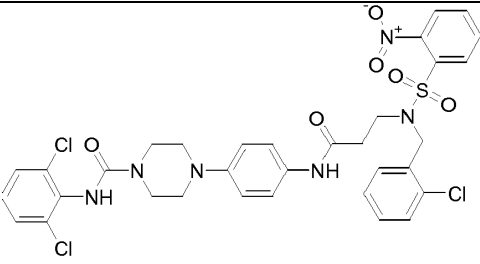
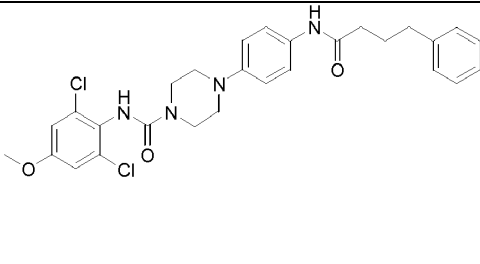
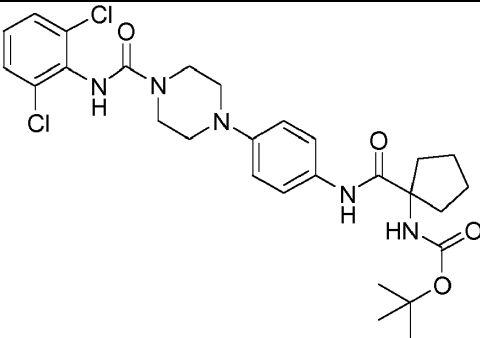
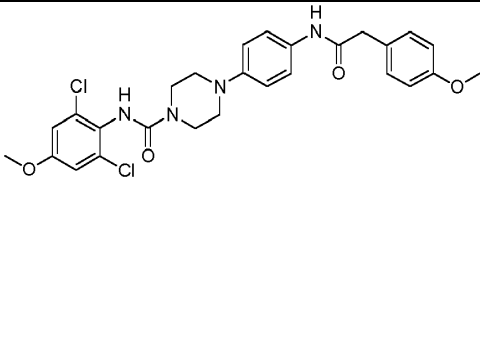
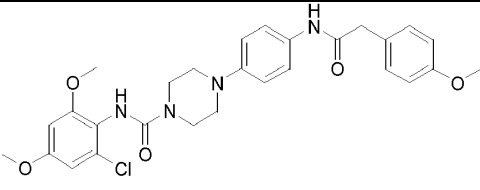
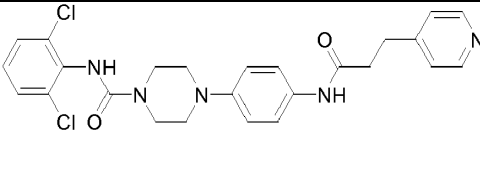
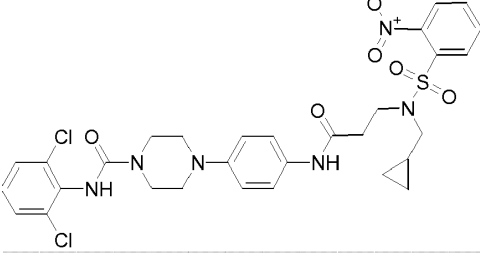
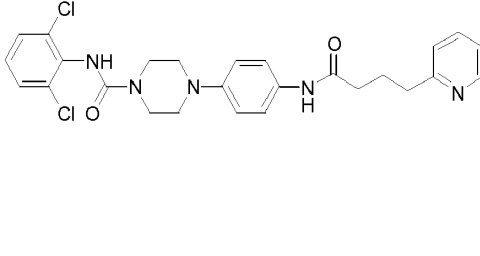
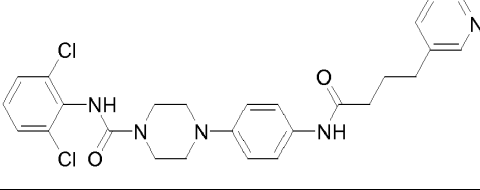
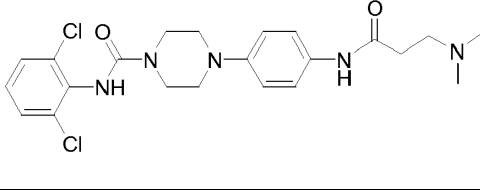
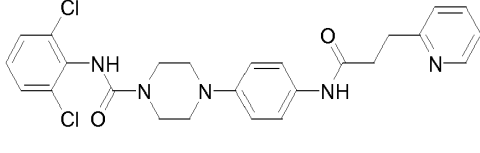
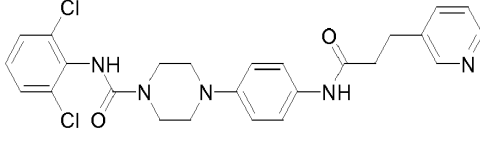
 <p>Comp. N.° 143</p>	 <p>Comp. N.° 1</p>
 <p>Comp. N.° 145</p>	 <p>.trifluoroacetato</p> <p>Comp. N.° 147</p>
 <p>.trifluoroacetato</p> <p>Comp. N.° 146</p>	 <p>.trifluoroacetato</p> <p>Comp. N.° 149</p>
 <p>.trifluoroacetato</p> <p>Comp. N.° 148</p>	 <p>.trifluoroacetato</p> <p>Comp. N.° 151</p>
 <p>.trifluoroacetato</p> <p>Comp. N.° 150</p>	 <p>.trifluoroacetato</p> <p>Comp. N.° 153</p>
 <p>.trifluoroacetato</p>	 <p>.trifluoroacetato</p>

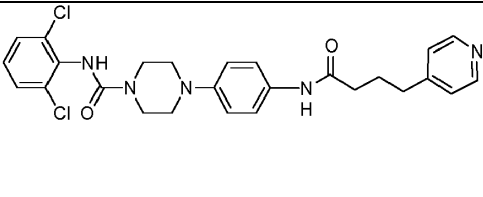
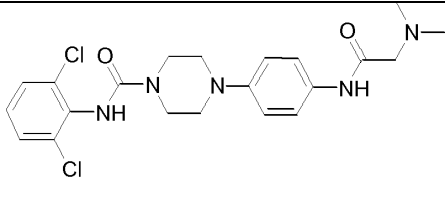
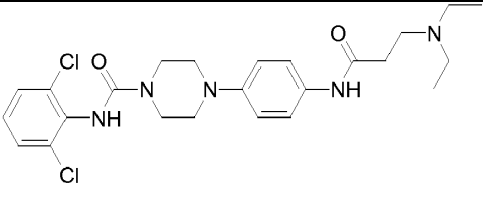
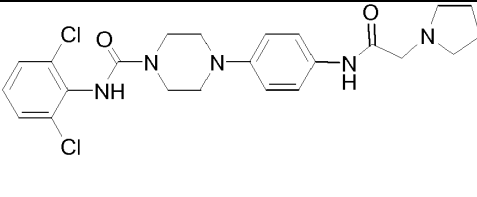
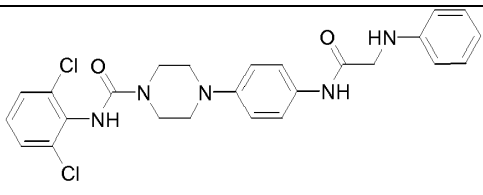
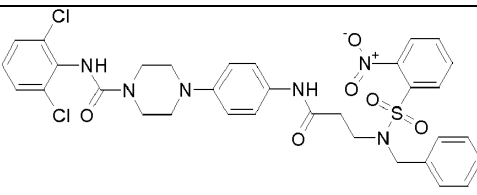
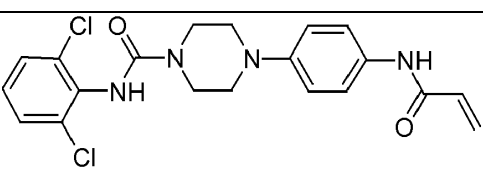
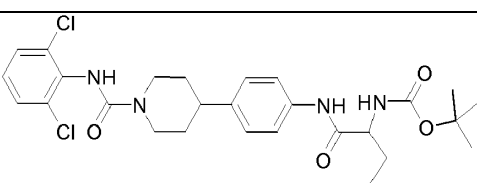
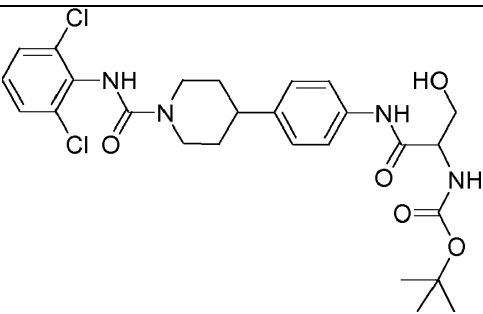
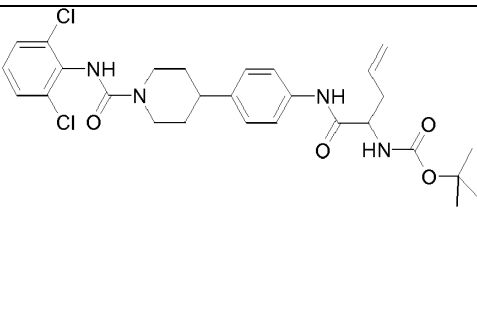
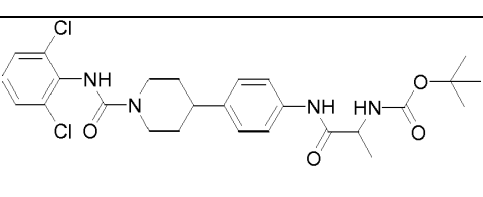
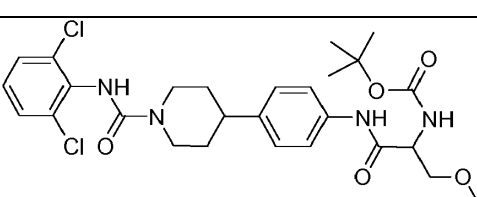
<p>Comp. N.° 152</p>  <p>.trifluoroacetato</p>	<p>Comp. N.° 155</p>  <p>.trifluoroacetato</p>
<p>Comp. N.° 154</p>  <p>.trifluoroacetato</p>	<p>Comp. N.° 157</p>  <p>.trifluoroacetato</p>
<p>Comp. N.° 156</p>  <p>.trifluoroacetato</p>	<p>Comp. N.° 159</p>  <p>.trifluoroacetato</p>
<p>Comp. N.° 158</p>  <p>.trifluoroacetato</p>	<p>Comp. N.° 161</p> 
<p>Comp. N.° 160</p>  <p>.trifluoroacetato</p>	<p>Comp. N.° 162</p> 
<p>Comp. N.° 23</p>	<p>Comp. N.° 164</p>

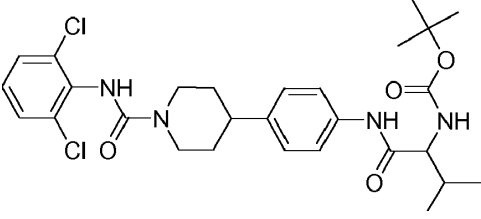
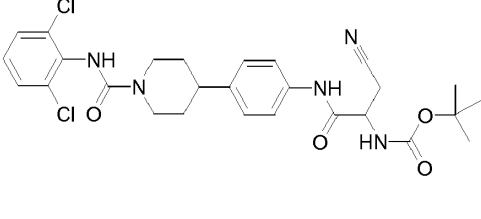
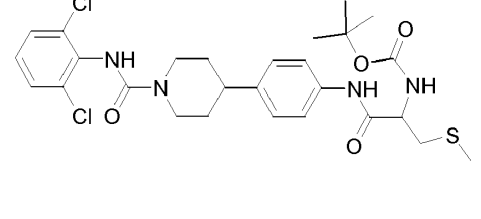
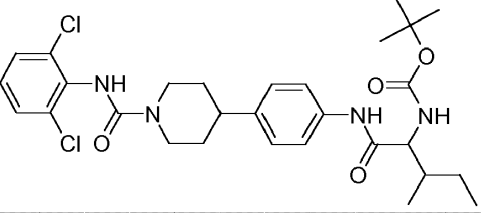
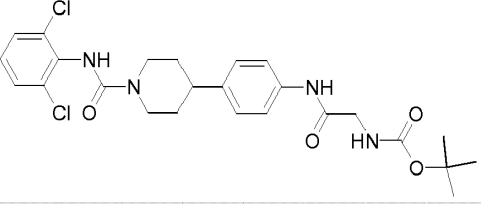
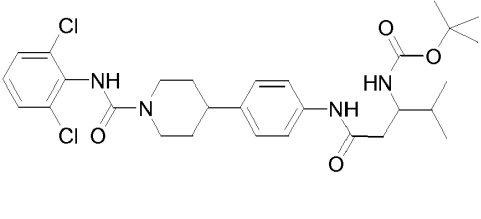
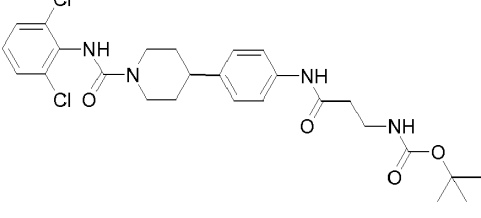
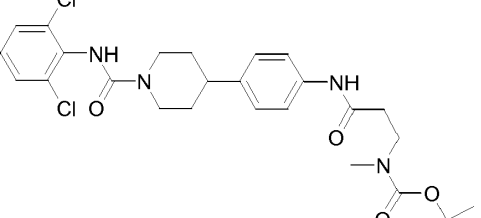
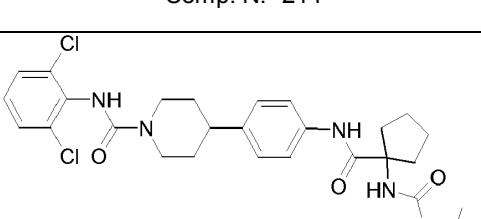
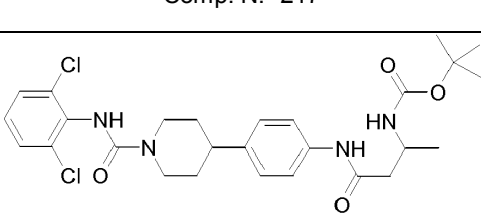
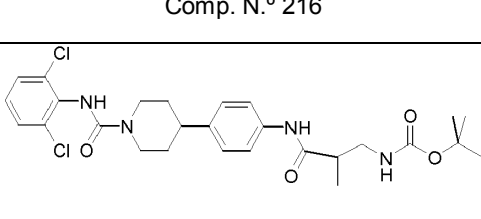
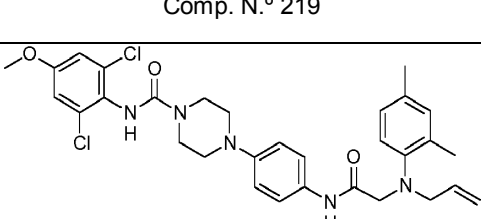
	
