

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 564**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07D 413/10	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 237/20	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)	A61K 31/50	(2006.01)
C07D 263/48	(2006.01)	A61K 31/53	(2006.01)
C07D 277/42	(2006.01)	A61K 31/421	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2007** **E 11158224 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017** **EP 2402319**

54 Título: **Inhibidores de DGAT**

30 Prioridad:

31.03.2006 US 787859 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 649 564 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

Inhibidores de DGAT

Antecedentes de la invención

5 La obesidad se puede interpretar como un trastorno del equilibrio energético, que surge cuando la entrada de energía supera a la salida de energía, de forma que la mayoría de las calorías en exceso se convierten en triglicéridos y se almacenan en el tejido adiposo. Los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de la obesidad pretenden restaurar el equilibrio energético principalmente disminuyendo la entrada de energía, bien evitando el apetito o interfiriendo con la absorción de lípidos en el intestino delgado. Debido al rápido aumento de la prevalencia de obesidad en el mundo y la falta de eficacia de las terapias médicas actuales, se requieren nuevas terapias farmacológicas para la obesidad.

10 Una estrategia terapéutica potencial implicar inhibir la síntesis de triglicéridos. Aunque los triglicéridos resultan esenciales para la fisiología normal, una acumulación de triglicéridos en exceso tiene como resultado la obesidad y, en particular cuando sucede en tejidos no adiposos, se asocia a la resistencia a insulina. DGAT es una enzima que cataliza la última etapa de la biosíntesis de triglicéridos. DGAT cataliza el acoplamiento de 1,2-diacilglicerol con un acil-CoA graso dando como resultado el Coenzima A y triacilglicerol. Se han identificado dos enzimas que muestran actividad DGAT: DGAT 1 (acil-CoA-diacilglicerol acil transferasa 1, véase Cases et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998) y DGAT2 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 2, véase Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). DGAT1 y DGAT2 no comparten homología de secuencia de proteínas significativa. De manera importante, Los ratones con gen desactivado DGAT1 están protegidos frente a un aumento de peso inducido por una dieta de elevado contenido en grasas y resistencia a insulina (Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000). El fenotipo de los ratones con gen desactivado DGAT1 sugiere que el inhibidor de DGAT1 tiene utilidad para el tratamiento de obesidad y complicaciones asociadas a obesidad.

El documento WO2006113919 divulga derivados de ácido arílicos y alquílicos que tienen actividad inhibidora DGAT.

25 El documento WO2006044775 divulga derivados de ácido de bifenil-4-il-carbonilamino que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento WO2006134317 divulga derivados de oxadiazol que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento WO2006082952 divulga derivados de amida que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento WO2006082010 divulga compuestos que tienen actividad inhibidora DGAT.

30 El documento WO 2006/019020 A1 y el documento WO 2006/004200 A1 divulgan derivados de urea que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento WO 2005/044250 A1 divulga compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento WO 2005/013907 A2 divulga derivados de pirrolo[1,2-b] que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento WO 2005/072740 A2 divulga compuestos que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento JP 2005/206492 A2 divulga compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora DGAT.

35 El documento JP 2004/067635 A2 divulga diésteres de ácido fosfónico que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento US 2004/0224997 A1 divulga derivados de ácido arílicos y alquílicos que tienen actividad inhibidora DGAT1.

El documento WO 2004/04775 A2 divulga heterociclos que contienen nitrógeno bicíclico condensado que tienen actividad inhibidora DGAT.

40 El documento US 2005/0101660 A1 divulga derivados de dibenzo-p-dioxano que tienen actividad inhibidora DGAT.

El documento US 2005/0143422 A1 se refiere a biaril sulfonamidas y su uso como inhibidores de metaloproteinasas.

El documento WO 00/25780 se refiere a compuestos de amina de estructura general X-N(R)-B-D y su uso como inhibidores de IMPDH.

El documento WO 01/42241 se refiere a compuestos de piridazina sustituidos que tienen actividad inhibidora de citoquina.

5 El documento WO 02/055484 A1 se refiere a un compuesto de fórmula general $R^1-X^1-Y-X^2-A-B-X^3-N(-X^4-R^2)-Z-Ar$, en la que A y B representan anillos aromáticos de 5 o 6 miembros. El compuesto se puede usar como un agente de disminución de lípidos en sangre.

El documento WO 02/085891 A1 se refiere a derivados de cromano con sustitución 2,6 que son útiles en el tratamiento de afecciones con mediación del beta-3-adrenoreceptor.

El documento WO 02/11724 A2 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 2-piridinaminas que se pueden usar para evitar la muerte celular isquémica.

10 El documento WO 03/062215 A1 se refiere a tia-/oxa-/pirazoles para inhibir la actividad de una o más proteína quinasas.

El documento WO 2004/000788 A1 se refiere a compuestos de anilina con sustitución de ureido que son útiles como inhibidores de serina proteasa.

15 El documento WO 2004/032882 A2 se refiere a derivados de oxazol que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de proteína quinasa inapropiada.

El documento WO 2004/041810 A1 se refiere a compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno que son útiles en el tratamiento de trastornos con mediación de proteína quinasa.

El documento WO 2004/046133 A1 se refiere a amino-heterociclos útiles como antagonistas de VR-1 para el tratamiento del dolor.

20 El documento WO 2004/089286 A2 se refiere a compuestos de heteroarilo que contienen nitrógeno que son útiles para el tratamiento de trastornos asociados a actividad anormal de tirosina quinasa.

El documento 2004/110350 A2 se refiere a compuestos de la estructura general (A)-L_A-(B)-L_B-(C)-L_C-(D) en la que A, B, C y D representan restos heteroarilo/arilo. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

25 El documento WO 2005/012295 A1 se refiere a derivados de benzoisotiazoldioxo con sustitución de tiazol que son útiles para el tratamiento de diabetes.

El documento WO 2005/016862 A1 se refiere a derivados de ácido arilalcanoico sustituido que tienen actividad supresora-producción de prostaglandinas.

30 El documento WO 2005/085227 A1 se refiere a compuestos de piridina que son útiles como inhibidores de la actividad de PKB/AKT quinasa y en el tratamiento de cáncer y artritis.

El documento WO 2005/100344 A1 se refiere a compuestos que comprenden restos de pirimidina y piridazina sustituidas. Estos compuestos son útiles para inhibir la actividad de serina/treonina proteína quinasa.

El documento WO 2005/116003 A2 se refiere a derivados de dióxido de oxazolobenzisotiazol sustituidos que son útiles en el tratamiento de diabetes.

35 El documento WO 98/46574 se refiere a derivados de piridazina y ftalazina que son útiles como anticonvulsionantes.

El documento 99/24404 se refiere a compuestos de piridina sustituidos que son útiles como agentes antiinflamatorios.

Breve descripción de la invención

40 La presente invención proporciona derivados que son útiles para el tratamiento o prevención de afecciones o trastornos asociados a actividad de DGAT1 en animales, en particular en seres humanos.

El compuesto proporcionado por la presente invención tiene la siguiente estructura

A-L1-B-C-D-L2-E

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un heterociclo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre halógeno, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-12, ciano, trifluorometilo, alcoxi C1-10, hidroxilo y amino;

5 L1 es NH;

B está seleccionado entre un grupo piridina, N-óxido de piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazol y tiazol en el que además de los restos L1 y C-D al cual se encuentra unidos, el resto B puede tener de 1 a 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-12, ciano, trifluorometilo, alcoxi C1-10, hidroxilo y amino;

10 C es un grupo fenilo divalente que puede estar no sustituido o puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-12, ciano, trifluorometilo, alcoxi C1-10, hidroxilo y amino;

D es un grupo ciclohexilo divalente que puede estar no sustituido o puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-12, ciano, trifluorometilo, alcoxi C1-10, hidroxilo y amino;

15 L2 es un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

E está seleccionado entre un grupo -COOH y un grupo carboxamida.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, formas cristalinas o polimorfos de los mismos.

20 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprende el compuesto que se ha definido anteriormente y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona combinaciones farmacéuticas que comprenden:

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

ii) al menos un compuesto seleccionado entre

a) agentes antidiabéticos,

25 b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes anti-obesidad,

d) agentes anti-hipertensores,

e) agonistas de receptores de activador-proliferador de peroxisomas.

30 La presente invención también proporciona un compuesto como se ha descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento, y para su uso en el tratamiento de obesidad, diabetes, bulimia, síndrome X, resistencia a insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, pancreatitis y enfermedad de hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, trastorno cardíaco congestivo, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión de reperfusión por isquemia, aneurisma, restenosis y estenosis vascular.

35 Descripción detallada de la invención

40 A continuación se listan las definiciones de diversos términos usados para describir los compuestos de la presente invención. Estas definiciones aplican a los términos tal y como se usan durante toda la memoria descriptiva y, de lo contrario, están limitados en ejemplos específicos ya se individualmente o como parte de un grupo más grande, por ejemplo, en el que un punto de unión de un determinado grupo se limita a un átomo específico dentro de ese grupo.

