

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012145950/15, 29.03.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
30.03.2010 US 61/318,814

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2014 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 30.10.2012(86) Заявка РСТ:  
US 2011/030234 (29.03.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/123401 (06.10.2011)Адрес для переписки:  
129090, Москва, Б.Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):  
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):  
Чарлз МЕЙЕРС (US),  
Майкл Х. СЕРРАНО-БУ (US),  
Том ТУРЕН (US)

## (54) ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ DGAT1

## (57) Формула изобретения

1. Ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения для профилактики, замедления развития или лечения заболевания или состояния, выбранного из хиломикронемического синдрома, семейного хиломикронемического синдрома и гиперлипопротеинемии V типа.

2. Ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения для снижения уровней триглицеридов, устанавливающихся после приема пищи, у пациентов, страдающих от заболевания или состояния, выбранного из хиломикронемического синдрома, семейного хиломикронемического синдрома и гиперлипопротеинемии V типа.

3. Ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир для применения для профилактики, замедления развития или лечения симптома, выбранного из рецидивирующих эпизодов панкреатита, отложения триглицеридов в коже в форме сыпи из ксантом, гепатосplenомегалии, молочно-белых отложений триглицеридов в кровеносных сосудах задней стенки глаза (ретинальной липемии) и легких нейрокогнитивных расстройств.

4. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из п.п.1-3, где ингибитор DGAT1 представляет собой соединение структуры:

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

в которой

RU 2012145950 A

R U 2 0 1 2 1 4 5 9 5 0 A

А представляет собой замещенную или незамещенную алкильную, циклоалкильную, арильную или гетероциклическую группу,

Л1 выбран из группы, включающей:

- аминогруппу -NH-,
- замещенную аминогруппу формулы -N(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-,
- амидную группу -C(O)-NH-,
- сульфонамидную группу -S(O)<sub>2</sub>-NH- или
- мочевинную группу -NHC(O)-NH-,

В представляет собой замещенную или незамещенную моноциклическую 5- или 6-членную двухвалентную гетероарильную группу,

С-Д выбран из следующих циклических структур:

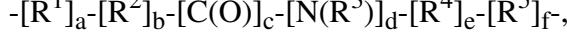
- С-Д совместно образуют замещенную или незамещенную двухвалентную бифенильную группу,
- С представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а Д представляет собой одинарную связь,
- С представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а Д представляет собой замещенное или незамещенное двухвалентное неароматическое моноциклическое кольцо, выбранное из насыщенной или ненасыщенной двухвалентной циклоалкильной группы или насыщенной или ненасыщенной двухвалентной гетероциклоалкильной группы,

- С-Д совместно образуют спиро-остаток, в котором

- первый циклический компонент представляет собой циклический компонент, конденсированный с бензольным кольцом, в котором цикл, конденсированный с фенильной частью, представляет собой 5- или 6-членный цикл, необязательно включающий один или несколько гетероатомов, причем этот первый циклический компонент присоединен к остатку В через свою фенильную часть, и
- второй циклический компонент представляет собой циклоалкильный или циклоалкилиденильный остаток, присоединенный к Л2,

Л2 выбран из группы, включающей:

- одинарную связь;
- двухвалентный остаток структуры:



в котором

а равно 0 или 1,

б равно 0 или 1,

с равно 0 или 1,

д равно 0 или 1,

е равно 0 или 1,

ф равно 0 или 1,

при условии, что  $(a+b+c+d+e+f) > 0$  и  $c=1$ , если  $d=1$ ,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой замещенный или незамещенный двухвалентный алкильный, циклоалкильный, алкенильный, алкинильный, алкиленовый, арильный или гетероциклический остаток,

$R^3$  представляет собой водород или гидрокарбиль,

или  $R^3$  и  $R_4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

при условии, что  $R^1$  и  $R^2$  не являются оба алкилами в случае, если  $c=1$  и  $d=e=f=0$ , и карбонильный атом углерода присоединен к остатку Е;