Comp. N.° 163	Comp. N.° 14
	
Comp. N.° 165	Comp. N.° 167
	
Comp. N.° 166	Comp. N.° 169
	
Comp. N.° 168	Comp. N.° 171
	
Comp. N.° 170	Comp. N.° 4
	
Comp. N.° 172	Comp. N.° 174

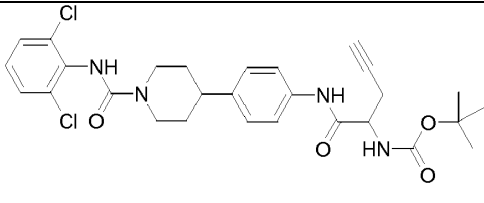
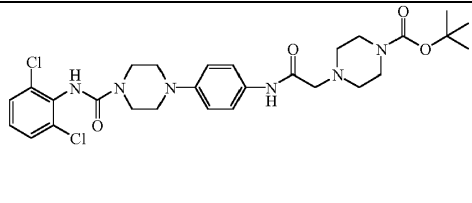
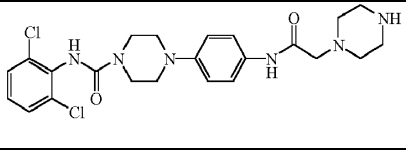
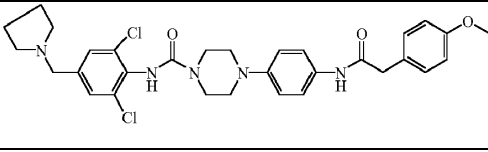
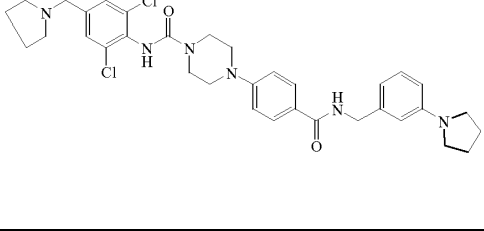
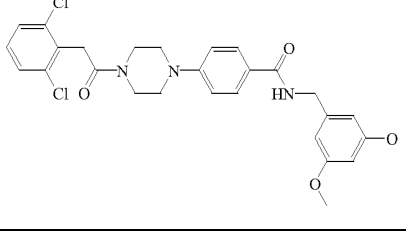
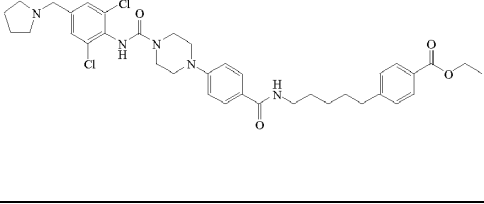
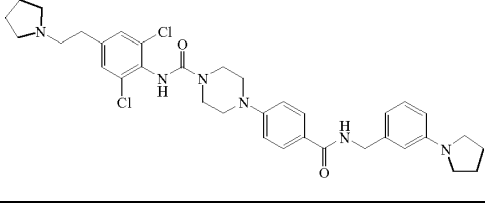
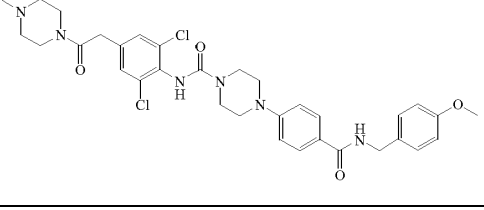
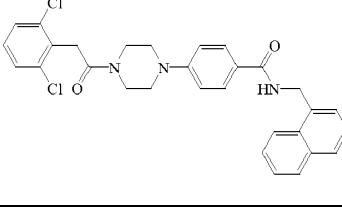
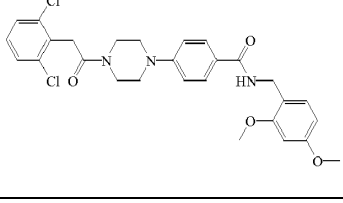
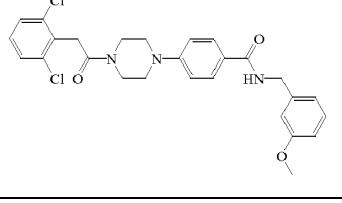
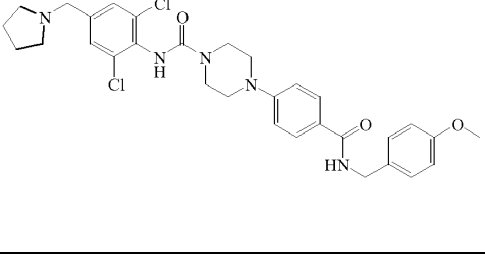
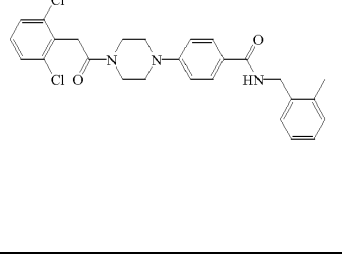
	
Comp. N.° 173	Comp. N.° 175
	
Comp. N.° 32	Comp. N.° 177
	
Comp. N.° 176	Comp. N.° 179
	
Comp. N.° 178	Comp. N.° 180
	
Comp. N.° 26	Comp. N.° 182

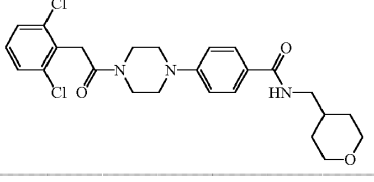
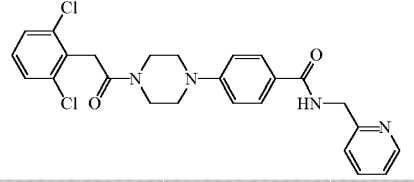
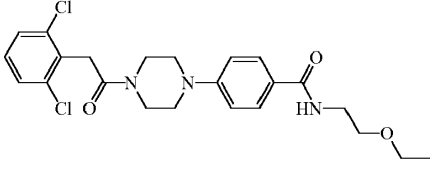
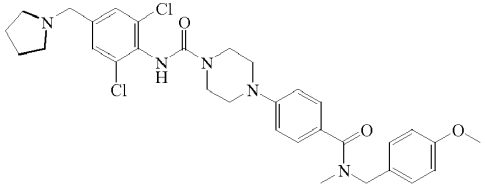
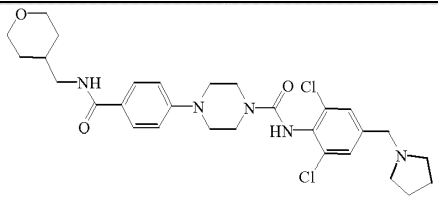
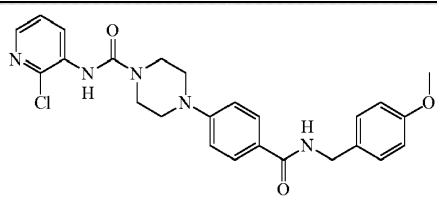
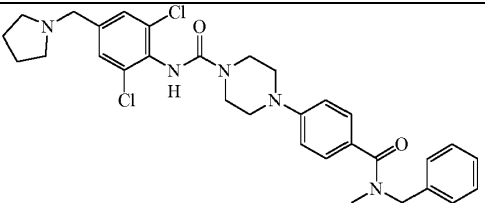
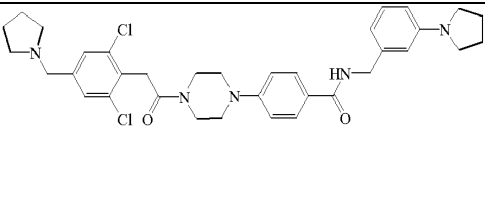
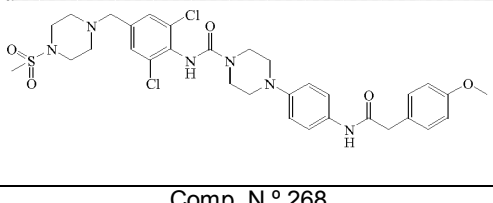
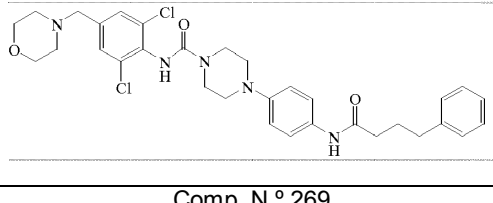
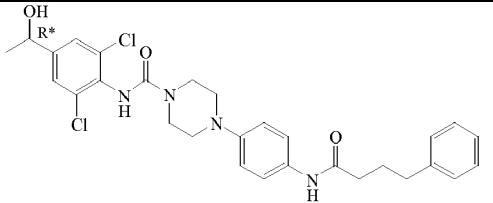
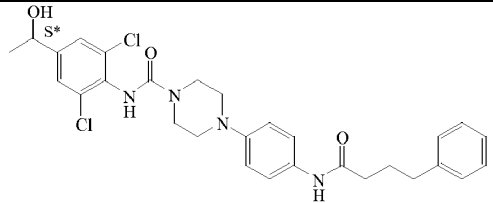
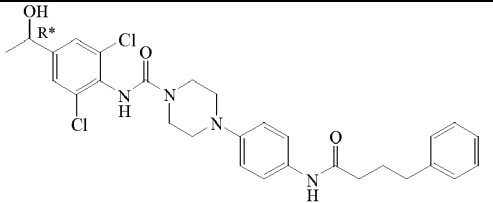
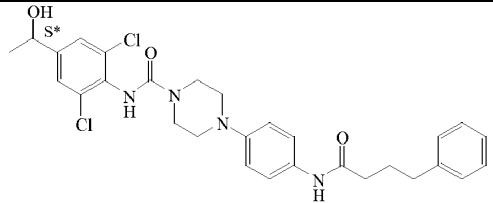
	
Comp. N.° 181	Comp. N.° 7
	
Comp. N.° 22	Comp. N.° 185
	
Comp. N.° 183	Comp. N.° 31
	
Comp. N.° 184	Comp. N.° 186
	
Comp. N.° 16	Comp. N.° 187
	
Comp. N.° 30	Comp. N.° 188

	
Comp. N.º 6	Comp. N.º 190
	
Comp. N.º 5	Comp. N.º 15
	
Comp. N.º 191	Comp. N.º 193
	
Comp. N.º 192	Comp. N.º 195
	
Comp. N.º 194	Comp. N.º 196
	
Comp. N.º 9	Comp. N.º 198

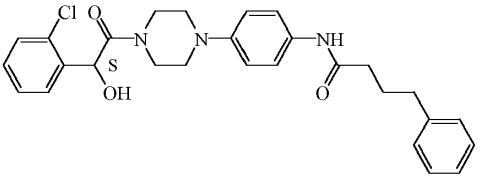
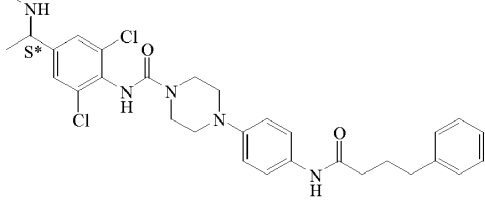
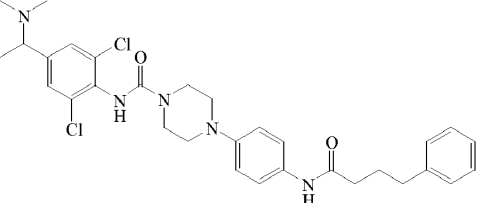
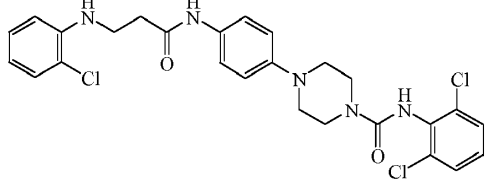
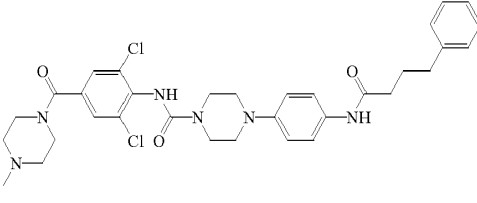
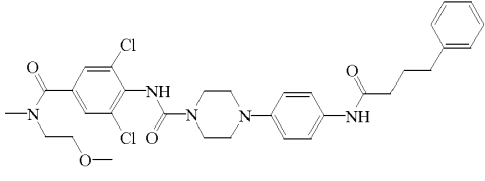
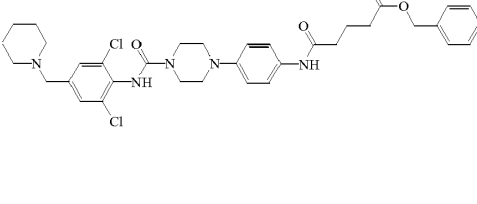
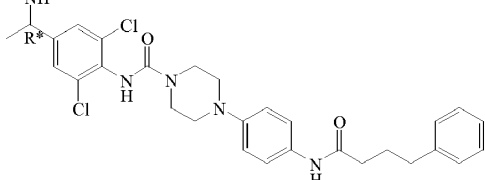
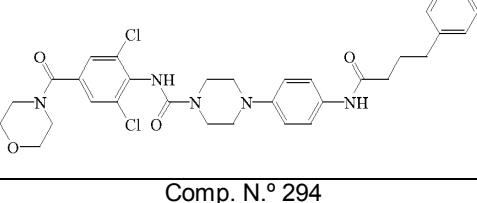
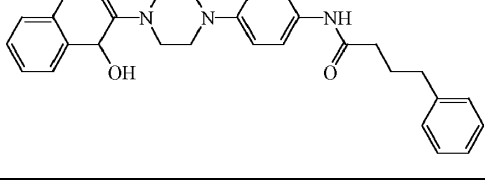
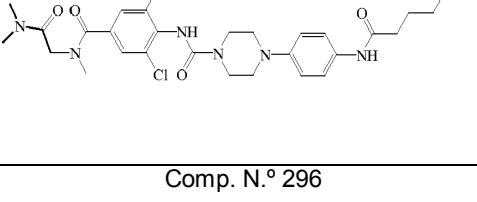
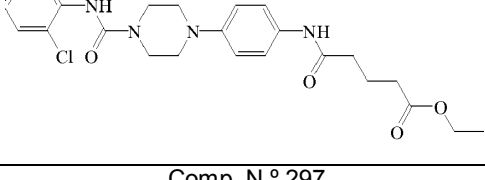
	