La expresión "alquilo sustituido o no sustituido" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1-20 átomos de carbono, preferentemente de 1-10 átomos de carbono, que contienen de 0 a 3 sustituyentes. Los grupos alquilo no sustituidos a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo y octilo. Los grupos alquilo sustituidos incluyen, pero sin limitarse a, grupos alquilo sustituidos por uno o más de los siguientes grupos: halo, hidroxilo, alcanilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, alcanoloxi, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfamoilo, sulfoamido, carbamoilo, ciano, carboxi, acilo, arilo, alqueno, alquino, alquilalquilo, aralcanilo, aralquiltio, alquilsulfonilo, ariltio, aroilo, aroiloxi, ariloxycarbonilo, aralcoxi, guanidino, amino opcionalmente sustituido, heterociclilo.

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

10 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos de 3-12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede contener uno o más enlaces dobles de carbono a carbono, o el cicloalquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, acilamino, carbamoilo, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, sulfonilo, sulfoamido, sulfamoilo y heterociclilo.

15 El término "carboxamida" se refiere a $-C(O)-NHR_{\alpha}$, en el que R_{α} está seleccionado entre hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_8 , un grupo cicloalquilo, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido y carboxamida es preferentemente $-C(O)-NH_2$.

Los grupos de hidrocarburo monocíclico a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

20 Los grupos de hidrocarburo bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo.

Los grupos de hidrocarburo tricíclico a modo de ejemplo incluyen adamantilo.

El término "alcoxi" se refiere a alquilo-O-

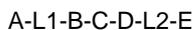
25 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, insaturado o completamente saturado, opcionalmente sustituido, que es un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden opcionalmente estar oxidados. El grupo heterocíclico se puede unir a un heteroátomo o un átomo de carbono.

35 Los grupos heterocíclicos bicíclicos a modo de ejemplo incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirropiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo y similares.

El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos sustituidos. Grupos heterocíclicos sustituidos se refiere a grupos heterocíclicos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes.

40 El término "divalente" se refiere a un residuo ligado a al menos dos residuos y opcionalmente que tiene sustituyentes adicionales. A modo de ejemplo, dentro del contexto de la presente invención la expresión "residuo de fenilo divalente sustituido o no sustituido" se considera que es equivalente a la expresión "residuo de fenileno sustituido o no sustituido".

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura siguiente



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un heterociclo bicíclico de 7 a 12 miembros sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes escogidos entre halógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-12} , ciano, trifluorometilo, alcoxi C_{1-10} , hidroxilo y amino;

L1 es NH;

5 B está seleccionado entre un grupo piridina, N-óxido de piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazol y tiazol en el que además de los restos L1 y C-D al cual se encuentra unidos, el resto B puede tener de 1 a 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

C es un grupo fenilo divalente que puede estar no sustituido o puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

D es un grupo ciclohexilo divalente que puede estar no sustituido o puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

10 L2 es un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y

E está seleccionado entre un grupo -COOH y un grupo carboxamida.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, formas cristalinas o polimorfos de los mismos.

15 Cuando A del resto es un heterociclilo bicíclico, preferentemente es bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazolopiridina, indol, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indazol, cinolina, quinazolina, quinoxalina o residuo de ftalazina. Más preferentemente, el grupo heterocíclico bicíclico está seleccionado entre un bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, oxazolopiridina, tiazolopiridina o grupo imidazolopiridina.

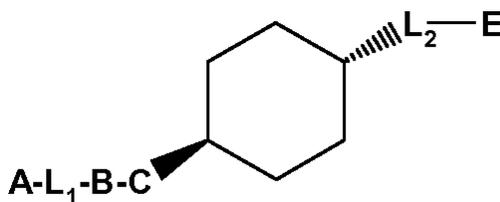
20 En una realización preferida, el resto de enlazador L1 se une al anillo del grupo heteroarilo bicíclico que contiene el heteroátomo.

Además de los restos L1 y C-D al cual se encuentra unido, el resto B puede tener de 1 a 3 sustituyentes adicionales.

De acuerdo con la presente invención, el resto C dentro del elemento estructural C-D es un grupo fenilo divalente. Como se ha comentado anteriormente, los términos "fenileno" o "bencendiilo" se consideran equivalentes.

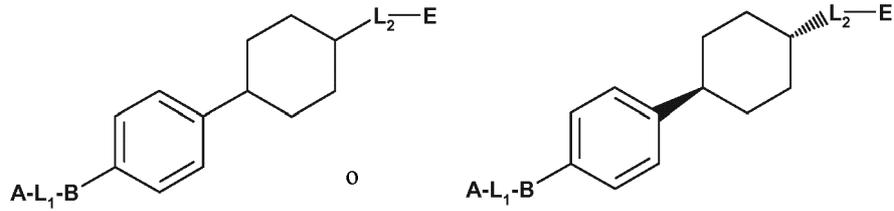
El residuo de fenilo divalente puede ser no sustituido o puede tener de 1 a 4 sustituyentes.

25 Cuando un resto D es un ciclohexilo sustituido o no sustituido, el resto A-L1-B-C y el resto -L2-E están en una configuración trans por ejemplo.



30 Los derivados de profármaco de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que, tras la administración, liberan el compuesto parental in vivo por medio de un determinado proceso fisiológico o químico, por ejemplo, un profármaco en el pH fisiológico o a través de acción enzimática se convierte en el compuesto parental.

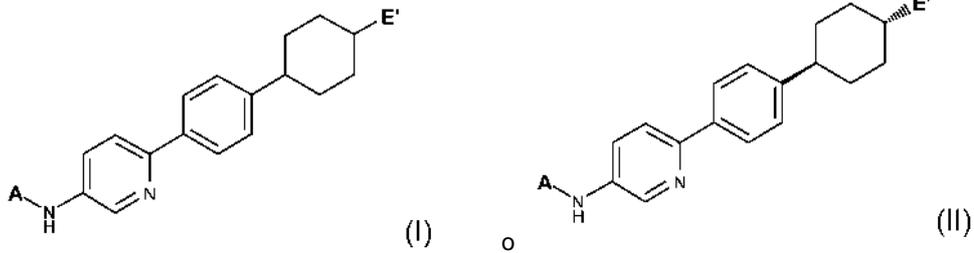
En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula;



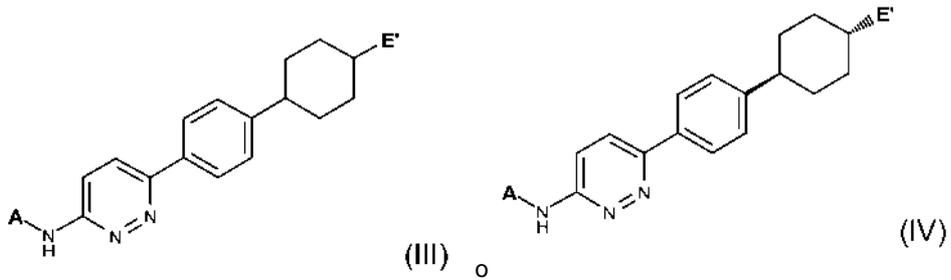
respectivamente designada como el grupo SIGMA y el grupo SIGMA', en el que los restos A', L1, B y -L2E son los mismos que los restos preferidos descritos en la presente memoria anteriormente para la estructura A-L1-B-C-D-L2-E.

- 5 La invención abarca los compuestos de los grupos SIGMA y SIGMA' en los que el resto -L2-E es equivalente a los grupos E' descritos a continuación.

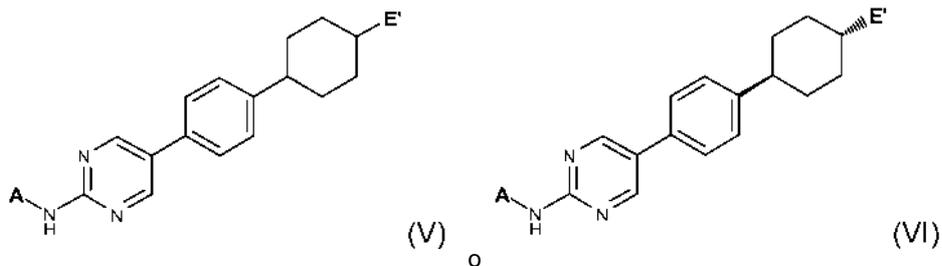
Se prefieren los compuestos de fórmula;



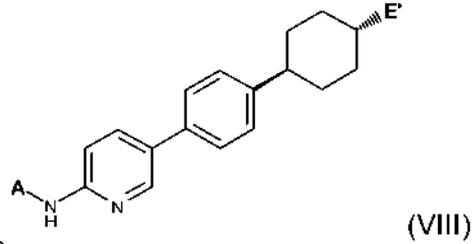
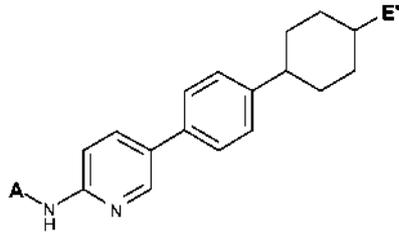
- 10 respectivamente designados como el grupo ALFA y el grupo ALFA', de los compuestos de fórmula