- алкилиденильную группу, связанную с остатком D через двойную связь, и E выбран из группы, включающей:
  - сульфокислотную группу и ее производные,
  - карбоксильную группу и ее производные, где карбоксильный атом углерода присоединен к L2,
    - фосфокислотную группу и ее производные,
    - альфа-кетогидроксиалкильную группу,
  - гидроксиалкильную группу, в которой атом углерода, связанный с гидроксильной группой, дополнительно замещен одной или двумя трифторметильными группами,
  - замещенный или незамещенный 5-членный гетероциклический остаток, содержащий в цикле по крайней мере два гетероатома и по крайней мере один атом углерода, причем по крайней мере один атом углерода, находящийся в цикле, связан с двумя гетероатомами; по крайней мере один из гетероатомов, с которым связан атом углерода, находящийся в цикле, также находится в цикле; и по крайней мере из гетероатомов, с которым связан атом углерода, находящийся в цикле, или по крайней мере один из гетероатомов, находящихся в цикле, несет атом водорода,
- при условии, что:
  - L2 не является одинарной связью или двухвалентной алкильной группой, если остаток D представляет собой одинарную связь,
  - L2 не является одинарной связью, если остаток D представляет собой незамещенную двухвалентную фенильную группу, а E представляет собой карбоновую кислоту или ее производное,
  - E не является карбоксамидной группой, если L2 содержит амидную группу,
  - E не является группой -COOH, если D представляет собой одинарную связь, а L2 представляет собой группу -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-, в которой карбонильный атом углерода присоединен к остатку E,
  - L2 не является двухвалентной N-метилпиримидильной группой, если остаток E представляет собой пиридинил-1,2,4-триазолильную группу,

- L2 не является группой -C(O)-[R<sup>4</sup>]<sub>e</sub>-[R<sup>5</sup>]<sub>f</sub>, если C представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а D представляет собой одинарную связь,

или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

5. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из п.п.1-3, где ингибитор DGAT1 представляет собой соединение, выбранное из:

транс-4-[4-[5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил]-фенил]циклогексануксусной кислоты,

(4-{6[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты,

{3,5-дихлор-4-{6[4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}фенокси)уксусной кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(3-хлорфениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-метоксифениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

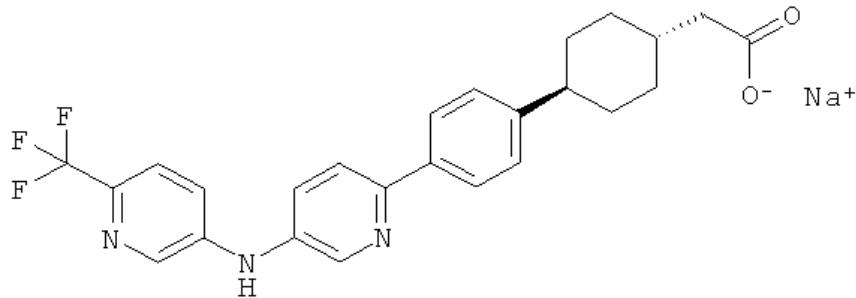
3-(4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{5-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-

диметилфенил)-2,2-дииметилпропионовой кислоты,  
 [3-(4-{5-[4-хлорфенил]-[1,3,4]оксадиазол-2-ил}-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-  
 диметилфенил)пропил]fosфокислоты,  
 {3-{3,5-диметил-4-[6-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]фенил}  
 пропил}fosфокислоты,  
 [3-(4-{6-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-  
 диметилфенил)пропил]fosфокислоты,  
 3-{4-[6-(5-метокси-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил]-3,5-диметилфенил}  
 пропионовой кислоты, и  
 3-(3,5-дихлор-4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}  
 фенил)пропионовой кислоты,  
 или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из пп.1-3, где ингибитор DGAT1 представляет собой транс-4-[4-{5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил}]фенилциклогексануксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

7. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из пп.1-3, где ингибитор DGAT1 представляет собой натриевую соль транс-4-[4-{5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил}]фенилциклогексануксусной кислоты:



8. Ингибитор DGAT1 для применения по любому из пп.1-3, где ингибитор DGAT1 используют в дозе 5-40 мг.

9. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения для профилактики, замедления развития или лечения заболевания или состояния, выбранного из хиломикронемического синдрома, семейного хиломикронемического синдрома и гиперлипопротеинемии V типа.

10. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения для снижения уровней триглицеридов, устанавливающихся после приема пищи, у пациентов, страдающих от заболевания или состояния, выбранного из хиломикронемического синдрома, семейного хиломикронемического синдрома и гиперлипопротеинемии V типа.

11. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения для профилактики, замедления развития или лечения симптома, выбранного из рецидивирующих эпизодов панкреатита, отложения триглицеридов в коже в форме сыпи из ксантом, гепатосplenомегалии, молочно-белых отложений триглицеридов в кровеносных сосудах задней стенки глаза (ретинальной липемии) и легких нейрокогнитивных расстройств.

12. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения по любому из пп.9-11, где ингибитор DGAT1 представляет собой соединение структуры:

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

в которой

А представляет собой замещенную или незамещенную алкильную, циклоалкильную, арильную или гетероциклическую группу,

L1 выбран из группы, включающей:

- аминогруппу -NH-,
- замещенную аминогруппу формулы -N(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-,
- амидную группу -C(O)-NH-,
- сульфонамидную группу -S(O)<sub>2</sub>-NH- или
- мочевинную группу -NHC(O)-NH-,

В представляет собой замещенную или незамещенную моноциклическую 5- или 6-членную двухвалентную гетероарильную группу,

C-D выбран из следующих циклических структур:

- C-D совместно образуют замещенную или незамещенную двухвалентную бифенильную группу,

- С представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а D представляет собой одинарную связь,

- С представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а D представляет собой замещенное или незамещенное двухвалентное неароматическое моноциклическое кольцо, выбранное из насыщенной или ненасыщенной двухвалентной циклоалкильной группы или насыщенной или ненасыщенной двухвалентной гетероциклоалкильной группы,

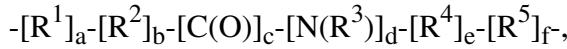
- C-D совместно образуют спиро-остаток, в котором

- первый циклический компонент представляет собой циклический компонент, конденсированный с бензольным кольцом, в котором цикл, конденсированный с фенильной частью, представляет собой 5- или 6-членный цикл, необязательно включающий один или несколько гетероатомов, причем этот первый циклический компонент присоединен к остатку В через свою фенильную часть, и

- второй циклический компонент представляет собой циклоалкильный или циклоалкилиденильный остаток, присоединенный к L2,

L2 выбран из группы, включающей:

- одинарную связь;
- двухвалентный остаток структуры:



в котором

a равно 0 или 1,

b равно 0 или 1,

c равно 0 или 1,

d равно 0 или 1,

e равно 0 или 1,

f равно 0 или 1,

при условии, что  $(a+b+c+d+e+f) > 0$  и  $c=1$ , если  $d=1$ ,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой замещенный или незамещенный двухвалентный алкильный, циклоалкильный, алкенильный, алкинильный, алкиленовый, арильный или гетероциклический остаток,

R<sup>3</sup> представляет собой водород или гидрокарбиль,

или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

при условии, что R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> не являются оба алкилами в случае, если c=1 и d=e=f=0, и

R U 2 0 1 2 1 4 5 9 5 0 A

карбонильный атом углерода присоединен к остатку E;

- алкилиденильную группу, связанную с остатком D через двойную связь, и

E выбран из группы, включающей:

- сульфокислотную группу и ее производные,

- карбоксильную группу и ее производные, где карбоксильный атом углерода присоединен к L<sub>2</sub>,

- фосфокислотную группу и ее производные,

- альфа-кетогидроксиалкильную группу,

- гидроксиалкильную группу, в которой атом углерода, связанный с гидроксильной группой, дополнительно замещен одной или двумя трифторметильными группами,