Comp. N.° 197	Comp. N.° 200
	
Comp. N.° 199	Comp. N.° 201
	
Comp. N.° 21	Comp. N.° 203
	
Comp. N.° 202	Comp. N.° 205
	
Comp. N.° 204	Comp. N.° 207
	
Comp. N.° 206	Comp. N.° 209

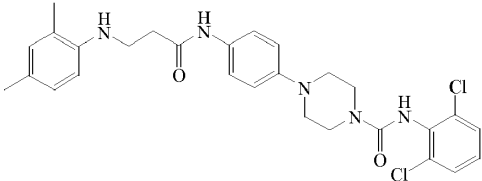
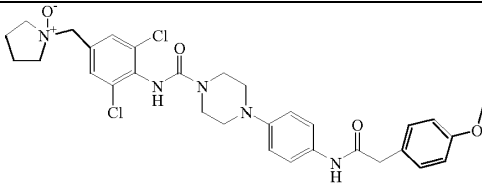
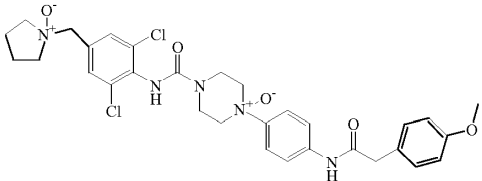
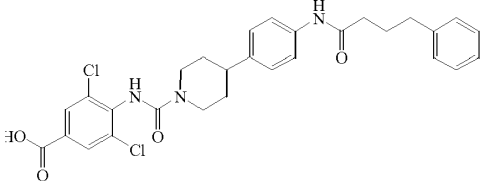
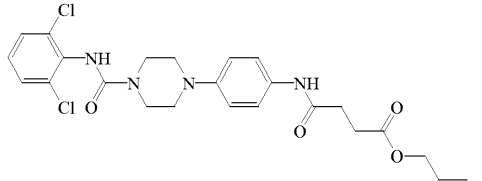
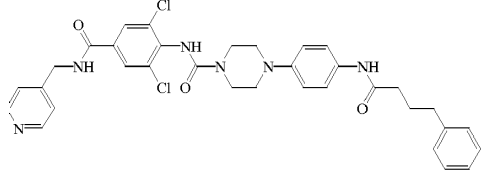
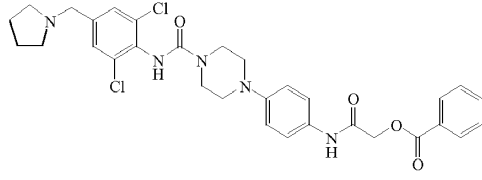
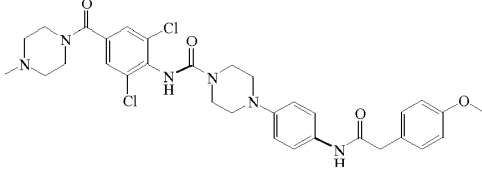
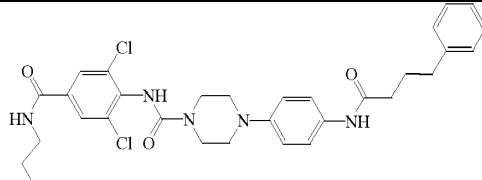
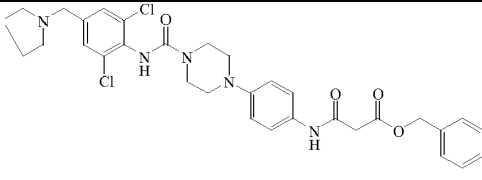
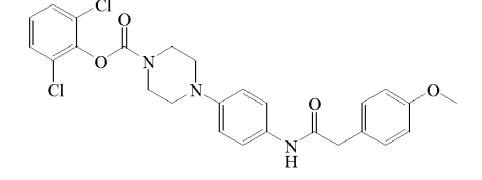
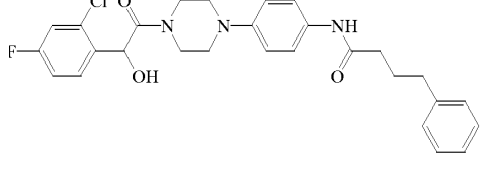
	
Comp. N.° 208	Comp. N.° 211
	
Comp. N.° 210	Comp. N.° 213
	
Comp. N.° 212	Comp. N.° 215
	
Comp. N.° 214	Comp. N.° 217
	
Comp. N.° 216	Comp. N.° 219
	
Comp. N.° 218	Comp. N.° 221

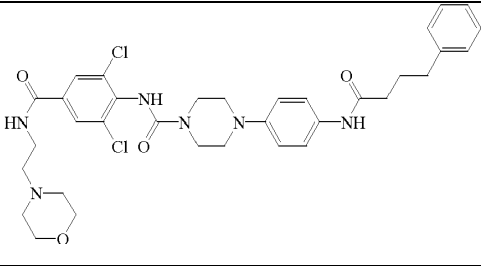
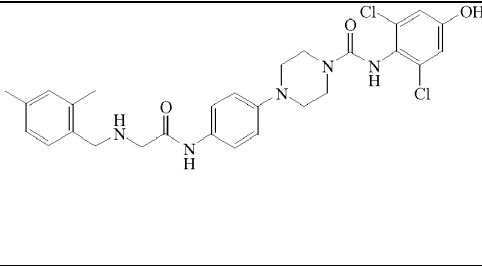
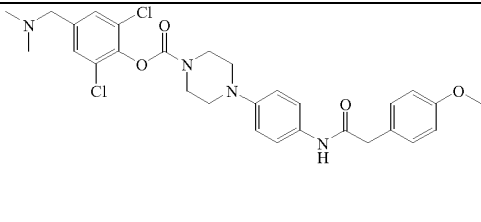
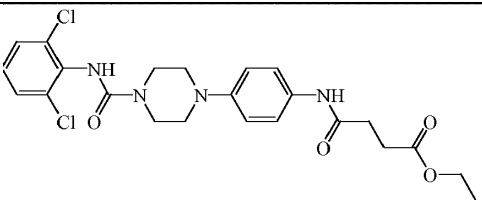
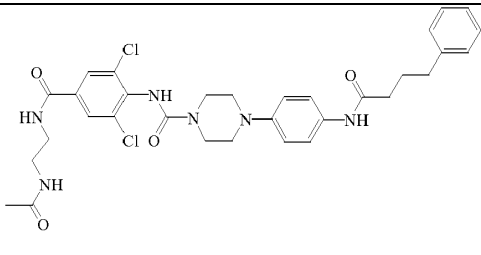
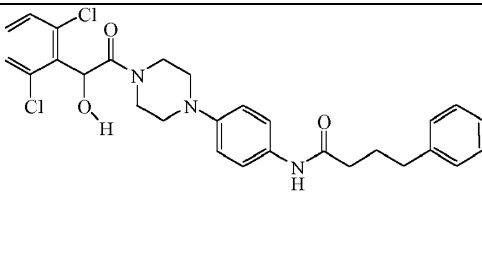
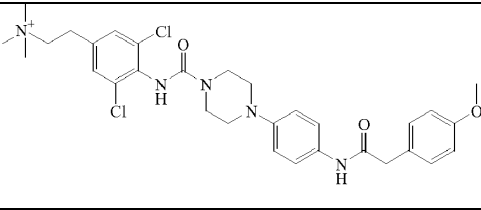
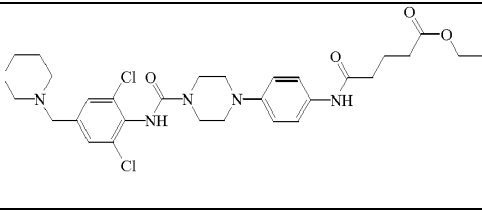
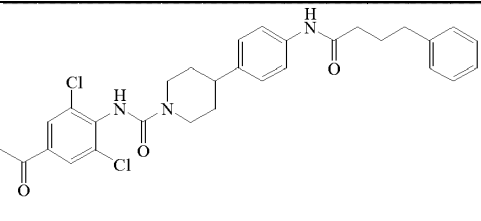
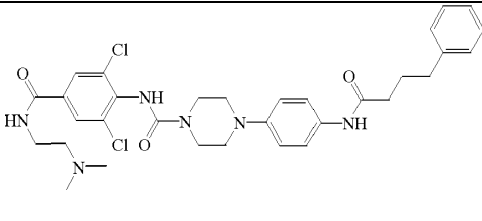
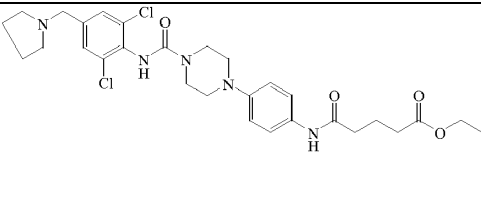
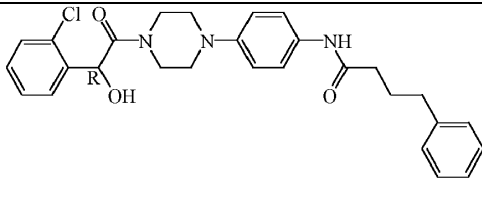
	
Comp. N.° 220	Comp. N.° 222
	
Comp. N.° 25	Comp. N.° 223
	
Comp. N.° 224	Comp. N.° 225
	
Comp. N.° 226	Comp. N.° 227
	
Comp. N.° 228	Comp. N.° 229
	
Comp. N.° 230	Comp. N.° 231
	

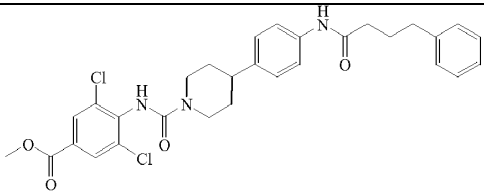
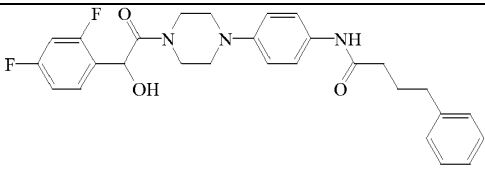
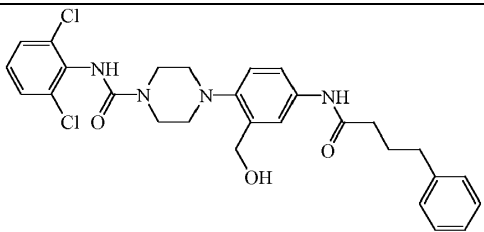
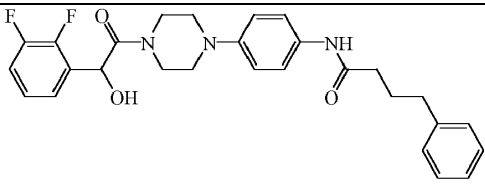
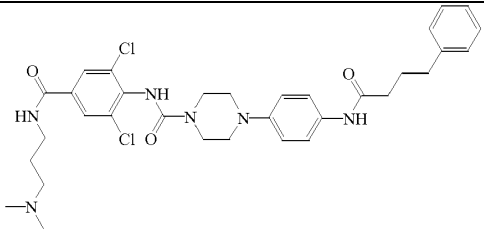
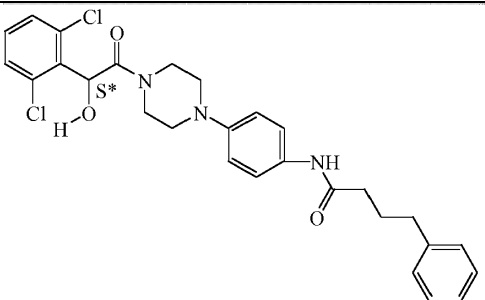
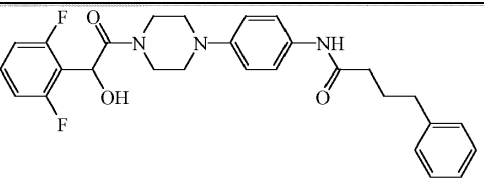
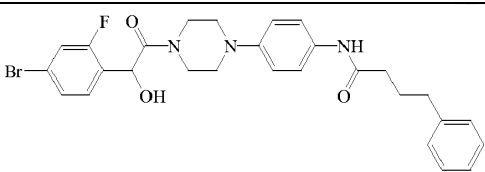
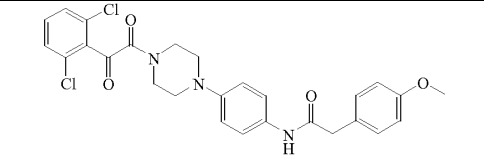
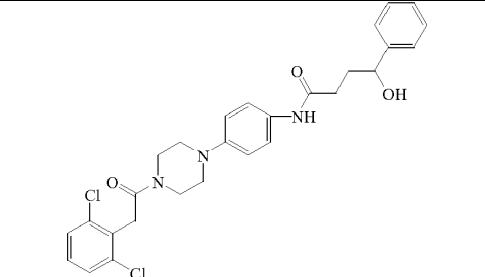
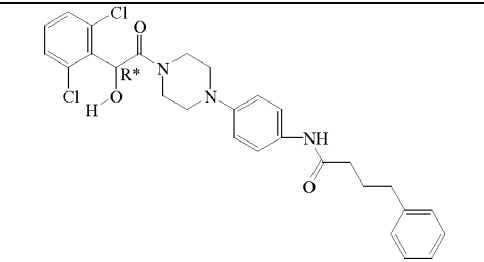
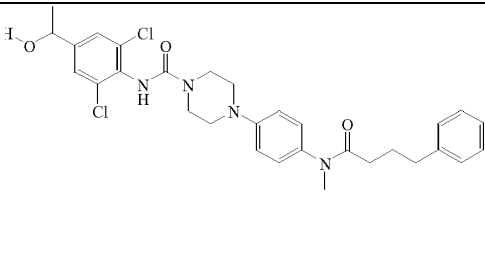
<p style="text-align: center;">Comp. N.° 258</p> 	<p style="text-align: center;">Comp. N.° 259</p> 
<p style="text-align: center;">Comp. N.° 260</p> 	<p style="text-align: center;">Comp. N.° 261</p> 
<p style="text-align: center;">Comp. N.° 262</p> 	<p style="text-align: center;">Comp. N.° 263</p> 
<p style="text-align: center;">Comp. N.° 264</p> 	<p style="text-align: center;">Comp. N.° 265</p> 
<p style="text-align: center;">Comp. N.° 266</p> 	<p style="text-align: center;">Comp. N.° 267</p> 
<p style="text-align: center;">Comp. N.° 268</p> 	<p style="text-align: center;">Comp. N.° 269</p> 
<p style="text-align: center;">Comp. N.° 270</p> 	<p style="text-align: center;">Comp. N.° 271</p> 