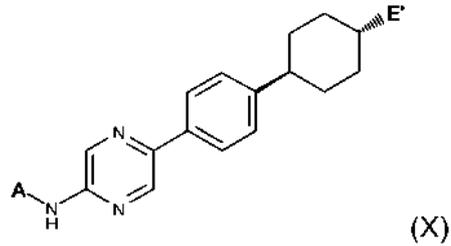
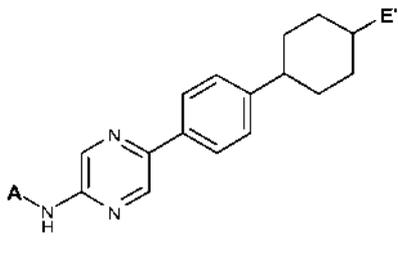
respectivamente designados como el grupo BETA y el grupo BETA', de los compuestos de fórmula



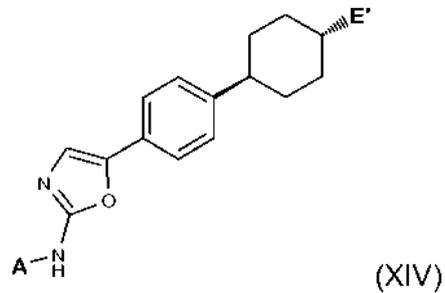
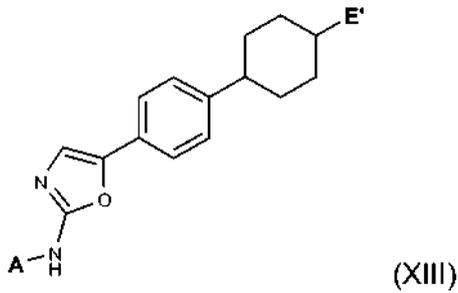
- 15 respectivamente designados como el grupo GAMMA y el grupo GAMMA', de los compuestos de fórmula



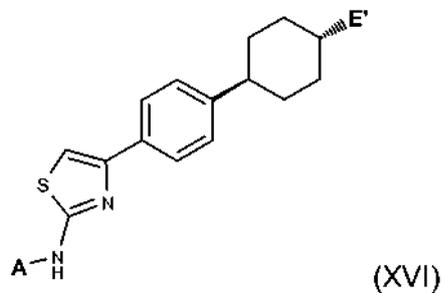
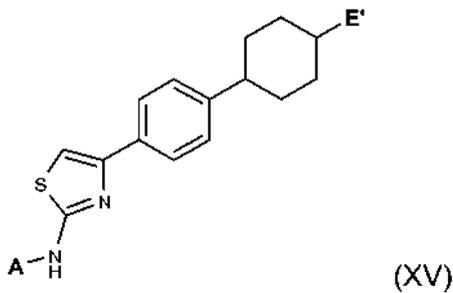
respectivamente designados como el grupo DELTA y el grupo DELTA', de los compuestos de fórmula



5 respectivamente designados como el grupo EPSILON y el grupo EPSILON', de los compuestos de fórmula



respectivamente designados como el grupo KAPPA y el grupo KAPPA', de los compuestos de fórmula



10

respectivamente designados como el grupo ZETA y el grupo ZETA', en los que;

- E' es -L2-E,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, estereoisómeros, formas cristalinas o polimorfos de los

mismos.

Se prefieren los compuestos en los grupos ALFA, ALFA', BETA, BETA', GAMMA, GAMMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', KAPPA, KAPPA', ZETA, ZETA', en los que los restos A y los restos -L₂E son los mismos que los restos preferidos descritos anteriormente en la presente memoria para la estructura A-L₁-B-C-D-L₂-E.

- 5 La presente invención también abarca sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, formas cristalinas o polimorfos de los tres compuestos anteriormente descritos en la presente memoria en los grupos, ALFA', BETA, BETA', GAMMA, GAMMA', DELTA, DELTA', EPSILON, EPSILON', KAPPA, KAPPA', ZETA, ZETA', SIGMA y SIGMA'.

- 10 Los compuestos de la invención que dependen de la naturaleza de los sustituyentes poseen uno o más centros estereogénicos. Los diastereoisómeros resultantes, isómeros ópticos, es decir, enantiómeros e isómeros geométricos y mezclas de los mismos, quedan englobados por la presente invención.

Las realizaciones particulares de la invención son los compuestos:

ácido (4-{4-[5-(benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

ácido (4-{4-[5-(6-metil-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

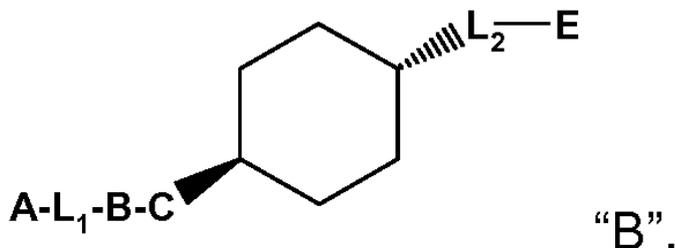
- 15 ácido (4-{4-[5-(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético; y

ácido (4-{4-[5-(5-cloro-6-metoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;

o en cualquier caso una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 20 En una realización adicional, los compuestos listados anteriormente están en forma de sus correspondientes sales de potasio, sodio, ácidos clorhídrico, metanosulfónico, fosfórico o sulfúrico. Las sales se pueden preparar por medio de los métodos descritos en la presente memoria.

En una realización adicional, los compuestos listados anteriormente, en los que el resto D es un grupo ciclohexilo divalente sustituido o no sustituido, están en una configuración trans como viene representado por medio de la figura "B"



- 25 Los procesos descritos en la presente memoria para la preparación de los compuestos anteriores se pueden llevar a cabo en atmósfera inerte, preferentemente bajo atmósfera de nitrógeno.

- 30 En los compuestos de partida y los intermedios que se convierten en los compuestos de la presente invención de la manera que se describe en la presente memoria, los grupos funcionales presentes, tales como amino, tiol, grupos carboxilo e hidroxilo, están opcionalmente protegidos por medio de grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica de preparación. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos, son los que se pueden convertir en condiciones suaves en grupos de amino tiol, carboxilo e hidroxilo libres, sin destruir el armazón o sin que tengan lugar otras reacciones secundarias no deseadas.

- 35 La finalidad de introducir grupos protectores es proteger los grupos funcionales frente a las reacciones no deseadas con los componentes de reacción en las condiciones usadas para llevar a cabo la transformación química deseada. La necesidad de elección de los grupos protectores para una reacción particular se conoce por parte de los expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional objeto de protección (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y las condiciones de reacción.

- 40 Los grupos protectores bien conocidos que cumplen estas condiciones y su introducción y retirada se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

- Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con los métodos convencionales, en presencia o ausencia de un diluyente, preferentemente, tal como son inertes frente a los reactivos y los disolventes de los mismos, de catalizadores, condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferentemente en el punto de ebullición o en valores próximos de los disolventes usados, y a presión atmosférica o por encima de presión atmosférica. Los disolventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidas se explican en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.
- Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir uno en el otro de acuerdo con los métodos que ya se conocen generalmente per se.
- Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los métodos, los nuevos compuestos pueden estar en forma de uno de los isómeros posibles o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereoisómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos. Los isómeros posibles anteriormente mencionados o mezclas de los mismos se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.
- Se puede separar cualquier mezcla de isómero o isómeros resultantes sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, para dar lugar a los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.
- Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen cada uno en forma libre, o en forma de una sal de los mismos, preferentemente, en una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o como derivado de profármaco de los mismos.
- Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalino térreos, sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitlohexilamina y sales de N-metil-D-glucamina; sales con amino ácidos tales como arginina y lisina. Las sales se pueden formar usando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de un disolvente alcohólico o de éter, tal como alcohol inferior. A partir de las soluciones de lo anteriores, se pueden precipitar las sales con éteres, por ejemplo, éter dietílico o acetonitrilo. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres por medio de tratamiento con ácidos. Estas y otras sales también se pueden usar para la purificación de los compuestos obtenidos.
- Alternativamente, también se pueden preparar sales de metal alcalino de compuestos ácidos a partir del éster correspondiente, es decir, éster de ácido metil o etil carboxílico. El tratamiento del éster apropiado con una base alcalina tal como hidróxido de sodio, potasio o litio en un disolvente alcohólico o de éter puede permitir directamente la obtención de la sal de metal alcalino, que puede precipitar a partir de la mezcla de reacción mediante adición de un co-disolvente tal como éter dietílico o acetonitrilo.
- Los compuestos de la invención, en general, se pueden convertir en sales de adición de ácido, especialmente en sales farmacéuticamente aceptables. Se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o hidrohálico o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos-(C₁-C₄) que, por ejemplo, están sustituidos o no por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tal como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como amino ácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos-(C₁-C₄), por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que están sustituidos o no sustituidos (por ejemplo, mediante halógeno). Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido maleico y metanosulfónico.
- Estas sales se pueden preparar por medio de suspensión o disolución de los compuestos preferidos en un disolvente orgánico o agua o una mezcla apropiada de los dos, seguido de adición del ácido apropiado. La sal resultante se puede aislar mediante precipitación y o retirada del disolvente. La precipitación de la sal se puede mejorar mediante adición de co-disolventes tales como disolventes de éter o acetonitrilo, enfriamiento, formación de cristales seminales y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.
- Los derivados de profármaco de cualquier compuesto de la invención son derivados de dichos compuestos que, tras la administración, liberan el compuesto parental in vivo por medio de un determinado proceso fisiológico o químico, por ejemplo, un profármaco en el pH fisiológico o a través de acción enzimática se convierte en el compuesto parental. Los derivados de pro-fármaco a modo de ejemplo son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados de S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en los acilo tiene el significado que se ha definido en la presente memoria.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización.