- замещенный или незамещенный 5-членный гетероциклический остаток, содержащий в цикле по крайней мере два гетероатома и по крайней мере один атом углерода, причем по крайней мере один атом углерода, находящийся в цикле, связан с двумя гетероатомами; по крайней мере один из гетероатомов, с которым связан атом углерода, находящийся в цикле, также находится в цикле; и по крайней мере из гетероатомов, с которым связан атом углерода, находящийся в цикле, или по крайней мере один из гетероатомов, находящихся в цикле, несет атом водорода,

при условии, что:

- L<sub>2</sub> не является одинарной связью или двухвалентной алкильной группой, если остаток D представляет собой одинарную связь,

- L<sub>2</sub> не является одинарной связью, если остаток D представляет собой незамещенную двухвалентную фенильную группу, а E представляет собой карбоновую кислоту или ее производное,

- E не является карбоксамидной группой, если L<sub>2</sub> содержит амидную группу,

- E не является группой -COOH, если D представляет собой одинарную связь, а L<sub>2</sub> представляет собой группу -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-, в которой карбонильный атом углерода присоединен к остатку E,

- L<sub>2</sub> не является двухвалентной N-метилпиперидинильной группой, если остаток E представляет собой пиридинил-1,2,4-триазолильную группу,

- L<sub>2</sub> не является группой -C(O)-[R<sup>4</sup>]<sub>e</sub>-[R<sup>5</sup>]<sub>f</sub>-, если C представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а D представляет собой одинарную связь,

или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

13. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения по любому из пп.9-11, где ингибитор DGAT1 представляет собой соединение, выбранное из:

транс-4-[4-[5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил]-фенил]циклогексануксусной кислоты,

(4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты,

(3,5-дихлор-4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]1H-бензимидазол-2-ил}фенокси)уксусной кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(3-хлорфениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-метоксифениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-

диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{5-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)-2,2-диметилпропионовой кислоты,

[3-(4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропил]fosфокислоты,

(3-{3,5-диметил-4-[6-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]фенил}пропил)fosфокислоты,

[3-(4-{6-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропил]fosфокислоты,

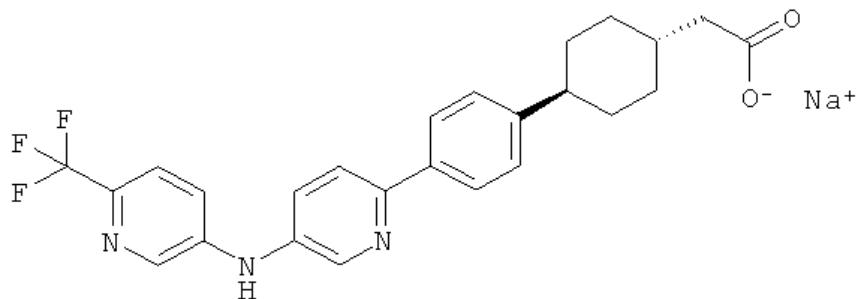
3-{4-[6-(5-метокси-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил]-3,5-диметилфенил}пропионовой кислоты и

3-(3,5-дихлор-4-[6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил]фенил)пропионовой кислоты,

или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения по любому из пп.9-11, в которой ингибитор DGAT1 представляет собой транс-4-[4-[5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил]фенил]циклогексануксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

15. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения по любому из п.п.9-11, в которой ингибитор DGAT1 представляет собой натриевую соль транс-4-[4-[5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил]фенил]циклогексануксусной кислоты:



16. Фармацевтическая композиция, включающая ингибитор DGAT1 или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, для применения по любому из пп.9-11, где ингибитор DGAT1 используют в дозе 5-40 мг.