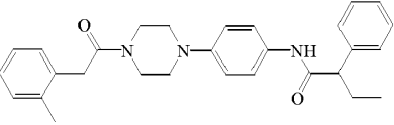
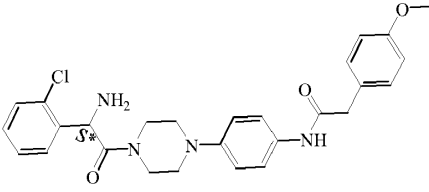
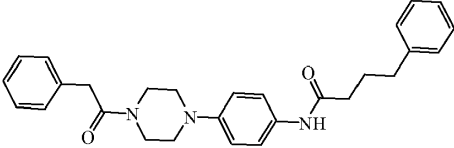
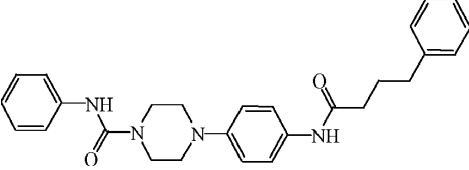
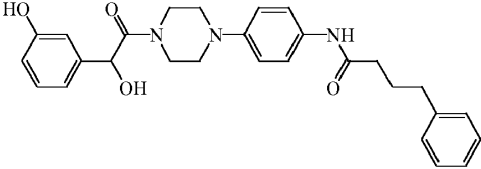
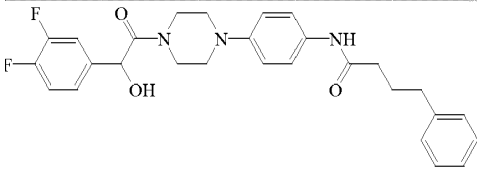
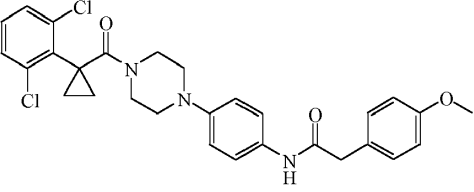
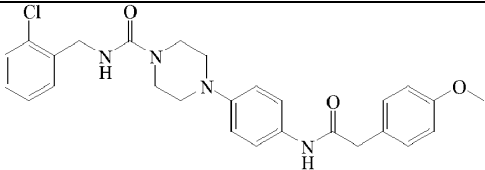
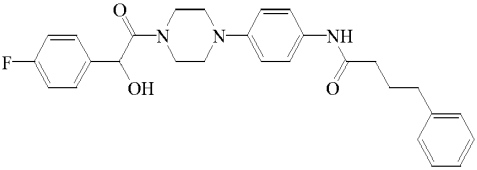
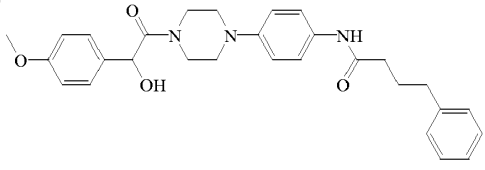
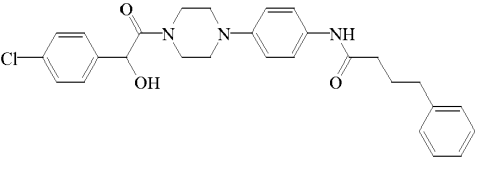
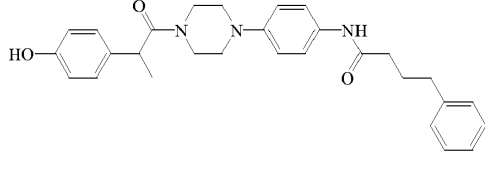
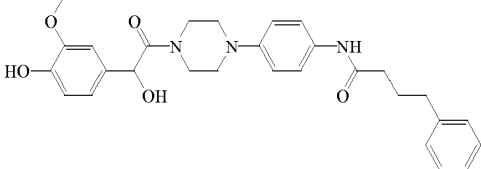
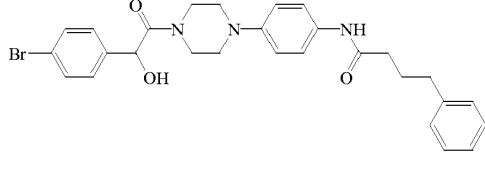
Comp. N.° 272	Comp. N.° 273
Comp. N.° 274	Comp. N.° 275
Comp. N.° 276	Comp. N.° 277
Comp. N.° 278	Comp. N.° 279
Comp. N.° 280	Comp. N.° 281
Comp. N.° 282	Comp. N.° 283
Comp. N.° 284	Comp. N.° 285

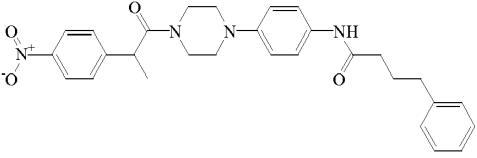
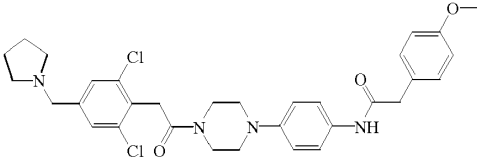
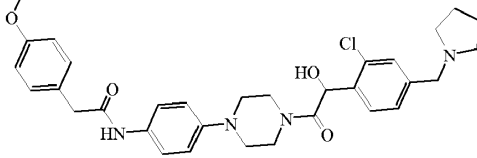
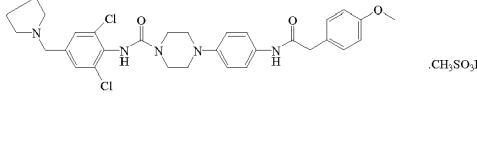
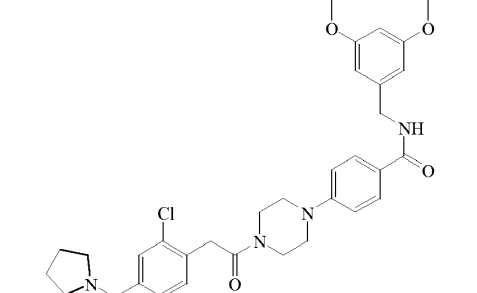
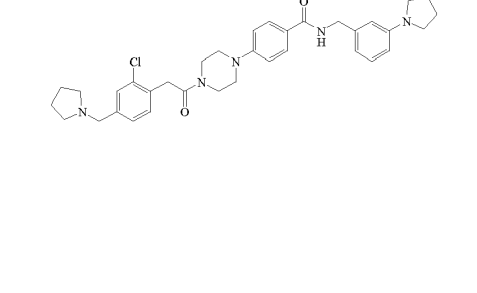
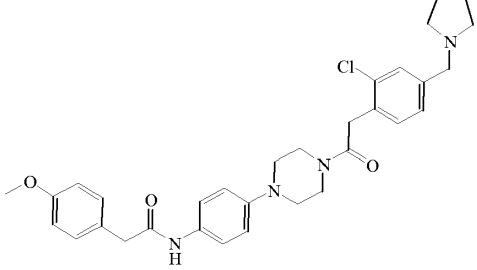
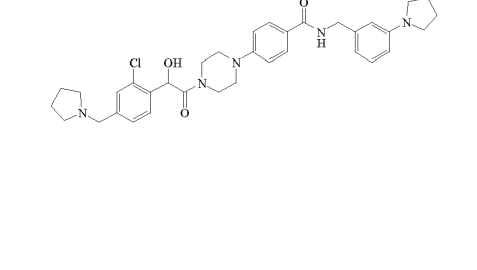
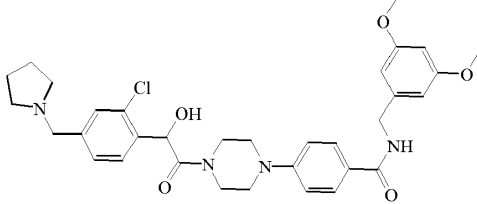
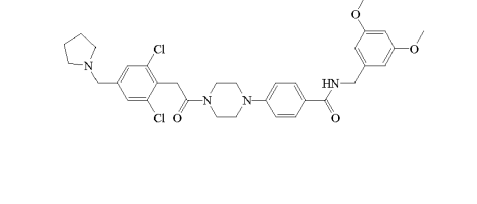
Comp. N.° 284	Comp. N.° 285
	
Comp. N.° 286	Comp. N.° 287
	
Comp. N.° 288	Comp. N.° 289
	
Comp. N.° 290	Comp. N.° 291
	
Comp. N.° 292	Comp. N.° 293
	
Comp. N.° 294	Comp. N.° 295
	
Comp. N.° 296	Comp. N.° 297

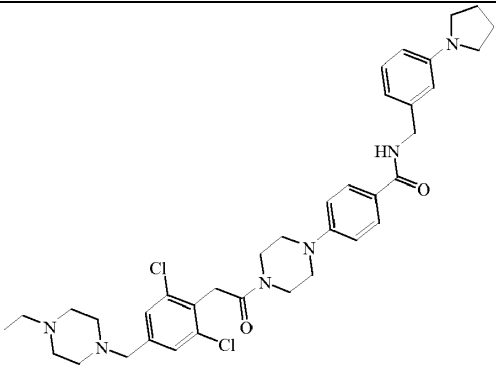
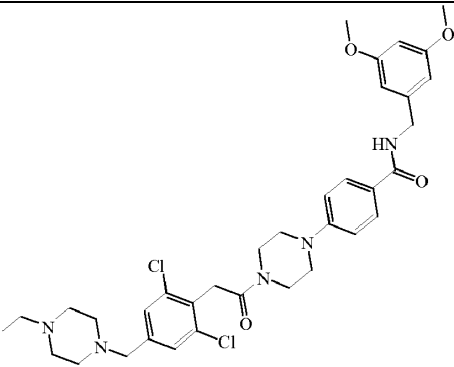
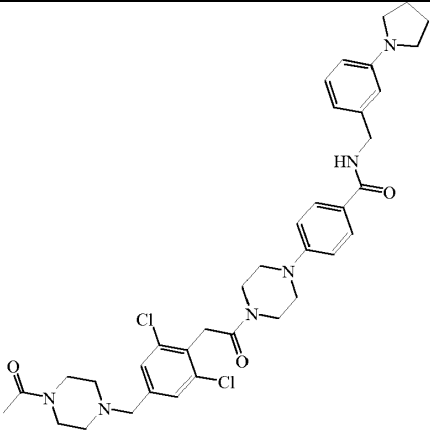
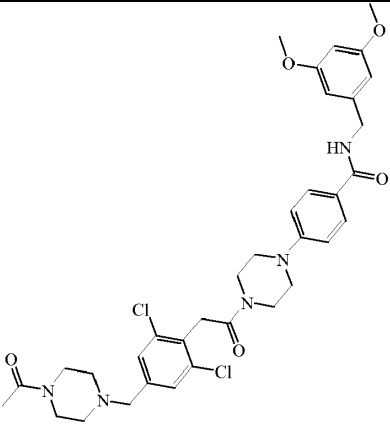
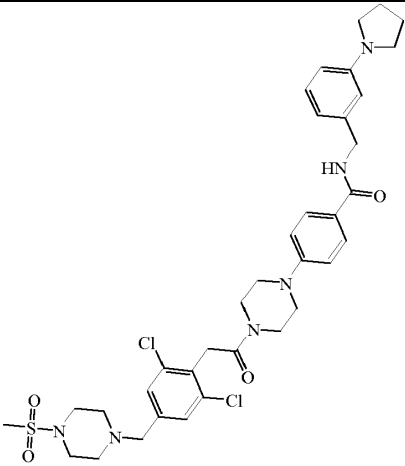
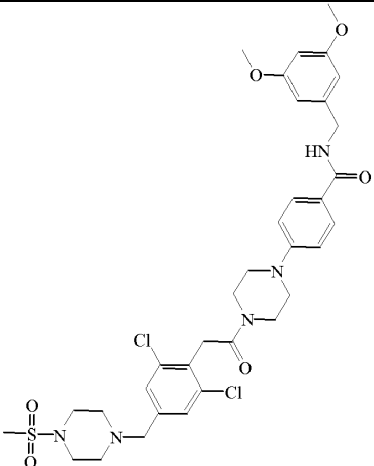
	
Comp. N.° 298	Comp. N.° 299
	
Comp. N.° 300	Comp. N.° 301
	
Comp. N.° 302	Comp. N.° 303
	
Comp. N.° 304	Comp. N.° 305
	
Comp. N.° 306	Comp. N.° 307
	
Comp. N.° 308	Comp. N.° 309

	
Comp. N.º 310	Comp. N.º 311
	
Comp. N.º 312	Comp. N.º 313
	
Comp. N.º 314	Comp. N.º 315
	
Comp. N.º 317	Comp. N.º 318
	
Comp. N.º 319	Comp. N.º 321
	
Comp. N.º 322	Comp. N.º 323

	
<p>Comp. N.° 324</p>	<p>Comp. N.° 325</p>
	
<p>Comp. N.° 326</p>	<p>Comp. N.° 327</p>
	
<p>Comp. N.° 328</p>	<p>Comp. N.° 329</p>
	
<p>Comp. N.° 330</p>	<p>Comp. N.° 331</p>
	
<p>Comp. N.° 332</p>	<p>Comp. N.° 333</p>
	

Comp. N.° 334	Comp. N.° 335
	
Comp. N.° 336	Comp. N.° 337
	
Comp. N.° 338	Comp. N.° 339
	
Comp. N.° 340	Comp. N.° 341
	
Comp. N.° 342	Comp. N.° 343
	
Comp. N.° 344	Comp. N.° 345
	
Comp. N.° 346	Comp. N.° 347
	
Comp. N.° 348	Comp. N.° 349

	
Comp. N.° 350	Comp. N.° 351
	
Comp. N.° 352	Comp. N.° 223a
	
Comp. N.° 353	Comp. N.° 354
	
Comp. N.° 355	Comp. N.° 356
	
Comp. N.° 357	Comp. N.° 358

	
Comp. N.º 359	Comp. N.º 360
	
Comp. N.º 361	Comp. N.º 362
	
Comp. N.º 363	Comp. N.º 364
R*, S* = estereoquímica relativa	

Parte analítica

Datos analíticos para los compuestos del grupo Q (compuestos 147-152 de la Clase C y compuestos 353-364 de la Clase D):

5 CL-EM

Para la caracterización de (CL)EM de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

Se hicieron los análisis de CL-EM de varios compuestos en Surveyor MSQ™ (Thermo Finnigan, EE.UU.) que comprende un detector de matriz de fotodiodo (PDA; 190-800 nm) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más adelante. El flujo de la columna se fragmentó a un espectrómetro de EM. El detector de EM se configuró con APCI (ionización química a presión atmosférica, iones + o -). Los espectros de masas se adquirieron por barrido de 45 a 1000 (de unidad de masa atómica) en 0,3 segundos. Condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga de corona de 10 µA y un voltaje del cono de 30 V. La temperatura de la sonda de APCI fue 640 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Xcalibur™.