5 Como se describe anteriormente en la presente memoria, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de afecciones con mediación de actividad DGAT1. Dichos compuestos se pueden emplear, de este modo, terapéuticamente para el tratamiento de deficiencia en la tolerancia a glucosa, diabetes de tipo 2 y obesidad.

La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacológicamente activo de la presente invención, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas apropiadas para administración intestinal, tal como oral o rectal; transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de afecciones con mediación de actividad de DGAT1. Dichas afecciones incluyen deficiencia en la tolerancia a glucosa, diabetes de tipo 2 y obesidad.

15 De este modo, los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden emplear en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de las mismas junto con, o mezclas con, excipientes apropiados para su aplicación intestinal o parenteral. Se prefieren comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

20 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

25 Las composiciones inyectables son preferentemente soluciones acuosas isotónicas o suspensiones y supositorios y se preparan ventajosamente a partir de emulsiones grasas o suspensiones.

30 Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener coadyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación y emulsión, agentes que favorecen la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos tradicionales de mezcla, granulación o revestimiento, respectivamente y contienen aproximadamente un 0,1-75 %, de forma preferida aproximadamente 1-50 %, del principio activo.

35 Las formulaciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables y absorbibles para contribuir al paso a través de la piel del hospedador. De manera característica, los dispositivos transdérmicos están en forma de una banda que comprende un miembro de revestimiento, y recipiente que contiene el compuesto opcionalmente con excipientes, opcionalmente una barrera que controla la tasa para proporcionar el compuesto a la piel del hospedador a una tasa controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado y un medio para fijar el dispositivo en la piel.

40 Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y obesidad.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente, bien solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno de ellos en una dosis terapéutica eficaz como se presente en la técnica. Dichos agentes terapéuticos incluyen:

a) agente antidiabéticos, tales como insulina, derivados de insulina y miméticos; agentes de secreción de insulina tales como sulfonilureas, por ejemplo, glipzida, gliburida y amarillo; ligandos de receptor de sulfonilurea insulino-trópicos tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de proteína tirosina

fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores de co-transportador de glucosa dependientes de sodio tales como T-1095; inhibidores de glucógeno fosforilasa A tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa tales como acarbosa; GLP-1 (glucagón tipo péptido-1), análogos de GLP-1 tales como miméticos de Exendina-4 y GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil peptidasa IV) tales como vildagliptina;

b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA), por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno sintasa; ligandos FXR (receptor X de farneosido) y LXR (receptor X hepático); colestiramina; fibratos; resinas de unión a ácido biliar y ácido nicotínico tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de absorción de colesterol tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de colesterol-éster-transferencia-proteína) y aspirina;

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

d) agentes anti-hipertensores, por ejemplo, diuréticos de bucle tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de enzima de conversión de angiotensina (ACE) tales como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, moexiprilo, perinodoprilo, quinaprilo, ramiprilo ytrandolaprilo; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa tales como digoxina; inhibidores de neutralenopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotrilo; antagonistas de angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de renina tales como ditekireno, zanquireno, terlaquireno, alisquireno, RO 66-1132 y RO-66-1168; agentes de bloqueo del receptor β -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; agentes de bloque de canal de calcio tales como amlodipina, bepridilo, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de aldosterona sintasa.

e) agonistas de receptores de activador-proliferador de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 2004/103995 es decir compuestos de ejemplos 1 a 35 o compuestos específicamente listados en la reivindicación 21 o los compuestos específicamente descritos en la solicitud de patente WO 03/043985 es decir los compuestos de los ejemplos 1 a 7 o los compuestos específicamente listados en la reivindicación 19 y especialmente (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencensulfonil}-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico o una sal del mismo.

Otros compuestos anti-diabéticos específicos se describen por parte de Patel Mona en Expert Opin Investing Drugs, 2003, 12(4), 623-633, en las figuras 1 a 7. Se puede administrar un compuesto de la presente invención ya sea simultáneamente, antes o después del otro principio activo, bien por separado o bien mediante la misma ruta de administración, o una ruta diferente, o junto en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por medio de números de codificación, genéricos o nombres comerciales se puede adoptar a partir de la edición actual del compendio convencional "El índice Merck" o a partir de bases de datos, por ejemplo, Internacional de Patente (por ejemplo IMS World Publications).

Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico, preferentemente seleccionado entre anti-diabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes anti-obesidad o agentes anti-hipertensores, lo más preferentemente entre agentes antidiabéticos o hipolipidémicos como se ha descrito con anterioridad.

La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas como se ha descrito anteriormente para su uso como medicamento.

De este modo, la presente invención también se refiere a un compuesto como se define en las reivindicaciones y se ha descrito anteriormente para su uso como medicamento.

Una dosificación unitaria para mamífero de aproximadamente 50-70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5-500 mg del principio activo. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto activo depende de las especies del animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, edad y afección individual, forma de administración y el compuesto en cuestión.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, kit de partes, por ejemplo, para uso en cualquier método que se define en la presente memoria, que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones y se ha descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a usar de forma concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, preferentemente seleccionado entre agentes anti-diabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes anti-obesidad y agentes anti-hipertensores, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El kit puede comprender instrucciones para su administración. La combinación puede ser una combinación fija (por ejemplo, en la misma composición farmacéutica) o una combinación libre (por ejemplo, en composiciones farmacéuticas por separado).

10 Similarmente, la presente invención proporcionar un kit de partes que comprenden: (i) una composición farmacéutica de la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado entre un agente anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente anti-obesidad y un agente anti-hipertensor, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

Preferentemente, se administra un compuesto de la invención a un mamífero que lo precisa.

15 Tal y como se usa en toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" engloba todas las formas diferentes o modos de tratamiento que se conocen en la técnica pertinente y en particular incluye el tratamiento preventivo, curativo, retardo de avance y tratamiento paliativo.

Las propiedades citadas anteriormente se pueden demostrar en ensayos in vivo e in vitro usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos y órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Dichos compuestos se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, preferentemente soluciones acuosas, e in vivo ya sea por vía intestinal, parenteral, ventajosamente intravenosa, por ejemplo, en forma de suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-2} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y 1000 mg/kg, preferentemente entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede evaluarse por medio de los siguientes métodos o métodos bien descritos en la técnica:

30 La preparación de enzimas usados en el presente ensayo es una preparación de membrana a partir de células Sf9 que sobre-expresan (His)₆ DGAT1 humana. Durante todas las etapas se enfriaron muestras a 4 °C. Se descongelaron células Sf9 que expresaban (His)₆ DGAT1 humana a temperatura ambiente y se re-suspendieron a una relación 10:1 (ml de tampón/g de células) en HEPES 50 mM, 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7,5. Se homogeneizó el microgránulo re-suspendido durante 1 minuto usando un homogeneizador Brinkman PT 10/35 con un generador de 20 mm. Se sometieron las células a lisis usando un Avestin Emulsiflex (enfriado a 4 °C) a 10000-15000 psi. Se centrifugó la fracción sometida a lisis a 100.000 x g durante 1 hora a 4 °C. Se retiró el sobrenadante y se re-suspendieron los microgránulos en HEPES 50 mM, 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7,5 a 1/6 del volumen del sobrenadante. Se agruparon los microgránulos re-suspendidos y se homogeneizaron con 10 golpes de un mortero de teflón accionado por un motor Glas-Col en el ajuste 70. Se cuantificó la concentración de proteínas de la preparación de membrana usando un ensayo de proteína BCA con SDS al 1 %. Se separó en alícuotas la preparación de membrana, se congeló sobre hielo y se almacenó a -80 °C.

40 Para 50 ml, se añadieron 25 ml de tampón de reserva HEPES 0,2 M, 0,5 ml de MgCl₂ 1 M (concentración final de 5 mM) y 24,5 ml de H₂O milli-Q al homogeneizador de 55 ml Wheaton Potter-Elvehjem. Se añade la preparación enzimática (0,1 ml) y se homogeneiza la mezcla con 5 golpes sobre hielo usando el sistema homogeneizador a velocidad variable Glas-Col en el ajuste 70.