17. Способ профилактики, замедления развития или лечения заболевания или состояния, выбранного из хиломикронемического синдрома, семейного хиломикронемического синдрома и гиперлипопротеинемии V типа, включающий введение ингибитора DGAT1 или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

18. Способ снижения уровней триглицеридов, устанавливающихся после приема пищи, у пациентов, страдающих от заболевания или состояния, выбранного из хиломикронемического синдрома, семейного хиломикронемического синдрома и гиперлипопротеинемии V типа, включающий введение ингибитора DGAT1 или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

19. Способ профилактики, замедления развития или лечения симптома, выбранного из рецидивирующих эпизодов панкреатита, отложения триглицеридов в коже в форме сыпи из ксантом, гепатосplenомегалии, молочно-белых отложений триглицеридов в

A  
2012145950  
RU

R U  
2 0 1 2 1 4 5 9 5 0  
A

кровеносных сосудах задней стенки глаза (ретинальной липемии) и легких нейрокогнитивных расстройств, включающий введение ингибитора DGAT1 или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

20. Способ по любому из пп.17-19, в котором субъектом является человек.

21. Способ по любому из пп.17-19, в котором ингибитор DGAT1 представляет собой соединение структуры:

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

в которой

А представляет собой замещенную или незамещенную алкильную, циклоалкильную, арильную или гетероциклическую группу,

L1 выбран из группы, включающей:

- аминогруппу -NH-,
- замещенную аминогруппу формулы -N(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-NH- или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-,
- амидную группу -C(O)-NH-,
- сульфонамидную группу -S(O)<sub>2</sub>-NH- или
- мочевинную группу -NHC(O)-NH-,

В представляет собой замещенную или незамещенную моноциклическую 5- или 6-членную двухвалентную гетероарильную группу,

C-D выбран из следующих циклических структур:

- C-D совместно образуют замещенную или незамещенную двухвалентную бифенильную группу,

- С представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а D представляет собой одинарную связь,

- С представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а D представляет собой замещенное или незамещенное двухвалентное неароматическое моноциклическое кольцо, выбранное из насыщенной или ненасыщенной двухвалентной циклоалкильной группы или насыщенной или ненасыщенной двухвалентной гетероциклоалкильной группы,

- C-D совместно образуют спиро-остаток, в котором

- первый циклический компонент представляет собой циклический компонент, конденсированный с бензольным кольцом, в котором цикл, конденсированный с фенильной частью, представляет собой 5- или 6-членный цикл, необязательно включающий один или несколько гетероатомов, причем этот первый циклический компонент присоединен к остатку В через свою фенильную часть, и

- второй циклический компонент представляет собой циклоалкильный или циклоалкилиденильный остаток, присоединенный к L2,

L2 выбран из группы, включающей:

- одинарную связь;
- двухвалентный остаток структуры:

-[R<sup>1</sup>]<sub>a</sub>-[R<sup>2</sup>]<sub>b</sub>-[C(O)]<sub>c</sub>-[N(R<sup>3</sup>)]<sub>d</sub>-[R<sup>4</sup>]<sub>e</sub>-[R<sup>5</sup>]<sub>f</sub>-,

в котором

а равно 0 или 1,

б равно 0 или 1,

с равно 0 или 1,

д равно 0 или 1,

е равно 0 или 1,

f равно 0 или 1,

при условии, что (a+b+c+d+e+f)>0 и c=1, если d=1,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой замещенный или незамещенный двухвалентный алкильный, циклоалкильный, алкенильный, алкинильный, алкиленовый, арильный или гетероциклический остаток,

$R^3$  представляет собой водород или гидрокарбиль,

или  $R^3$  и  $R^4$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

при условии, что  $R^1$  и  $R^2$  не являются оба алкилами в случае, если  $c=1$  и  $d=e=f=0$ , и карбонильный атом углерода присоединен к остатку E;

- алкилиденильную группу, связанную с остатком D через двойную связь, и

E выбран из группы, включающей:

- сульфокислотную группу и ее производные,

- карбоксильную группу и ее производные, где карбоксильный атом углерода присоединен к L<sub>2</sub>,

- фосфокислотную группу и ее производные,

- альфа-кетогидроксиалкильную группу,

- гидроксиалкильную группу, в которой атом углерода, связанный с гидроксильной группой, дополнительно замещен одной или двумя трифторметильными группами,