10 Procedimiento general B

La medición de HPLC se realizó usando un módulo Agilent 1100 que comprendía una bomba, un detector de matriz de diodos (DAD) (longitud de onda usada 220 nm), un calentador de columna y una columna como se especifica en los métodos respectivos más adelante. El flujo de la columna se fragmentó a un Agilent MSD Series G1946C y G1956A. El detector de EM se configuró con API-ES (ionización química a presión atmosférica). Los espectros de masas se adquirieron por barrido de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar fue 2500 V para el modo de ionización positiva y 3000 V para el modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C a un flujo de 10 l/min.

Método 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Waters XTerra MS C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) con un caudal de 1,0 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: 0,1 % de disolución acuosa de ácido fórmico; fase móvil B: CH₃CN). Primero, se mantuvo 100 % de A durante 0,1 minutos (min). Entonces se aplicó un gradiente a 5 % de A y 95 % de B en 3 min y se mantuvo durante 0,8 min. El volumen de inyección fue 1 µl. La columna estuvo a temperatura ambiente.

Método 2

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: CH₃CN con 0,05 % de TFA). Primero, se mantuvo 90 % de A y 10 % de B durante 0,8 min. Entonces se aplicó un gradiente a 20 % de A y 80 % de B en 3,7 min y se mantuvo durante 3 min. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la estufa fue 50 °C. (Polaridad de EM: positiva)

30 Método 3

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Ultimate XB-C18, 50 x 2,1 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: 10 mmol/l de NH₄HCO₃; fase móvil D: CH₃CN). Primero, se mantuvo 90 % de C y 10 % de D durante 0,8 min. Entonces se aplicó un gradiente a 20 % de C y 80 % de D en 3,7 min y se mantuvo durante 3 min. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la estufa fue 50 °C. (Polaridad de EM: positiva)

Método 4

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Ultimate XB-C18, 50 x 2,1 mm 5 µm con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: 10 mmol/l de NH₄HCO₃; fase móvil D: CH₃CN). Primero, se mantuvo 100 % de C durante 1 min. Entonces se aplicó un gradiente a 40 % de C y 60 % de D en 4 min y se mantuvo durante 2,5 min. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la estufa fue 50 °C. (Polaridad de EM: positiva)

Puntos de fusión

Para varios compuestos (147-150 de la Clase C; 358-364 de la Clase D), se determinaron los p.f. usando un aparato Gallenkamp de Sanyo Gallenkamp.

45 Para varios compuestos (151-152 de la Clase C; 353-357 de la Clase D), se determinaron los p.f. con un aparato de punto de fusión WRS-2A que se compró de Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. Los puntos de fusión se midieron con una tasa de calentamiento lineal de 0,2-5,0 °C/min. Los valores informados son intervalos de fusión. La temperatura máxima fue 300 °C.

Tabla Y: Datos analíticos de (CL)EM y p.f. - R_t significa tiempo de retención (en minutos); $[MH]^+$ significa la masa protonada del compuesto (base libre); Método se refiere al método usado para (CL)EM; 'desc.' significa descomposición.

Comp. N.º	R_t	$[MH]^+$	Método	p.f. (°C)
147 - Clase C	1,62	620	1	262-263
148 - Clase C	1,60	663	1	180-182
149 - Clase C	1,63	677	1	250-252
150 - Clase C	1,68	713	1	240-242
151 - Clase C	3,41	586	2	224,1-225,4
152 - Clase C	4,84	602	3	138,7 - 140,9
353 - Clase D	3,49	591	2	126,6-128,1
354 - Clase D	3,23	600	2	206,3-209,4
355 - Clase D	3,42	561	2	153,3-155,2
356 - Clase D	3,10	616	2	134,4-137,0
357 - Clase D	5,65	607	4	desc. a 124,8
358 - Clase D	1,57	625	1	199-200
359 - Clase D	1,61	677	1	240-241
360 - Clase D	1,52	668	1	159-160
361 - Clase D	1,53	691	1	164-166
362 - Clase D	1,51	682	1	123-126
363 - Clase D	1,61	727	1	241-243
364 - Clase D	1,56	718	1	152-154

- 5 Los datos analíticos para los otros compuestos de Clase B, Clase C y Clase D se enumeran en los documentos WO2008/148840, WO2008/148849 y WO2008/148868.

Ejemplo farmacológico

Todos los valores de mpk (mg/kg/día) mencionados en las mediciones descritas a continuación se estimaron basándose en la ingesta promedio de alimentos y el peso corporal promedio.

- 10 A) Medición de la inhibición de la actividad de DGAT1 por los compuestos de la Clase B, Clase C y Clase D

Se cribó la actividad inhibitoria de compuestos de la Clase B, Clase C y Clase D sobre la actividad de DGAT1 en un ensayo de procedimiento de un solo pocillo usando DGAT1 que comprende preparaciones de membrana y sustrato de DGAT1 que comprende micelas y determinando el triacilglicerol radiactivo formado que se acerca mucho a una superficie de FlashPlate por radioluminiscencia.

- 15 Dicho ensayo se describe en todo detalle en el documento WO2006/067071.

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

ETAPA 1 DEL ENSAYO: Expresión de DGAT1

- 20 Se clonó DGAT1 humana (NM012079.2) en el vector pFastBac, que contiene inicio de traducción, una marca FLAG en el extremo N como se describe en la bibliografía y una secuencia de Kozak viral (AAX) que precede a ATG para mejorar la expresión en células de insecto. La expresión se hizo como se describe en la bibliografía (Cases, S.,

Smith, S.J., Zheng, Y., Myers H.M., Lear, S.R., Sande, E., Novak, S., Collins, C., Welch, C.B., Lusic, A.J., Erickson, S.K. y Farese, R.V. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 13018-13023) usando células SF9.

ETAPA 2 DEL ENSAYO: Preparación de membranas de DGAT1

- 5 Se recogieron células SF9 transfectadas 72 h por centrifugación (13000 rpm-15 min-4 °C) y se lisaron en 2x 500 ml de tampón de lisis (sacarosa 0,1 M, KCl 50 mM, KH₂PO₄ 40 mM, EDTA 30 mM a pH 7,2). Las células se homogeneizaron por disruptor de células. Después de la centrifugación 1380 rpm-15 min-4 °C (se desechó SN), el sedimento se resuspendió en 500 ml de tampón de lisis y se recogieron membranas celulares totales por ultracentrifugación a 34000 rpm (100.000 g) durante 60 min (4 °C). Las membranas recogidas se resuspendieron en tampón de lisis, se dividieron en alícuotas y se guardaron con 10 % de glicerol a -80°C hasta uso.

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

Materiales

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

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

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

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

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

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

Método

- 20 Añadir 1 ml de dioleoil-sn-glicerol (10 mg/ml) a 10 ml de L-α-fosfatidilcolina (1 mg/ml) y 10 ml de L-α-fosfatidil-L-serina (1 mg/ml) en un recipiente de vidrio grueso. Evaporar bajo nitrógeno y poner sobre hielo durante 15 min. Reconstituir en 10 ml de Tris/HCl (10 mM, pH 7,4) por sonicación sobre hielo. El proceso de sonicación incluye ciclos de sonicación de 10 segundos en el baño de sonicación, seguido de 10 segundos de enfriamiento sobre hielo y repetir este ciclo de sonicación hasta que se obtiene una disolución homogénea (dura aproximadamente 15 min).
- 25 Las micelas así obtenidas se almacenan a -20 °C hasta después de uso y contienen DAG a una concentración final de 1,61 mM.

ETAPA 4 DEL ENSAYO: Ensayo en FlashPlate™ de DGAT

Materiales

- a) Tampón de ensayo

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

- b) N-etilmaleimida, 5 M

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

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

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

- 35 16,6 μl de oleoil CoA 9,7 mM

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

3188,4 μl de Tris a pH 7,4, 10 mM

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

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

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

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

Método

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

10 En detalle, se añadieron 10 μl de mezcla de enzimas y 10 μl de mezcla de sustrato a 30 μl de tampón de ensayo, opcionalmente en presencia de 1 μl de DMSO (blanco y controles) o 1 μl del compuesto que iba a probarse. Esta m.r. se incubó durante 120 min a 37 °C y la reacción enzimática se detuvo añadiendo 20 μl de la mezcla de parada. Las placas se taparon y se dejó que las vesículas sedimentaran durante la noche a temperatura ambiente. Las placas se centrifugaron durante 5 min a 1500 rpm y se midieron en Leadseeker.

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

$$\text{Ecuación 1: \% de CTRL}_{\text{mín}} = (\text{muestra} - \text{CB}) / (\text{CA} - \text{CB})$$

15 donde CA (control alto) se refiere a la mediana del valor de radioluminiscencia medido en los pocillos con enzima y sustrato pero sin compuesto de prueba, CB (control bajo) se refiere a la mediana del valor de radioluminiscencia del fondo medido en los pocillos con sustrato sin enzima y sin compuesto de prueba, y muestra se refiere al valor de radioluminiscencia medido en los pocillos con sustrato, enzima y compuesto de prueba a una concentración particular.

20 Los valores de % de CTRL_{mín} calculados forman una curva descendente de respuesta a dosis sigmoide y a partir de esta curva se calcularon valores de pCl₅₀ (-logCl₅₀ donde Cl₅₀ representa la concentración a la que el compuesto de prueba da el 50 % de inhibición de actividad de DGAT1). Todos los compuestos probados de la Clase C y D mostraron valores de pCl₅₀ entre 5 y 9.

Todos los compuestos probados de la Clase B mostraron valores de pCl₅₀ entre 5 y 8,5.

25 Con el fin de determinar la selectividad de los presentes compuestos para DGAT1 en comparación con DGAT2, también se determinó la actividad inhibitoria de los compuestos sobre DGAT2 en el ensayo anterior, ligeramente modificado para obtener condiciones de ensayo óptimas para DGAT2. Los compuestos probados no mostraron actividad inhibitoria para DGAT2 (DGAT2 humano (NM032564), se clonaron y expresaron como se describe en J. Biol. Chem. 276(42), pp 38870-38876 (2001)).

Para un número de compuestos seleccionado, los valores de pCl₅₀ se muestran en la Tabla E.

30

Tabla E: Valores de pCl₅₀

Comp. N.º	pCl ₅₀
151-Clase C	6,50
152-Clase C	7,45
147-Clase C	7,41
148-Clase C	8,04
149-Clase C	8,21
150-Clase C	8,22
353-Clase D	6,59
354-Clase D	6,19
355-Clase D	6,04
356-Clase D	7,13
357-Clase D	7,26
358-Clase D	7,59
359-Clase D	7,55

Comp. N.º	pCl ₅₀
360-Clase D	8,12
361-Clase D	7,87
362-Clase D	8,04
363-Clase D	7,94
364-Clase D	8,24
352-Clase D	6,45
351-Clase D	6,62
267-Clase D	6,97

Datos farmacológicos para los otros compuestos de la Clase B, Clase C y Clase D se enumeran en los documentos WO2008/148840, WO2008/148849 y WO2008/148868.

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

- 5 Puede estudiarse la elevación de los niveles en plasma de GLP-1 por un inhibidor de DGAT del siguiente modo: Se privaron de comida perros durante un periodo de 22 h. En el tiempo 0, los animales se administran con una comida líquida, que contenía 18 % de grasa (peso/peso), por sonda nasogástrica con una sonda gástrica. El compuesto de prueba se administra por vía oral junto con la comida. Después, se determina un perfil de plasma postprandial para GLP-1. Por tanto, se recoge sangre a intervalos de tiempo predeterminados en tubos para plasma de EDTA
- 10 Vacutainer enfriados en hielo y se miden los niveles de GLP-1 en las muestras tomadas 0 h (justo antes de la comida) y 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la dosificación. Se incluyeron seis perros (3 machos y 3 hembras) por grupo de dosificación y se compara el perfil de GLP-1 en plasma con su propio perfil de GLP-1 previamente determinado en las mismas condiciones pero sin la administración del compuesto de prueba. Las determinaciones de GLP-1 en plasma se realizan con una placa de 96 pocillos del kit de ELISA del péptido 1 similar al glucagón (activo) de LINCO Research.
- 15

C) Efecto de la ingesta de alimentos/peso corporal de la combinación de DGAT/fenofibrato

Procedimiento general

- 20 Se alojaron ratones C57BL/6 macho en jaulas individualmente ventiladas bajo temperatura controlada (21 °C), humedad (45-65 %) y luz (ciclo inverso de luz/oscuridad de 12 h-12 h; las luces se encienden a - 6 PM - 6 AM). Los ratones se establecieron en una dieta energética de % de grasa 60 kcal hasta que su peso corporal promedio fue superior a 45 gramos, momento en el que se cambiaron a dieta de % de grasa 45 kcal.

- 25 Con el fin de las pruebas A, B y C, los ratones se movieron a jaulas de tipo 2 modificadas con: taza de comida de ancho doble, rejillas de alambre y un tejido para la cama durante varios meses antes del experimento para adaptar a las nuevas condiciones de nuevo alojamiento / alimentación. La comida (% de dieta 45 kcal de Research Diets D12451 - véase el Esquema A) se proporcionó en forma de polvo en una tolva de comida situada fuera del frente de la jaula. Los ratones se habían usado para probar varios compuestos para los efectos sobre la ingesta de alimentos antes de usarse en el experimento actual, pero tuvieron un periodo de lavado de al menos un mes antes de empezar los experimentos actuales.