45 Para 50 ml, se añaden 0,5 ml de dioleína 10 mM a 9,5 ml de EtOH en un tubo centrífugo cónico con tapón de rosa Falcon de 50 ml. Se añadieron cinco ml de acetato de sodio 10 mM a pH 4,5 seguido de 0,5 ml de oleoil-CoA 10 mM. Finalmente, se añadieron 4,5 ml restante de acetato de sodio 10 mM a pH 4,5 seguido de 30 ml de H₂O milli-Q. Se debería agitar suavemente la solución a mano para inducir la mezcla. Las concentraciones finales de EtOH y acetato de sodio son 20 % y 2 mM, respectivamente.

50 Se disuelven los compuestos secos en el volumen apropiado de DMSO hasta una concentración final de 10 mM. Se usa una respuesta de dosis de 3 veces y 10 puntos para evaluar la potencial del compuesto. Se llevan a cabo todas las diluciones en DMSO en una microplaca de 384 pocillos de Greiner.

Se añaden 1,2 µl del compuesto en DMSO a los pocillos apropiados. Se añaden 2 µl de DMSO a controles de actividad 100 % e inhibición 100 %.

2. Se añaden 25 µl de mezcla enzimática a los pocillos y se incuba(n) la(s) placa(s) durante 10 minutos a temperatura ambiente.

3. Se añaden 10 µl de inactivación de ácido acético al 20 % a pocillos de control de inhibición de 100 %. Se somete(n) la(s) placa(s) a agitación vorticial usando un agitador vorticial de multi-tubo Tromner (ajuste 7 durante 10 segundos).

4. Se añaden 25 µl de mezcla de sustrato a todos los pocillos. Se somete(n) la(s) placa(s) a agitación vorticial usando un agitador vorticial de multi-tubo Tromner (ajuste 7 durante 10 segundos). Se incuba(n) la(s) placa(s) durante 30 minutos a temperatura ambiente.

5. Se añaden 10 µl de inactivación de ácido acético al 20 % a todos los pocillos. Se somete(n) la(s) placa(s) a agitación vorticial usando un agitador vorticial de multi-tubo Tromner (ajuste 7 durante 10 segundos).

6. Se añaden 50 µl de patrón interno de 1-butanol w/ tripalmitoleato de glicerilo a todos los pocillos.

7. Se sella(n) la(s) placa(s) con sellante de placa fuerte de super perforación usando un dispositivo de termosellado.

8. Se agitó(agitaron) la(s) placa(s) usando un agitador vorticial de multi-tubo Troemner (ajuste 10 durante 5 minutos).

9. Se centrifugó(centrifugaron) la(s) placa(s) a 162 x (1000 rpm para un roto GH-3,8) durante 5 minutos usando una centrífuga de sobremesa Beckman GS-6R.

Se analizaron las muestras por medio de LC/MS/MS usando un Waters 1525µ LC y Quattro Micro API MS. Cuando se indicó, se usó tripalmitoleína como patrón interno para controlar la variación del instrumento.

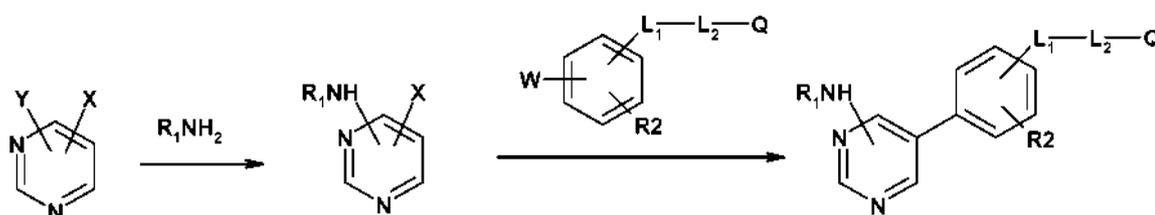
Se convirtieron los datos en % de inhibición antes del ajuste de la curva usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{(\text{respuesta de compuesto} - \text{respuesta de } 100 \% \text{ de control de inhibición})}{(\text{respuesta de } 100 \% \text{ de control de actividad} - \text{respuesta de } 100 \% \text{ de control de inhibición})} \times 100$$

Usando el método descrito anteriormente, se mostró que los compuestos de la presente invención poseían actividad inhibitoria con valores de IC50 que variaron entre 0,001 uM a 100 uM.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de reactivos comercialmente disponibles que emplean técnicas sintéticas generales conocidas por los expertos en la técnica. A continuación se resaltan esquemas de reacciones apropiados para la preparación de dichos compuestos. Se proporciona un ejemplo adicional en los siguientes ejemplos.



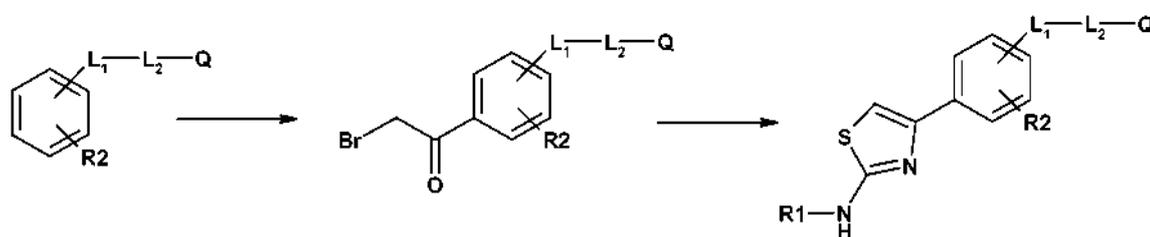
Esquema 1

Como se muestra en el Esquema 1, se pueden preparar los compuestos de la presente invención donde B es un anillo de pirimidina a partir de un material de partida funcionalizado de forma apropiada. Por ejemplo, en la secuencia sintética mostrada anteriormente, Y puede ser un átomo de halógeno, toluensulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato. El derivado de amina (descrito anteriormente como R₁NH₂) se puede condensar con la pirimidina funcionalizada en presencia de un ácido (es decir, HCl concentrado, ácido sulfúrico o cloruro de amonio) o una base (hidruro de sodio, alquil litios, amidas de litio, trietilamina, DBU), en un disolvente orgánico o acuoso, típicamente a temperatura elevada, para permitir el aducto de aminopirimidina. Esta transformación también puede

venir facilitada a través de catálisis del metal de transición; por ejemplo, los reactivos de cobre o paladio que se pueden someter a formación de complejos con ligandos adicionales (por ejemplo, ligandos de fosfina tales como BINAP, X-Phos, tri-*t*-butil fosfina o ligandos de amina tales como derivados de *N,N*-ciclohexano diamina) en presencia de una base pueden facilitar la síntesis de amino pirimidina.

- 5 La amino pirimidina resultante se puede acoplar posteriormente a un intermedio de areno funcionalizado de forma apropiada. Por ejemplo, cuando X es un átomo de halógeno, toluensulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, W en el esquema anterior puede ser un sustituyente organometálico (por ejemplo, boro, estaño, cinc, magnesio) que se puede someter a condiciones de acoplamiento cruzado de metal de transición conocidas por los expertos en la técnica. Dichos eventos de acoplamiento cruzado se pueden favorecer por medio
- 10 de complejos de paladio tales como Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄ que pueden estar soportados adicionalmente por ligandos (fosfinas, carbenos *N*-heterocíclicos). Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o acetato de potasio en condiciones anhidras o acuosas.

Para casos en los que Q es un derivado de ácido carboxílico protegido, la hidrólisis se puede favorecer por medio de bases acuosas tales como hidróxido de litio o alternativamente en condiciones ácidas para permitir el producto final.

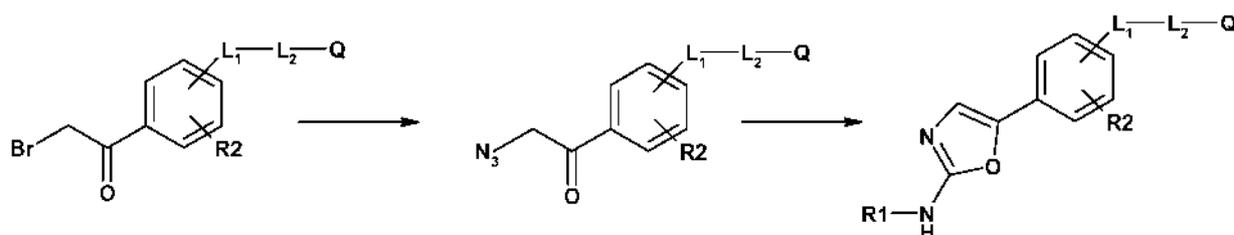


15

Esquema 2

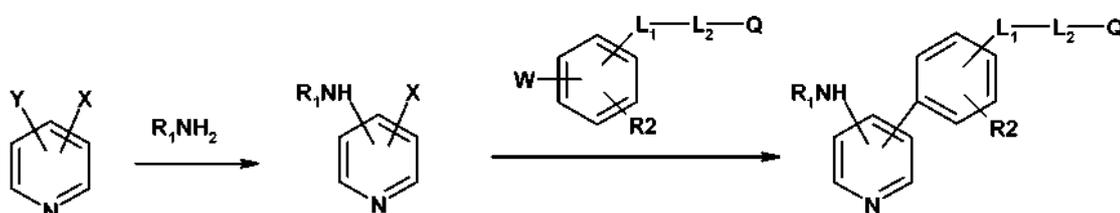
Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de la presente invención en los que B es un anillo tiazol se pueden preparar partiendo del derivado de fenilo apropiado. La acilación con un derivado de ácido carboxílico activado (cloruro de ácido o bromuro de ácido) en presencia de un ácido de Lewis tal como tricloruro de aluminio puede permitir la obtención del derivado de bromo acetofenona mostrado con anterioridad. La condensación de este

20 intermedio con una tiourea funcionalizada de forma apropiada en presencia de una base tal como carbonato de potasio o trietilamina puede producir el amino tiazol mostrado con anterioridad.