Esquema A: Composición de la dieta de control (alta en grasa) y premezcla (usada para añadir fármaco)

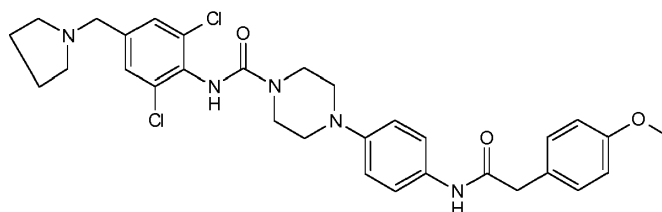
Componente	Dieta de control D12451 g/kg de dieta	Premezcla D04071407px	Añadido durante la preparación de la dieta g/kg de dieta
Caseína, 80 de malla	233,1	233,1	
L-cistina	3,5	3,5	
Almidón de maíz	84,8	84,8	
Maltodextrina 10	3,5	3,5	

Componente	Dieta de control D12451 g/kg de dieta	Premezcla D04071407px	Añadido durante la preparación de la dieta g/kg de dieta
Sacarosa	201,4	201,4	
Celulosa	58,3	58,3	
Aceite de soja	29,1		29,1
Manteca	206,8	104,9	102
Mezcla de minerales S10026	11,7	11,7	
Fosfato de dicalcio	15,1	15,1	
Carbonato cálcico	6,4	6,4	
Citrato de potasio, 1 H ₂ O	19,2	19,2	
Mezcla de vitaminas	11,7	11,7	
Bitartrato de colina	2,3	2,3	
Colorante FD&C Red N.º 40	0,1		

5 El compuesto 223 de la Clase D (pruebas A y B) o el compuesto 358 (prueba C) de la Clase D, y/o fenofibrato (también llamado 'F' en la continuación de los ejemplos farmacológicos) se llevó a una fina emulsión agitando en la cantidad apropiada de aceite de soja durante 1 día. Esto se mezcló entonces con la premezcla de dieta (Esquema A). La premezcla de dieta se formuló para contener nada del aceite de soja necesario, y solo la mitad de la cantidad final de manteca. El aceite de soja, y el resto de la manteca, se añadió internamente durante la preparación de la dieta. Después de mezclarse el aceite de soja/fármaco con la premezcla durante 15 min, se añadió el resto de la manteca para completar la dieta. La dieta se proporcionó en forma de polvo.

10 Los ratones se pesaron el día antes del inicio del ensayo. Para la asignación de tratamiento, los ratones se clasificaron según el peso corporal y se asignaron aleatoriamente a tratamientos dentro de repeticiones/bloques (40 ratones, 4 tratamientos, 10 repeticiones/bloque, a menos que se mencione lo contrario). También se midió la ingesta de alimentos el día antes del inicio del ensayo.

15 En el inicio del ensayo, la comida de los ratones (dieta D12451) se sustituyó con la dieta 'interna' preparada a partir de la premezcla D04071407px y se añadió aceite/manteca, fenofibrato y/o el inhibidor de DGAT. En las pruebas A y B se usó el compuesto 223 de la Clase D (también llamado 'D' en la continuación de los ejemplos farmacológicos):



Se llenaron las tazas de alimento y se pesaron diariamente durante el experimento. Se registró el peso corporal cada 2º o 3º día.

20 Se analizaron los datos de ingesta de alimentos y peso corporal usando los procedimientos de General Linear Models apropiados para un diseño factorial 2 x 2 con bloqueo y medidas repetidas. Se hicieron comparaciones medias usando la prueba de intervalos múltiples de Duncan (SAS para Windows, Versión 8.02; SAS®, Cary, NC). Los resultados se expresaron como media ± EEM (error estándar de la media).

Prueba A

En la prueba A, se comparó la eficacia del tratamiento en ratones DIO C57BL/6 con solo fenofibrato y solo un inhibidor de DGAT (compuesto 223 de la Clase D) con el tratamiento combinado con tanto D como fenofibrato.

Con el fin de la prueba A, los ratones se asignaron a uno de los siguientes tratamientos:

- 5 Dieta de % de grasa 45 kcal (Control)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,05 % de fenofibrato (F)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,04 % de compuesto 223 de la Clase D (D)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,04 % de compuesto 223 de la Clase D + 0,05 % de fenofibrato (D+F)

Los resultados de la prueba A se muestran en las Figuras A1 y A2.

- 10 En la Figura A1 puede observarse que, excepto durante 1 o 2 días del ensayo de 12 días, la ingesta de alimentos de los ratones alimentados con la dieta que contiene el compuesto 223 de la Clase D (D) o fenofibrato (F) no fue significativamente inferior a los ratones de control. A diferencia, la ingesta de alimentos de ratones alimentados con la dieta que contiene el compuesto 223 de la Clase D y fenofibrato (D+F) fue significativamente menos ($P < 0,05$) en 9 de los 12 días. La ingesta de alimentos acumulada del grupo de compuesto 223 de la Clase D (D) y el grupo de fenofibrato (F) no fue significativamente inferior al grupo de control cuando se comparó por la prueba de intervalos múltiples de Duncan (3,2 % y 7,5 % respectivamente); mientras que la ingesta de alimentos del grupo con la dieta que contiene el compuesto 223 de la Clase D y fenofibrato (D+F) fue significativamente menos (23 %) que todos los otros grupos ($P < 0,05$). Cuando se analizó la ingesta acumulada como un diseño factorial 2 x 2, hubo un efecto de DGAT significativo y el efecto de fenofibrato ($P < 0,005$), pero también hubo una interacción significativa de DGAT (compuesto 223 de la Clase D) x fenofibrato, que indica que el efecto combinado era mayor que el efecto principal de cualquiera solo ($P < 0,05$) (efecto sinérgico).

La ingesta de fármaco diaria promedio de ratones alimentados con la dieta que contiene el compuesto 223 de la Clase D o fenofibrato fue 23,5 y 29 mpk/d, respectivamente. La ingesta de fármaco diaria promedio de ratones alimentados con la dieta de combinación del compuesto 223 de la Clase D y fenofibrato fue 43,2 mg/kg/día.

- 25 En la Figura A2 puede observarse que en el día 2 la pérdida de peso corporal de ratones alimentados con la dieta que contiene el compuesto 223 de la Clase D y fenofibrato fue significativamente superior a ratones de control ($P < 0,05$). En el día 4, el cambio de peso corporal de todos los ratones tratados con fármaco fue significativamente diferente de los controles. Los ratones alimentados con la dieta que contiene el compuesto 223 de la Clase D o fenofibrato perdieron de 1-2 gramos durante el ensayo, mientras que los controles ganaron 0,6 gramos. A diferencia, los ratones alimentados con la dieta de combinación del compuesto 223 de la Clase D y fenofibrato (D+F) perdieron significativamente más peso que los ratones alimentados con cualquier fármaco solo, que indica un efecto sinérgico de los 2 compuestos sobre la pérdida de peso. Cuando se analizó la pérdida de peso en el día 12 por un diseño factorial 2 x 2, el efecto principal de DGAT y fenofibrato fueron ambos significativos ($P < 0,001$), pero la interacción de DGAT x fenofibrato también fue significativa (tipo 3 SS, $P < 0,05$). Esta prueba soporta el aumento de efecto en la pérdida de peso de la dieta de combinación cuando se compara con un único tratamiento.

Al final de la prueba A, se recogió sangre bajo anestesia con isoflurano para la determinación de la bioquímica del suero. No hubo indicación de enzimas hepáticas potenciadas con la dieta de combinación. Los niveles de glucosa en sangre y de triglicérido en suero fueron coherentemente más bajos en la dieta del grupo (D+F) que el grupo de control.

40 Prueba B

En la prueba B, se comparó la eficacia del tratamiento en ratones DIO C57BL/6 con la combinación de fenofibrato/compuesto 223 de la Clase D a diferentes dosis. En la prueba A, se incluyeron fenofibrato y el compuesto 223 de la Clase D al 0,05 y 0,04 % de la dieta (peso/peso), respectivamente. En la prueba B, se incluyó fenofibrato (F)/compuesto 223 de la Clase D (D) a 3 dosis más bajas - 0,05F/0,02D, 0,025F/0,02D y 0,0125F/0,01D.

- 45 Con el fin de la prueba B, los ratones se asignaron a uno de los siguientes tratamientos:

- Dieta de % de grasa 45 kcal (Control)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,02 % de D + 0,05 % de F (0,05F / 0,02D)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,02 % de D + 0,025 % de F (0,025F / 0,02D)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,01 % de D + 0,0125 % de F (0,0125F / 0,01D)

- 50 Los resultados de la prueba B se muestran en las Figuras B1, B2 y B3.

La ingesta de fármaco diaria promedio de F/D fue 26,0/10,4, 13,2/10,6 y 6,6/5,3 mpk/d, respectivamente, para ratones alimentados con las dietas de concentración alta, media y baja. En la Figura B1 puede observarse que la ingesta de alimentos del nivel inicial (es decir, día 0) de ratones alimentados con 0,0125/0,01 fue significativamente más baja que para otros grupos. Durante el primer día de exposición a las dietas que contienen fármaco, todos los grupos de tratamiento comieron significativamente menos que los controles (2,6 frente a 3,7 g para los tratados frente a los controles, respectivamente). Los ratones tratados comieron significativamente ($P < 0,05$ o menos) menos que los controles en todos los días del ensayo, excepto los días 9, 14 y 15.

En la Figura B2 puede observarse que el cambio de peso corporal de ratones alimentados con dietas que contienen F/D fue significativamente diferente de ratones de control en el 2º día del ensayo (toda $P < 0,001$). El peso corporal cambió significativamente con el tiempo (efecto del tiempo, $P < 0,001$), y estuvo significativamente influido por el tratamiento (tiempo x interacción de tratamiento ($P < 0,05$)).

En la Figura B3 se muestra la ingesta de alimentos de todos los grupos de tratamiento en el día 1. Todos los grupos comieron aproximadamente 30 % menos que los controles independientemente de la combinación dietética D/F.

Puede llegarse a la conclusión de que el compuesto 223 de la Clase D en combinación con fenofibrato redujo la ingesta de alimentos en ratones obesos inducidos por la dieta durante casi 2 semanas. Esta reducción en la ingesta de alimentos fue acompañada de un cambio de peso significativo cuando se compara con los controles. Los ratones de control ganaron casi 2 gramos durante los 5 primeros días del experimento. Pareció que los ratones habían perdido algo de peso durante la adaptación a las jaulas de alimentación. Aunque ganaron la mayoría de su peso antes del ensayo, algunos ratones de control todavía volvieron a ganar claramente peso durante la primera semana del experimento. Esto no fue el caso para ratones tratados con la combinación de compuesto 223 de la Clase D y fenofibrato, incluso cuando los 2 se combinaron en la dieta al 0,01 y 0,0125 % en peso/peso, respectivamente. Estos resultados sugieren que los fenofibratos pueden reducir la dosis eficaz de un inhibidor de DGAT y prolongar el tiempo que un inhibidor de DGAT reducirá la ingesta de alimentos.

Prueba C

En la prueba C se compararon las eficacias de los tratamientos en ratones DIO C57BL/6 con solo fenofibrato y solo un inhibidor de DGAT (compuesto 358 de la Clase D) con el tratamiento combinado con tanto el compuesto 358 de la Clase D como fenofibrato.

Con el fin de la prueba C, los 32 ratones DIO ($n = 8$ /grupo, peso inicial promedio 46,5 g) se asignaron a uno de los siguientes tratamientos:

- 30 Dieta de % de grasa 45 kcal (Control)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,05 % de fenofibrato (F)
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,04 % de compuesto 358 de la Clase D
- Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,04 % de compuesto 358 de la Clase D + 0,05 % de fenofibrato (F)

Los resultados de la prueba C se muestran en las Figuras C1 y C2.

En la Figura C1 puede observarse que la ingesta de alimentos de ratones alimentados con una dieta que solo contiene el compuesto 358 de la Clase D o una dieta que solo contiene fenofibrato no fue significativamente inferior a los ratones de control. La ingesta de alimentos de ratones alimentados con la dieta que contiene el compuesto 358 de la Clase D + fenofibrato fue solo significativamente menos ($P < 0,05$) que los controles en los días 1 a 3, debido a un aumento en la ingesta de alimentos por encima de los niveles iniciales en ratones de control en vez de una disminución en la ingesta de los ratones tratados con el compuesto 358 + fenofibrato. La ingesta de alimentos acumulada de 21 días de todos los ratones tratados con fármaco no resultó ser significativamente inferior al grupo de control, aunque hubo una tendencia de los ratones alimentados con la dieta que contiene el compuesto 358 de la Clase D y fenofibrato a comer menos.

La ingesta de fármacos diaria promedio de ratones alimentados con la dieta que contenía el compuesto 358 de la Clase D o fenofibrato fue 27 y 34 mpk/d, respectivamente. La ingesta de fármacos diaria promedio de ratones alimentados con la dieta de combinación del compuesto 358 de la Clase D y fenofibrato fue 58 mg/kg/día.

Cuando se analizó como un experimento factorial 2 x 2 (Figura C2), tanto los ratones tratados con DGAT como fenofibrato ganaron menos peso que los controles (cambio de peso corporal de 21 días, ambos efectos principales $P < 0,05$). La combinación de los 2 tratamientos produjo una pérdida de peso correspondiente al efecto aditivo de ambos (interacción $P > 0,05$, sin efecto sinérgico).

D) Efecto de la ingesta de alimentos a corto plazo de la combinación de DGAT/fenofibrato en ratones C57BL/6 delgados.

En la prueba A y la prueba B se demostró que la inhibición de DGAT (compuesto 223 de la Clase D, también llamado 'D') en combinación con fenofibrato (F) redujo significativamente la ingesta de alimentos y el peso corporal de ratones obesos inducidos por la dieta alimentados con una dieta alta en grasa a un mayor grado que cuando cualquier compuesto se administró solo. Para evaluar además el mecanismo de acción de esta reducción de la ingesta de alimentos, se evaluó si el tratamiento combinado con un inhibidor de DGAT (compuesto 223 de la Clase D) y fenofibrato reduce la ingesta de alimentos en ratones alimentados con una dieta baja en grasa.

Para el experimento, los animales se movieron a jaulas de tipo 2 modificadas como se describió antes. Una vez en las jaulas de alimentación, los ratones se adaptaron a una dieta de % de grasa 10 kcal durante 1 semana antes de empezarse el ensayo 1.

10 Con el fin de esta prueba, los ratones se asignaron a uno de los siguientes tratamientos:

Dietas bajas en grasa (ensayo 1; Figura D1):

Dieta de % de grasa 10 kcal (Control)

Dieta de % de grasa 10 kcal + 0,01 % de D + 0,0125 % de F (0,01 % de D/0,0125 % de F)

Dieta de % de grasa 10 kcal + 0,04 % de D + 0,05 % de F (0,04 % de D/0,05 % de F)

15 Dieta alta en grasa (ensayo 2; Figura D2)

Dieta de % de grasa 45 kcal (Control)

Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,01 % de D + 0,0125 % de F (0,01 % de D/0,0125 % de F)

Dieta de % de grasa 45 kcal + 0,02 % de D + 0,05 % de F (0,02 % de D/0,05 % de F)

20 Se llevaron a una fina emulsión el compuesto 223 de la Clase D (D) y fenofibrato (F) agitando en la cantidad apropiada de aceite de soja durante 1 día. Ésta se mezcló entonces con la premezcla de dieta. Después de mezclarse el aceite de soja/fármaco con la premezcla durante 15 min, se añadió la cantidad de manteca para completar la dieta. La dieta se proporcionó en forma de polvo.