Esquema 3

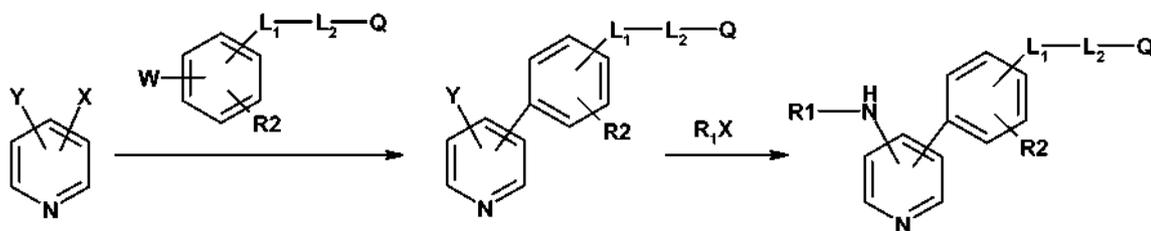
- 25 Para los compuestos de la presente invención en los que B es un anillo oxazol, se puede usar la secuencia sintética general descrita en el esquema 3. La conversión del derivado de bromo acetofenona en el correspondiente intermedio azido puede tener lugar por medio de reacción de azida de litio o sodio en un disolvente orgánico que puede o no contener agua. El intermedio de azido cetona puede tratarse posteriormente con una triaril o triarilfosfina (tal como trifenilfosfina) en presencia de un isotiocianato para permitir la obtención del correspondiente
- 30 amino oxazol. Esta ciclación con frecuencia requiere calentamiento, y se describe por parte de Dhar et al en Bioorg. Med. Chem. Lett 12 (2002) 3125-3128.



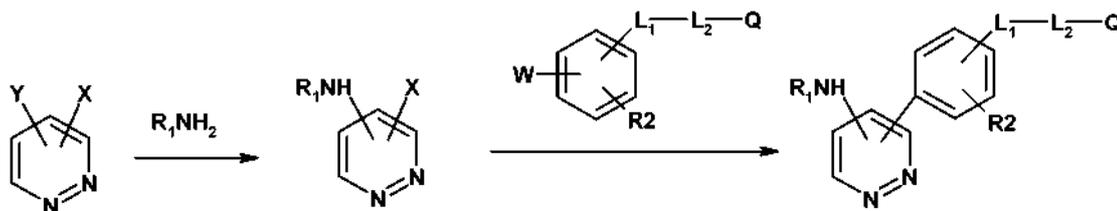
Esquema 4

Para los compuestos de la presente invención en los que B es un anillo de piridina, se puede usar la secuencia sintética general descrita en el esquema 4. Se puede hacer reaccionar un derivado amino con el derivado de piridina apropiado para permitir la obtención del correspondiente intermedio de piridina. Por ejemplo, cuando Y es un grupo saliente colocado de forma apropiada (es decir, en la posición 2 o 4) tal como un átomo de halógeno, toluensulfonato, metanosulfonato o trifluorometanosulfonato, el derivado amino R_1NH_2 se puede hacer reaccionar en presencia de un ácido (tal como HCl o ácido sulfúrico) o una base (tal como hidruro de sodio, trietilamina o DBU) para permitir la obtención del intermedio de piridina. El uso de metales de transición tales como paladio o cobre puede también facilitar esta transformación, independientemente de donde se ubique Y. Alternativamente, las sales de cobre pueden actuar de mediadores del proceso en el que Y es un ácido borónico o derivado de éster [Véase Tet. Lett. (1998) vol. 39, p. 2941]. El derivado de amino piridina resultante se puede acoplar posteriormente al intermedio de arilo-W anterior usando una metodología de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición. Por ejemplo, cuando W es un ácido borónico/éster, trialquilestaño o trialquilsilano, compañero de aril-X apropiado cuando X es un átomo de halógeno o sulfonato puede reaccionar en presencia de un metal de transición tal como paladio con o sin un ligado de soporte para llevar a cabo la construcción de enlaces carbono-carbono. Alternativamente, W e X pueden revertirse en esta desconexión de enlace.

Alternativamente, la secuencia anterior se puede re-ordenar como se muestra a continuación:

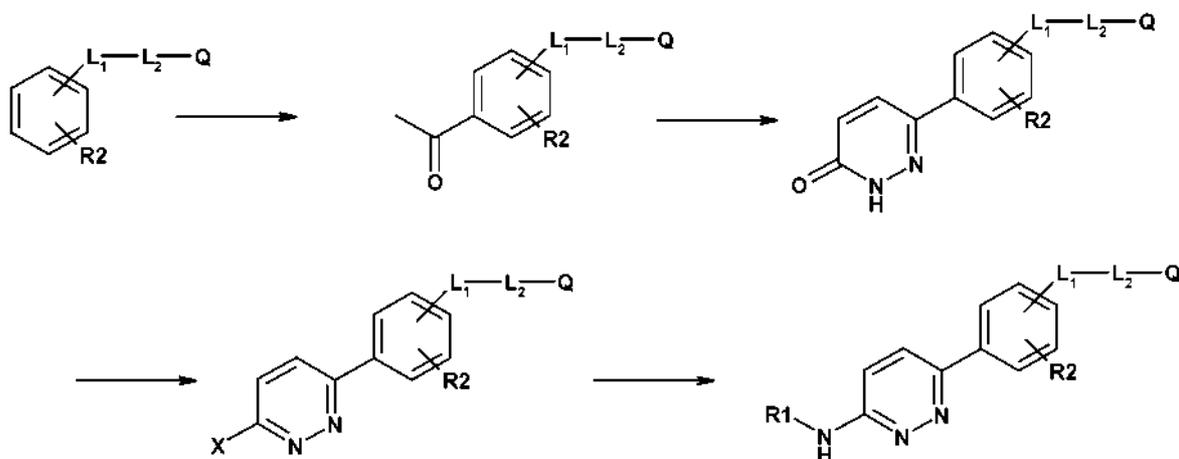


En el esquema anterior, W puede ser un éster borónico o un equivalente apropiado, X puede ser un halógeno o un sulfonato apropiado, e Y puede ser un precursor de nitrógeno tal como nitro o nitrógeno protegido tal como NHBoc. Y puede a continuación elaborarse hasta el correspondiente derivado amino, que se puede acoplar posteriormente con el derivado R_1-NH_2 apropiado en condiciones ácidas, básicas o favorecidas por metal como se ha descrito anteriormente.



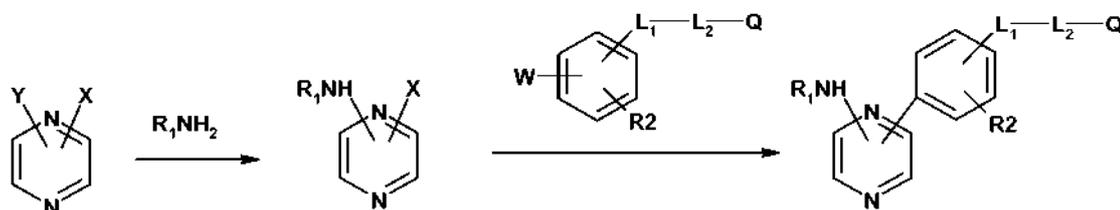
Esquema 5

Para los compuestos de la presente invención en los que B es un anillo de piridazina, se puede aplicar la secuencia sintética mostrada en el Esquema 5. Se puede hacer reaccionar un intermedio de piridazina difuncionalizado, por ejemplo 3,6-dicloropiridazina, con un amino nucleófilo R_1NH_2 en presencia de un ácido (tal como HCl o ácido sulfúrico) o una base (tal como hidruro de sodio, trietilamina o DBU) para permitir el intermedio de amino piridazina. El uso de metales de transición tales como paladio o cobre puede también facilitar esta transformación, independientemente de donde se dispongan X e Y. El derivado de amino piridazina resultante se puede acoplar posteriormente al intermedio de arilo-W anterior usando una metodología de acoplamiento cruzado catalizado por metal. Por ejemplo, cuando W es un ácido borónico/éster, trialquilestaño o trialquilsilano, compañero de aril-X apropiado cuando X es un átomo de halógeno o sulfonato puede reaccionar en presencia de un metal de transición tal como paladio con o sin un ligado de soporte para llevar a cabo la construcción de enlaces carbono-carbono. Alternativamente, W e X pueden revertirse en esta desconexión de enlace.