25 Se midió la ingesta de alimentos del 'nivel inicial' (BL) de ratones durante 1 día antes de tanto el ensayo 1 (dieta baja en grasa) como 2 (dieta alta en grasa). Para la asignación de tratamiento, los ratones se clasificaron según su ingesta de alimentos previo al ensayo y se asignaron aleatoriamente a tratamientos dentro de repeticiones/bloque (30 ratones, 3 tratamientos, 8-9 repeticiones/bloque). Varios ratones tuvieron ingestas de alimentos bajas o altas y no se incluyeron en el experimento.

30 Los datos de la ingesta de alimentos se analizaron usando procedimientos de General Linear Models apropiados para un diseño de bloques complejo aleatorizado. Se hicieron comparaciones medias usando la prueba de intervalos múltiples de Duncan (SAS para Windows, Versión 8.02; SAS®, Cary, NC). Los resultados se expresan como media \pm EEM.

Ensayo 1: Ingesta de alimentos de ratones delgados alimentados con una dieta baja en grasa

35 Se les dio 1 semana a los ratones para adaptarlos a las jaulas de ingesta de alimentos y una dieta en polvo baja en grasa (Research Diets D12450B - % de grasa 10 kcal). Después de 1 día de la medición de la ingesta de alimentos del nivel inicial, el alimento de los ratones se sustituyó por la misma dieta de % de grasa 10 kcal que contenía 0/0, 0,01/0,0125 o 0,04/0,05 % en peso/peso de D/F. Las tazas de comida se llenaron y se pesaron diariamente durante el experimento de 3 días.

40 En la Figura D1 (ensayo 1), puede observarse que la ingesta de alimentos de ratones alimentados con la dieta que contenía 0,01/0,0125 % de D/F no se redujo en ningún momento durante el ensayo de 3 días, mientras que los ratones alimentados con la dieta que contenía 0,04/0,05 % de D/F redujeron su ingesta de alimentos el 9 % en el día 1, pero comieron cantidades similares a los controles a partir de aquí.

La ingesta de fármaco diaria promedio de F/D fue 71/57 o 17/14 mpk/d, respectivamente, para ratones alimentados con las dietas de concentración alta y baja.

Ensayo 2: Ingesta de alimentos de ratones delgados alimentados con una dieta alta en grasa

45 Al terminar el ensayo 1, los ratones se cambiaron a una dieta alta en grasa (D12451 - % de grasa 45 kcal) y se dejó que se adaptaran durante 3 días. Una vez adaptados, la ingesta de alimentos se registró durante 1 día para establecer una ingesta de alimentos del nivel inicial (para la asignación de tratamiento). Al día siguiente, los ratones se cambiaron a la misma dieta de % de grasa 45 kcal que contenía 0/0, 0,01/0,0125 o 0,02/0,05 % en peso/peso de D/F (Figura D2).

En la Figura D2 se muestra que la ingesta de alimentos de ratones alimentados con las dietas que contienen 0,01/0,0125 % y 0,02/0,05 % de D/F se redujo significativamente en comparación con controles, especialmente en el día 1. A partir de aquí los ratones delgados se adaptaron más rápidamente que lo que generalmente se había observado con ratones obesos. En el día 2, los ratones estuvieron comiendo ~ 90 % de los valores de control.

5 La ingesta de fármaco diaria promedio de F/D fue 44/18 o 10,8/8,6 mpk/d, respectivamente, para ratones alimentados con las dietas de concentración alta y baja.

10 Puede observarse de la Figura D3 que la ingesta de alimentos durante las primeras 24 h de exposición a la dieta complementada con fármaco (0,01 % de D/ 0,0125 % de F) se redujo significativamente en ratones alimentados con una dieta alta en grasa (24 % por debajo de los niveles de control), pero no en ratones alimentados con una dieta baja en grasa (4 % por debajo de los niveles de control). Estos resultados indican claramente que una cierta cantidad de grasa dietética es necesaria para los efectos supresores de la alimentación de D/F.

E) Ejemplos de composición

"Principio activo" (p.a.), como se usa en todos estos ejemplos, se refiere, a menos que se indique de otro modo, a

15 a) una combinación de un inhibidor de DGAT y un agonista de PPAR; en particular a uno cualquiera de los inhibidores de DGAT ejemplificados combinados con un fibrato;

o

b) un compuesto del grupo Q.

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

1. Comprimidos

Principio activo	5 a 100 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

20 Además de los comprimidos en los que tanto el inhibidor de DGAT como el agonista de PPAR están comprendidos juntos en 1 comprimido, el inhibidor de DGAT y el agonista de PPAR también pueden estar presentes en comprimidos separados. En ese caso, el principio activo será el inhibidor de DGAT para un comprimido y el agonista de PPAR para el segundo comprimido.

2. Suspensión

25 Se prepara una suspensión acuosa para administración por vía oral de manera que cada mililitro contenga 1 a 5 mg de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

3. Inyectable

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

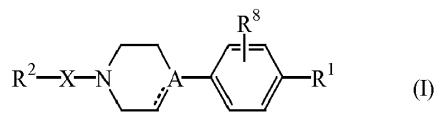
4. Pomada

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

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un agonista de PPAR- α y un inhibidor de DGAT en la que el inhibidor de DGAT está seleccionado de

un compuesto que tiene la fórmula



que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

10 X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-;

Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

15 R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

20 R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros; en el que cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄;

25 alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-;

30 R² representa R³;

35 R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o heterociclo aromático de 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

40 R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

45 R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁶ y R⁷ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

5 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆;

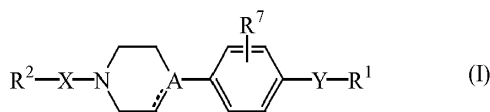
10 alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

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

20 p representa 1 o 2;

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

un compuesto que tiene la fórmula



25 que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

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

30 Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-dílo, alqueno C₂₋₆-dílo o alquino C₂₋₆-dílo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-dílo, alqueno C₂₋₆-dílo o alquino C₂₋₆-dílo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-dílo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-dílo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

35 Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^x-C(=O)-;

R¹ representa adamantanilo, cicloalquilo C₃₋₆; arilo¹ o Het¹;

40 R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄;

45 alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁴R³N-C(=O)-; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo

C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

R³ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; arilo; R⁶R⁵N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

5 R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

10 R⁵ y R⁶ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

15 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆;

alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

20 arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

35 Het representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄;

40 alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

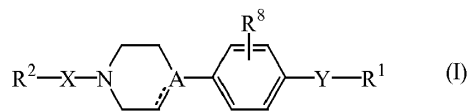
45 Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

55 p representa 1 o 2;

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

o

un compuesto que tiene la fórmula



5 que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

X representa -C(=O)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z¹-C(=S)-; -Z¹-NR^x-C(=S)-; -C(=S)-Z¹-; -NR^x-C(=S)-Z¹-;

10 Z¹ representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

15 Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-C(=O)-O-; NR^x-C(=O)-O-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -C(=O)-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-O-;

20 Z² representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z² pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

30 R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alquenilo C₂₋₆; alquino C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; adamantanilo; arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; a condición de que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; o -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; entonces R¹ puede también representar hidrógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₆ o R³;

35 R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

45 R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁶ y R⁷ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, amino o mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-NR^x-; arilalquilo C₁₋₄-NR^x-; Het-alquilo C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆;

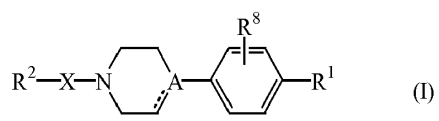
polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-NR^x-; arilalquilo C₁₋₄-NR^x-; Het-alquilo C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

p representa 1 o 2;

a condición de que si X representa -O-C(=O)-, entonces R² representa R³;

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

2. La combinación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de DGAT tiene la siguiente fórmula



que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

5 X representa -NR^x-C(=O)-; -Z-C(=O)-; -Z-NR^x-C(=O)-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z-C(=S)-; -Z-NR^x-C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-;

Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

10 R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R¹ representa un heterociclo monocíclico de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos; un heterociclo monocíclico aromático de 6 miembros; o un heterociclo de 5 miembros que contiene al menos 2 heteroátomos condensados con fenilo, ciclohexilo o un heterociclo de 5 o 6 miembros; en el que cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄;

20 alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-O-;

25 R² representa R³;

30 R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o heterociclo aromático de 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

40 R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

45 R⁶ y R⁷ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos seleccionados de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo;

halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆;

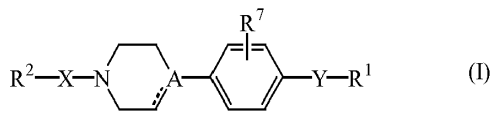
alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

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

p representa 1 o 2;

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

3. La combinación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de DGAT tiene la siguiente fórmula



que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

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

Z representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

Y representa -C(=O)-NR^x- o -NR^x-C(=O)-;

R¹ representa adamantano, cicloalquilo C₃₋₆, arilo¹ o Het¹;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄;

alquiltio C₁₋₆; polihalo-alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁴R³N-C(=O)-; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

R³ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁶R⁵N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; arilo; R⁶R⁵N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁶ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁵ y R⁶ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; y cuyo heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆;

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-;

-S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo;

ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

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

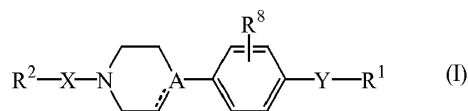
Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁴R³N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

Het-C(=O)-; Het-O-;

p representa 1 o 2;

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

4. La combinación según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de DGAT tiene la siguiente fórmula



que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que

A representa CH o N;

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

5 X representa -C(=O)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -C(=S)-; -NR^x-C(=S)-; -Z¹-C(=S)-; -Z¹-NR^x-C(=S)-; -C(=S)-Z¹-; -NR^x-C(=S)-Z¹-;

Z¹ representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o amino; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en alcano C₁₋₆-díilo pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

10 Y representa NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-O-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -C(=O)-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-C(=O)-O-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-; -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-C(=O)-O-;

Z² representa un radical divalente seleccionado de alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo; en el que cada uno de dicho alcano C₁₋₆-díilo, alqueno C₂₋₆-díilo o alquino C₂₋₆-díilo puede estar opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, hidroxilo, ciano o arilo; y en el que dos átomos de hidrógeno unidos al mismo átomo de carbono en la definición de Z² pueden sustituirse opcionalmente con alcano C₁₋₆-díilo;

R^x representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

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

25 R¹ representa alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido con ciano, alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o arilo; alquenilo C₂₋₆; alquínilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; adamantanilo; arilo¹; aril¹-alquilo C₁₋₆; Het¹; o Het¹-alquilo C₁₋₆; a condición de que cuando Y represente -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; o -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; entonces R¹ puede también representar hidrógeno;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquenilo C₂₋₆ o R³;

30 R³ representa cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, en el que dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, naftalenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 1,3-benzodioxolilo o heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; alquil C₁₋₄-carbonilamino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

R⁴ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄; R⁷R⁶N-alquilo C₁₋₄; alquiloxi C₁₋₄; Het; Het-alquilo C₁₋₄; arilo; R⁷R⁶N-C(=O)-alquilo C₁₋₄;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

45 R⁶ representa hidrógeno; alquilo C₁₋₄; alquil C₁₋₄-carbonilo;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o

R⁶ y R⁷ pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros monocíclico saturado que puede contener además uno o más heteroátomos cada uno

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

R⁸ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo;

5 arilo representa fenilo o fenilo sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄, amino o mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; polihaloalquilo C₁₋₆;

10 alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₄)amino; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄;

15 arilo¹ representa fenilo, naftalenilo o fluorenilo; cada uno de dicho fenilo, naftalenilo o fluorenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

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

35 Het¹ representa un heterociclo no aromático o aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; o un heterociclo no aromático o aromático bicíclico o tricíclico que contiene al menos un heteroátomo cada uno independientemente seleccionado de O, S, S(=O)_p o N; estando dicho heterociclo monocíclico o dicho heterociclo bi- o tricíclico opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, en particular uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de hidroxilo; oxo; carboxilo; halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con carboxilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo o aril-C(=O)-; hidroxialquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con arilo o aril-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquiloxi C₁₋₄; alquiltio C₁₋₆; polihaloalquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo en el que alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con arilo; ciano; aminocarbonilo; mono- o di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; nitro; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; R⁵R⁴N-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-NR^x-; aril-NR^x-; Het-NR^x-; cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₄-NR^x-; arilalquil C₁₋₄-NR^x-; Het-alquil C₁₋₄-NR^x-; -S(=O)_p-alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; cicloalquil C₃₋₆-C(=O)-; arilo; ariloxi; arilalquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-alquilo C₁₋₄; aril-C(=O)-; Het; Het-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-alquilo C₁₋₄; Het-C(=O)-; Het-O-;

p representa 1 o 2;

a condición de que si X representa -O-C(=O)-, entonces R² representa R³;

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

5. La combinación según la reivindicación 3, en la que el inhibidor de DGAT está seleccionado de:

- 50 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
- 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
- 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
- 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-N-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;

4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;
 un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

5 6. La combinación según la reivindicación 4, en la que el inhibidor de DGAT está seleccionado de:

N-[4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 10 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 15 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 20 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
N-[4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida;
N-[4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo;
 25 un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

7. La combinación según las reivindicaciones 1-6, en la que el agonista de PPAR- α es un fibrato.

8. La combinación según la reivindicación 7, en la que la fibrato es fenofibrato.

9. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para reducir la ingesta de alimentos, para reducir peso, para suprimir el apetito, para inducir saciedad; o para su uso en el tratamiento o la prevención, en particular el tratamiento, de trastornos metabólicos, tales como obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad (incluyendo enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, miopatías cardíacas), diabetes, en particular diabetes mellitus de tipo II, y/o complicaciones que surgen de las mismas (tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía), síndrome X, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, afecciones de glucosa alterada en ayunas, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, pancreatitis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática no alcohólica, esteatosis hepática, grasa mesentérica elevada, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, acidosis metabólica, cetosis, síndrome dismetabólico.

10. La combinación según la reivindicación 9 para reducir la ingesta de alimentos, para reducir peso, para suprimir el apetito, para inducir saciedad; para su uso en el tratamiento o la prevención de obesidad y/o trastornos relacionados con la obesidad, o diabetes.

11. Un compuesto que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que el compuesto está seleccionado de

N-[4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]fenil]-4-metoxi-bencenoacetamida;

- 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 5 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[2-cloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]hidroxiacetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-(1-pirrolidinilmetil)fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 10 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 15 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[[3-(1-pirrolidinil)fenil]metil]-benzamida;
 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[(3,5-dimetoxifenil)metil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 20 4-[4-[[4-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-2,6-diclorofenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 4-[4-[[2,6-dicloro-4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]fenil]acetil]-1-piperazinil]-*N*-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-benzamida;
 un *N*-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
12. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un compuesto según la reivindicación 11 para su uso como un medicamento.
- 25 13. Un compuesto según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, esteatosis hepática no alcohólica, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica o diabetes.
14. El compuesto para su uso según la reivindicación 13 para el tratamiento de diabetes de tipo II.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o un compuesto según la reivindicación 11.