Esquema 6

Los compuestos de la presente invención en los que B es un anillo de piridazina también se pueden preparar por medio de la secuencia sintética mostrada en el Esquema 6. La acilación del derivado de areno de partida con el correspondiente derivado de ácido carboxílico (es decir, un cloruro de ácido) en presencia de un ácido de Lewis tal como tricloruro de aluminio puede producir el derivado de acetofenona mostrado. La construcción del anillo de piridazona se puede llevar a cabo por analogía al precedente de la bibliografía (Synthesis (1993) p. 334). La activación del intermedio de piridazona por medio de cloro o bromo piridazina puede lograrse por medio de oxicloriguro de fósforo, bromuro de fósforo o un reactivo de activación equivalente. La sustitución con la amina R₁-NH₂ puede tener lugar a continuación en condiciones ácidas, básicas o favorecidas por metal de transición.



Esquema 7

Para los compuestos de la presente invención en los que B es un anillo de pirazina, se puede aplicar la secuencia sintética mostrada en el Esquema 7. Se puede hacer reaccionar un intermedio de pirazina difuncionalizado con un nucleófilo de amina R₁NH₂ en presencia de un ácido (tal como HCl o ácido sulfúrico) o una base (tal como hidruro de sodio, trietilamina o DBU) para permitir la obtención del intermedio de piridina. El uso de metales de transición tales como paladio o cobre puede también facilitar esta transformación, independientemente de donde se dispongan X e Y. El derivado de amina pirazina resultante se puede funcionalizar con un grupo X tal como un halógeno o sulfonato, y posteriormente se puede acoplar al intermedio arilo-W anterior usando una metodología de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición. Por ejemplo, cuando W es un ácido borónico/éster, trialquilestaño o trialquilsilano, el compañero apropiado de arilo-X se puede hacer reaccionar en presencia de un metal de transición tal como paladio con o sin un ligando de soporte para llevar a cabo la construcción de enlaces carbono-carbono. Alternativamente, W e X pueden revertirse en esta desconexión de enlace.

Ejemplos

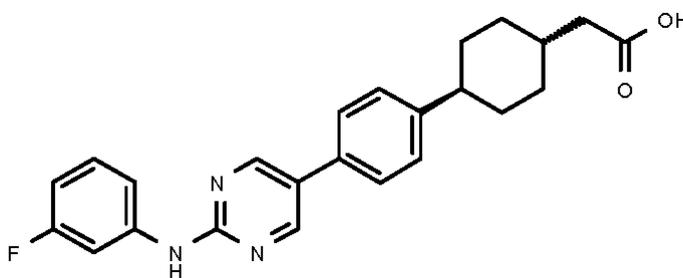
Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no se interpreten como limitaciones de la misma. Si no se menciona en modo alguno, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 50 mm de Hg y 100 mm de Hg. La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por medio de métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (m.p.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y RMN. Las abreviaturas usadas con las convencionales en la técnica.

Condiciones de HPLC:

- A: Columna Inertsil 4.6 mm x 5 cm C8-3, Acetonitrilo de 10 a 90 % en formiato de amonio 5 mM, gradiente de 2 min, 4 ml/min, 50 grados centígrados
 B: Columna Inertsil 4.6 mm x 5 cm C8-3, Acetonitrilo de 40 a 90 % en formiato de amonio 5 mM, gradiente de 2 min, 4 ml/min, 50 grados centígrados
 5 C: Columna Inertsil 4.6 mm x 5 cm C8-3, Acetonitrilo de 40 a 90 % en ácido acético 0,1 %, gradiente de 2 min, 4 ml/min, 50 grados centígrados
 D: Columna: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 cm x 4,6mm x 5 µm
 Temperatura de la columna: Ambiente
 Caudal: 1,4 ml/min
 10 Volumen de inyección: 3,0 µl
 Gradiente: A= Ácido trifluoroacético 0,1 % (TFA) en Agua
 B = Ácido Trifluoroacético 0,05 % (TFA) en Acetonitrilo
 0 - 95 % B en 19,0 min, 1,8 min de residencia
 E: Gemini C18 4,6 x 50mm, tamaño de partícula 5µm; 5-100 % ACN/H2O + 5mM NH4OH/8min

15 Ejemplo de Referencia 1-1.

Ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (5-Bromopirimidin-2-il)-(3-fluorofenil)-amina

- Se añade 3-fluorofenilamina (0,293 ml, 2,58 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg, 2,58 mmol), EtOH (10 ml) y HCl concentrado (0,2 ml) a un vial de microondas. Posteriormente se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 15 minutos. Se añade agua (20 ml) y se somete a extracción con EtOAc. Se lava la fase orgánica con NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por medio de cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 6,83 - 6,88 (m, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 1 H) 7,28 (s.a, 1H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,74 (dt, J=11,37, 2,27 Hz, 1 H) 8,56 (s, 2 H); (M+H)⁺ 269,9.

25 B. éster metílico de ácido (4-{4-[2-(3-fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

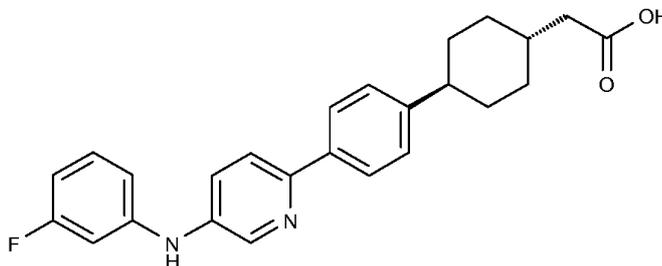
- Se calienta la mezcla de (5-bromopirimidin-2-il)-(3-fluorofenil)-amina (75 mg, 0,28 mmol), éster metílico de ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (Patente WO2004 047755) (100 mg, 0,28 mmol), PdCl₂dppf (12 mg, 0,014 mmol), carbonato de sodio (solución 2M, 0,35 ml) y DME (2 ml) en un microondas a 125 °C durante 15 minutos. Se somete a extracción la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con solución de NH₄Cl. Se seca la fase orgánica y se seca con MgSO₄, se filtra y se usa directamente en la siguiente etapa: (M+H)⁺ 420,3.

C. ácido (4-{4-[2-(3-fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

- A una solución de éster metílico de ácido (4-{4-[2-(3-fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (bruto a partir de loa anterior) en DMF (2,5 ml), se añade LiOH (solución al 10 %, 1 ml) y se calienta la mezcla de reacción a 60 °C durante 1,5 h. Posteriormente, se somete la mezcla a purificación por HPLC para proporcionar el compuesto del título: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,09 - 1,15 (m, 1 H) 1,50 (td, J=12,44, 9,98 Hz, 1 H) 1,63 (d, J=5,31 Hz, 6 H) 2,37 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 6,76 (td, J=8,21, 2,27 Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 4 H) 7,52 (dd, J=8,34, 1,26 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1H) 7,63 (t, J=4,04 Hz, 2 H) 7,87 (d, J=12,38 Hz, 1 H) 8,84 - 8,86 (m, 2 H) 9,99 (s, 1 H); (M+H)⁺ = 406,2.

- Alternativamente, se puede disolver el éster metílico en THF y se puede tratar con hidróxido de sodio acuoso (4 equivalentes). Se puede agitar posteriormente la mezcla a 50 grados durante 12 horas, momento en el que se puede añadir agua y se puede retirar la mayoría del disolvente orgánico a presión reducida. La adición de acetonitrilo seguida de enfriamiento puede dar lugar a un precipitado que se puede aislar por medio de filtración para permitir la obtención del compuesto del título en forma de la correspondiente sal de sodio.

Ejemplo de Referencia 5-17.

ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético**A. éster metílico de ácido {4-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético**

5 A una solución de éster metílico de ácido 2-bromo-5-nitropiridina (0,81 g, 4,0 mmol, 1,0 equiv) y {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético (1,5 g, 4,0 mmol, 1,05 equiv) en DME 20 ME se añadió 2 MI de solución de carbonato de potasio saturado seguido de 50 mg de catalizador de Pd(PPh₃)₄. Posteriormente se calienta la reacción a 80 °C durante el fin de semana. La retirada de volátiles a vacío seguida de cromatografía de gel de sílice (20 % de EtOAc en hexanos) permitió la obtención del compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 - 1,06 (m, 1 H) 1,00 (dd, J=12,76, 2,15 Hz, 2 H) 1,30 - 1,42 (m, J=12,82, 12,60, 12,60, 2,91 Hz, 2 H) 1,65 (s. a, 2 H) 1,68 (d, J=3,54 Hz, 3 H) 2,11 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 7,27 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,98 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 8,08 (dd, J=8,84, 0,51 Hz, 1 H) 8,47 (dd, J=8,84, 2,78 Hz, 1 H) 9,27 (d, J=2,27 Hz, 1 H) (M+H)⁺ 355,1.

B. éster metílico de ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético

15 A una solución de éster metílico de ácido {4-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético (1,4 g, 4,0 mmol) en 20 MI EtOH se añadió Pd/C (0,4 g) seguido de formiato de amonio (2 g). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La retirada de disolvente a vacío permitió la obtención del compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,20 (m, 2 H) 1,43 - 1,54 (m, 1 H) 1,48 (dd, J=12,57, 2,46 Hz, 2H) 1,81 (d, J=11,75 Hz, 6 H) 2,26 (d, J=6,69 Hz, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 6,98 (dd, J=8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,57 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 8,00 (d, J=2,65 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 325,2.

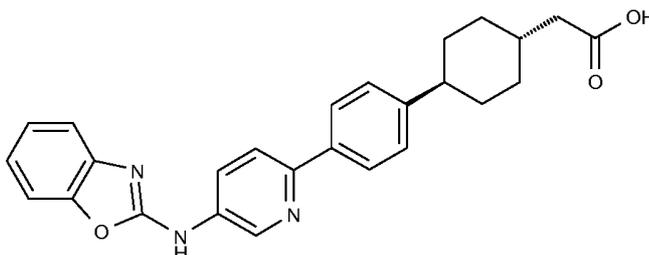
C. éster metílico de ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

25 A una solución de éster metílico de ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil)-acético (0,10 g, 0,3 mmol, 1,0 equiv) y ácido 3-fluorofenil borónico (0,086 g, 0,61 mmol, 2,0 equiv) en 5 MI diclorometano, se añadió piridina (0,05 MI, 0,61 mmol, 2,0 equiv), acetato de cobre (II) (0,084 g, 0,46 mmol, 1,5 equiv) y tamices moleculares 4A. Se permitió la agitación de la mezcla homogénea abierta a la atmósfera durante 18 h. La purificación por medio de cromatografía de gel de sílice (20-45 % EtOAc en hexanos) permitió la obtención del compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 - 1,27 (m, 2 H) 1,47 (s. a., 1 H) 1,53 (dd, J=12,51, 2,65 Hz, 1 H) 1,67 (s. a., 1 H) 1,85 (d, J=12,38 Hz, 4 H) 2,29 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 6,69 (td, J=8,46, 2,53 Hz, 1 H) 6,89 (dt, J=11,62, 2,15 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=7,83, 1,77 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,34 Hz, 2H) 7,63 (dd, J=8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 8,71 (s, 1H); (M+H)⁺ 419,3.

D. ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

35 A una solución de éster metílico de ácido (4-{4-[5-(3-fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (0,10 g) en 5 MI THF se añadió 5 MI de una solución de LiOH 4 M. Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente, posteriormente se calentó a 60 °C durante la noche. La acidificación hasta Ph 1 usando HCl concentrado permitió un precipitado que se filtró para permitir la obtención del compuesto del título: RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 1,12 (m, 1 H) 1,02 (dd, J=11,62, 9,35 Hz, 2 H) 1,33 (s. S., 1 H) 1,38 (dd, J=12,51, 2,65 Hz, 2 H) 1,62 (d, J=9,35 Hz, 2 H) 1,71 (d, J=10,11 Hz, 4 H) 2,03 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 6,64 - 6,73 (m, 1 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 7,29 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 1 H) 7,78 (d, J=8,34 Hz, 2H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 9,26 (s. a., 1 H); (M+H)⁺ 405,1.

40 Ejemplo 5-23.**ácido (4-{4-[5-(benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético**



A. éster metílico de ácido (4-{4-[5-(benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

Se disolvieron 65 mg de éster metílico de ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético y 0.3 MI de 2-clorobenzoxazol en 1,5 MI de t-BuOH/DME (1:1) en un tubo de microondas 5 MI con una barra de agitación. Se añadieron 0,1 MI de HCl-4N en dioxano y se selló el recipiente de reacción y se calentó a 120 °C durante 2 horas por medio de microondas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se filtraron y lavaron los precipitados resultantes con acetato de etilo. Se secó la torta filtrante con aire en el embudo de succión y se analizó por medio de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,2 (s, 3 H) 1,5 (s, 2 H) 1,8 (s, 6 H) 2,3 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 3,6 (s, 4 H) 7,2 (m, 1 H) 7,3 (m, 1 H) 7,3 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,5 (d, J=13,9 Hz, 2 H) 8,0 (m, 3 H) 8,4 (m, 1 H) 8,9 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 11,0 (s, 1 H); (M+H)⁺ 442,2.

ácido B. (4-{4-[5-(benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

Se agitó éster metílico de ácido (4-[4-[5-(benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético en 4 MI de THF/agua (1:1) y se trató con 30 mg de LiOH a temperatura ambiente. Posteriormente se calentó la reacción a 50 °C y se agitó durante la noche. El análisis de LC-MS indicó que la reacción fue completa. Se diluyó la reacción con agua (2 MI) y se neutralizó con HCl 6N. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y acetato de etilo. El precipitado se secó y se analizó por medio de RMM ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,1 (m, 2 H) 1,5 (s, 2 H) 1,8 (t, J=6,7 Hz, 1 H) 1,8 (s, 4 H) 2,2 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 7,2 (td, J=7,8, 1,3 Hz, 1H) 7,3 (td, J=7,6, 1,1 Hz, 1 H) 7,3 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,5 (dd, J=13,9, 7,3 Hz, 2 H) 8,0 (d, J=8,1 Hz, 3 H) 8,3 (dd, J=8,7, 2,7 Hz, 1 H) 8,9 (d, J=3,0 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 428,1.

Alternativamente, se puede disolver el éster metílico en THF y se puede tratar con hidróxido de sodio acuoso (4 equivalentes). Se puede agitar posteriormente la mezcla a 50 grados durante 12 horas, momento en el que se puede añadir agua y se puede retirar la mayoría del disolvente orgánico a presión reducida. La adición de acetonitrilo seguida de enfriamiento puede dar lugar a un precipitado que se puede aislar por medio de filtración para permitir la obtención del compuesto del título en forma de la correspondiente sal de sodio: RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8,73 (s, 1 H), 8,29 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,86 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,81 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,31 (m, 2 H), 7,21 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,09 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,97 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 2,40 (m, 1 H), 1,83 (d, 2 H, J = 6,9 Hz), 1,75 (m, 4 H), 1,65 (m, 1 H), 1,40 (m, 2 H), 1,02 (m, 2 H); MS m/z 428 (M-Na+2H)⁺.

Ej. 5-92	ácido (4-{4-[5-(6-metil-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	4,43	E	442
Ej. 5-95	ácido (4-{4-[5-(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13,6	D	462
Ej. 5-96	ácido (4-{4-[5-(5-cloro-6-metoxi-benzoxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13,4	D	492,2

La presente invención también abarca cualesquiera sales de los ejemplos anteriormente descritos en la presente memoria. En particular, sales de potasio, sodio, ácidos clorhídrico, metanosulfónico, fosfórico, ácidos sulfúrico, terc-butil amina y dietilamina. Las sales se pueden preparar por medio de los métodos descritos en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

A-L1-B-C-D-L2-E

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A es un heterociclilo bicíclico de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

10 L1 es NH;

B está seleccionado entre un grupo piridina, N-óxido de piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazol y tiazol en el que además de los restos L1 y C-D al cual se encuentra unidos, el resto B puede tener de 1 a 3 sustituyentes adicionales seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

15 C es un grupo fenilo divalente que puede estar no sustituido o puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

20 D es un grupo ciclohexilo divalente que puede estar no sustituido o puede tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino;

L2 es un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y
E está seleccionado entre un grupo -COOH y un grupo carboxamida.

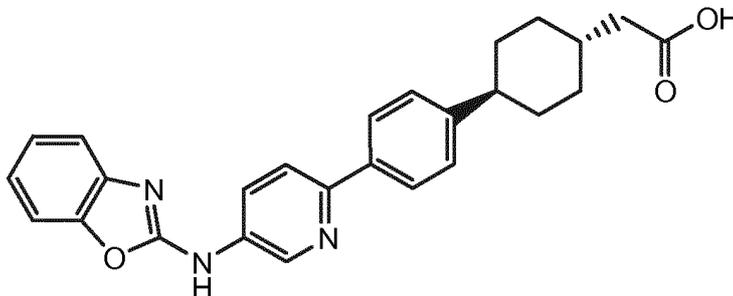
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A está seleccionado entre un grupo bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, oxazolopiridina, tiazolopiridina e imidazolopiridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂, ciano, trifluorometilo, alcoxi C₁₋₁₀, hidroxilo y amino.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está seleccionado entre:

30 ácido (4-{4-[5-(6-metil-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético;
ácido (4-{4-[5-(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético; y
ácido (4-{4-[5-(5-cloro-6-metoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es ácido (4-{4-[5-(benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula estructural



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en forma de sal de sodio.

40 7. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico.

9. Una combinación farmacéutica que comprende:

- 5 i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
ii) al menos un compuesto seleccionado entre

- 10 a) agentes antidiabéticos,
b) agentes hipolipidémicos,
c) agentes anti-obesidad,
d) agentes anti-hipertensores,
e) agonistas de receptores de activador-proliferador de peroxisomas.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

- 15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de obesidad, diabetes, bulimia, síndrome X, resistencia a insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, pancreatitis y enfermedad de hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, trastorno cardíaco congestivo, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión de reperfusión por isquemia, aneurisma, restenosis y estenosis vascular.
- 20

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2.