Figura A1 (Fig. A1)

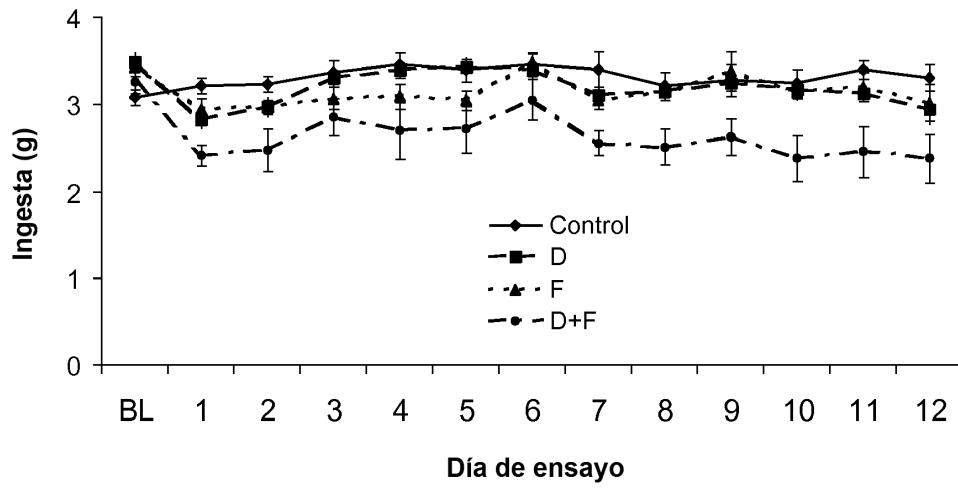


Figura A2 (Fig. A2)

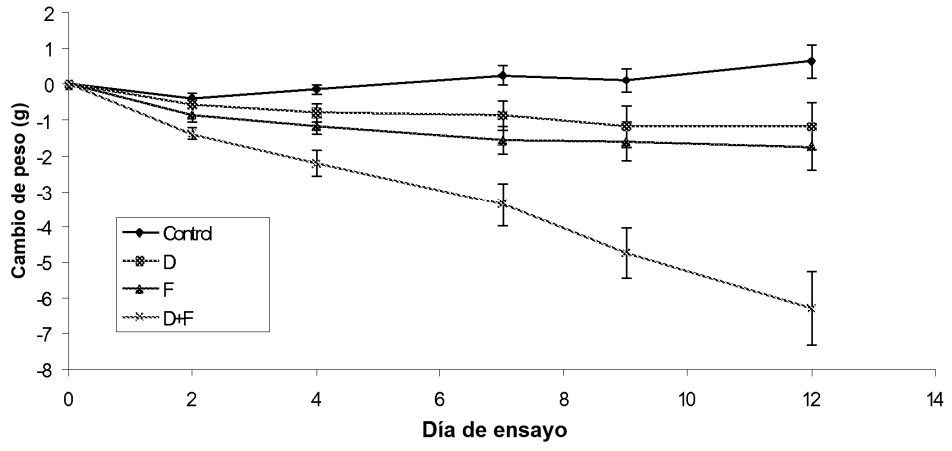


Figura B1 (Fig. B1)

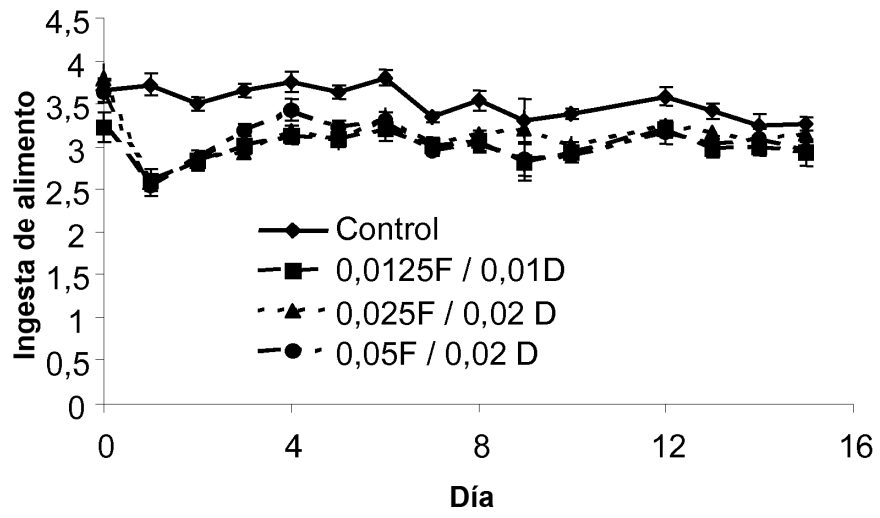


Figura B2 (Fig. B2)

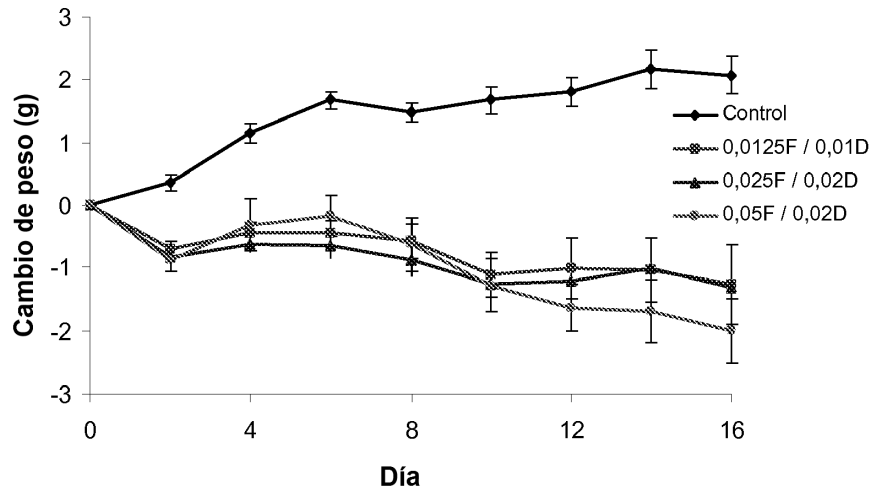


Figura B3 (Fig. B3)

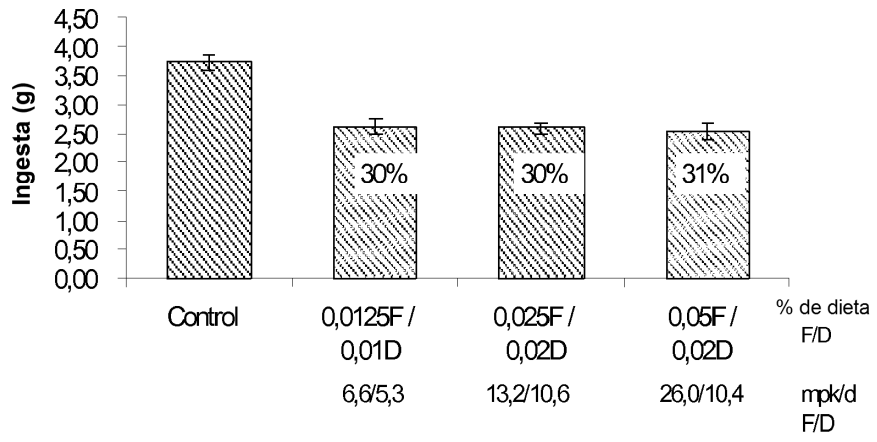


Figura C1 (Fig. C1)

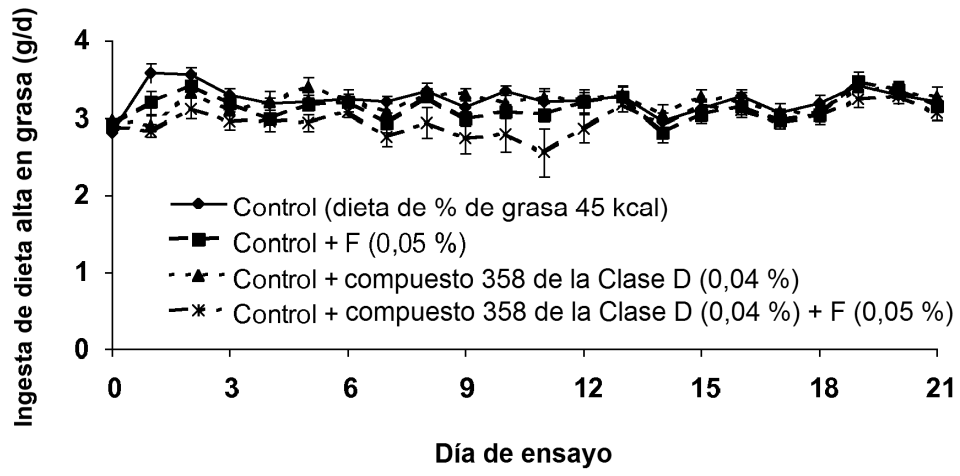


Figura C2 (Fig. C2)

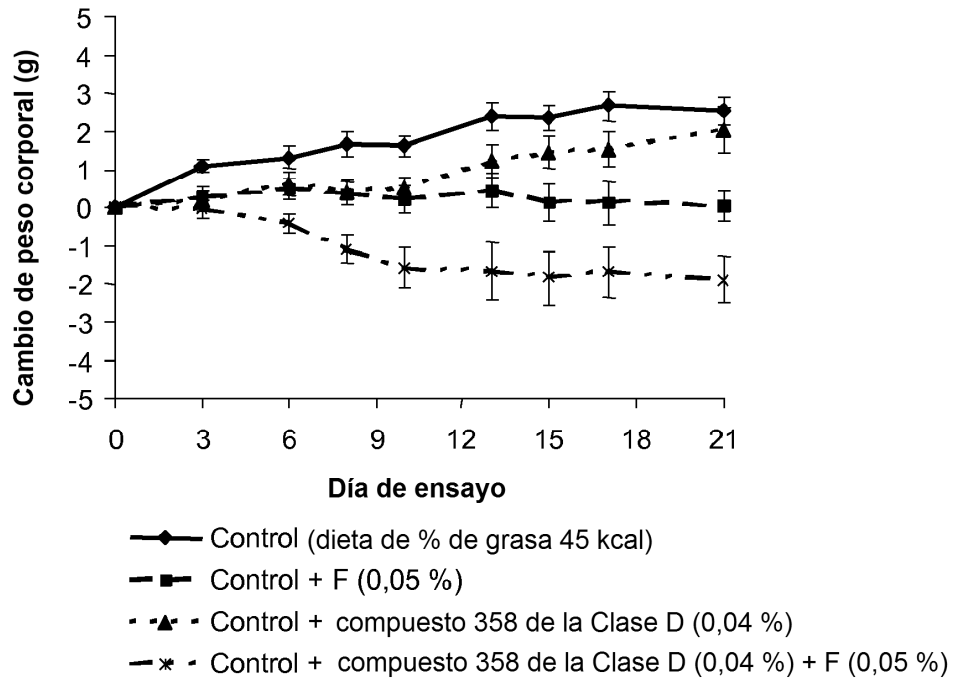


Figura D1 (Fig. D1)

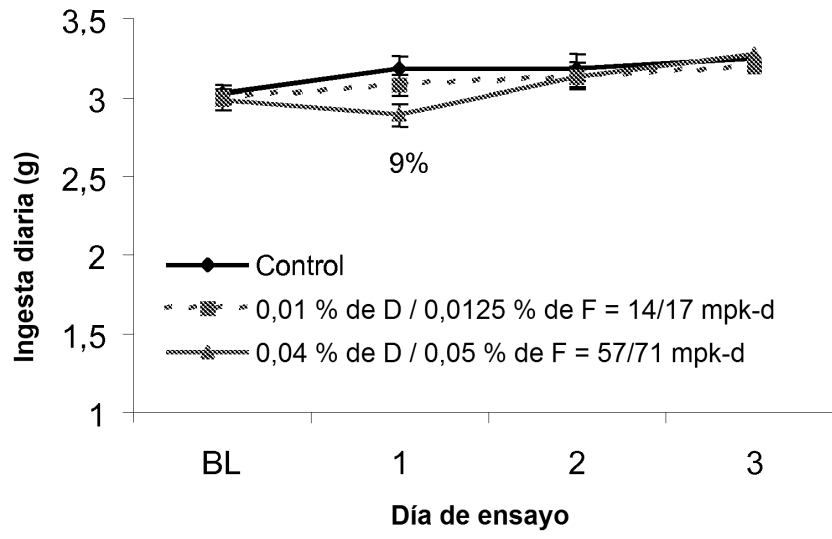


Figura D2 (Fig. D2)

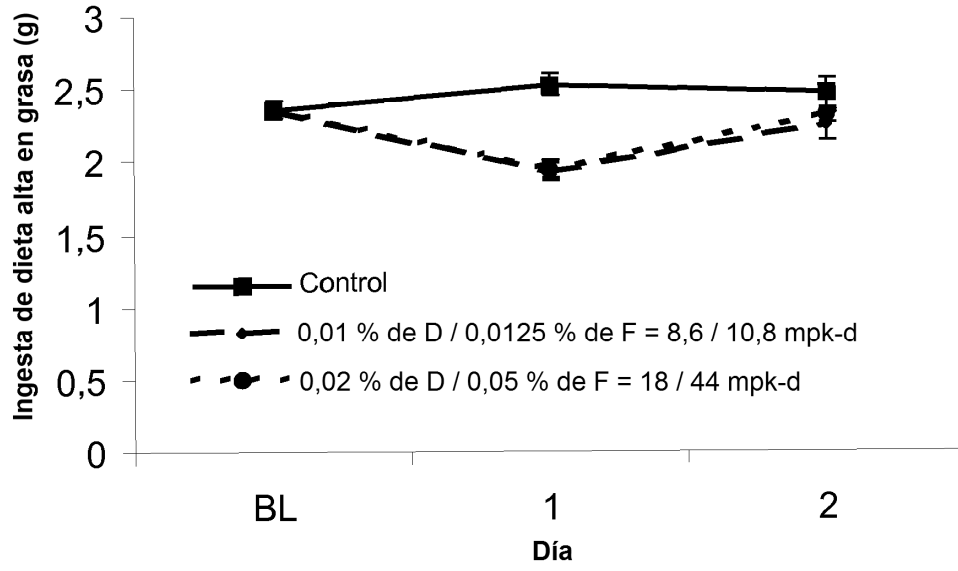


Figura D3 (Fig. D3)