- замещенный или незамещенный 5-членный гетероциклический остаток, содержащий в цикле по крайней мере два гетероатома и по крайней мере один атом углерода, причем по крайней мере один атом углерода, находящийся в цикле, связан с двумя гетероатомами; по крайней мере один из гетероатомов, с которым связан атом углерода, находящийся в цикле, также находится в цикле; и по крайней мере из гетероатомов, с которым связан атом углерода, находящийся в цикле, или по крайней мере один из гетероатомов, находящихся в цикле, несет атом водорода,

при условии, что:

- L<sub>2</sub> не является одинарной связью или двухвалентной алкильной группой, если остаток D представляет собой одинарную связь,

- L<sub>2</sub> не является одинарной связью, если остаток D представляет собой незамещенную двухвалентную фенильную группу, а E представляет собой карбоновую кислоту или ее производное,

- E не является карбоксамидной группой, если L<sub>2</sub> содержит амидную группу,

- E не является группой -COOH, если D представляет собой одинарную связь, а L<sub>2</sub> представляет собой группу -N(CH<sub>3</sub>)-C(O)-, в которой карбонильный атом углерода присоединен к остатку E,

- L<sub>2</sub> не является двухвалентной N-метилпиперидинильной группой, если остаток E представляет собой пиридинил-1,2,4-триазолильную группу,

- L<sub>2</sub> не является группой -C(O)-[R<sup>4</sup>]<sub>e</sub>-[R<sup>5</sup>]<sub>f</sub>, если C представляет собой замещенную или незамещенную двухвалентную фенильную группу, а D представляет собой одинарную связь,

или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

22. Способ по любому из пп.17-19, в котором ингибитор DGAT1 представляет собой соединение, выбранное из:

транс-4-[4-[5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил]-фенил]циклогексануксусной кислоты,

(4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенокси)уксусной кислоты,

(3,5-дихлор-4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}

фенокси)уксусной кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(3-хлорфениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-метоксифениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропионовой кислоты,

3-(4-{5-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)-2,2-диметилпропионовой кислоты,

[3-(4-{6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропил]фосфокислоты,

(3-{3,5-диметил-4-[6-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1Н-бензимидазол-2-ил]фенил}пропил)фосфокислоты,

[3-(4-{6-[5-(4-метоксифенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)пропил]фосфокислоты,

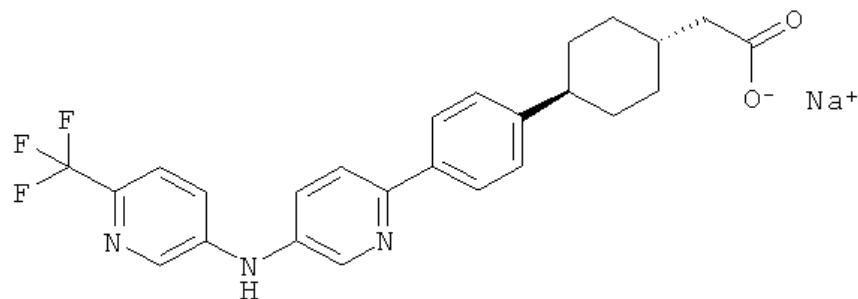
3-{4-[6-(5-метокси-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил]-3,5-диметилфенил}пропионовой кислоты и

3-(3,5-дихлор-4-[6-[5-(4-хлорфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1Н-бензимидазол-2-ил]фенил)пропионовой кислоты,

или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Способ по любому из пп.17-19, в котором ингибитор DGAT1 представляет собой транс-4-[4-[5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил]фенил]циклогексануксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

24. Способ по любому из пп.17-19, в котором ингибитор DGAT1 представляет собой натриевую соль транс-4-[4-[5-[[6-(трифторметил)-3-пиридинил]амино]-2-пиридинил]фенил]циклогексануксусной кислоты:



25. Способ по любому из п.п.17-19, в котором ингибитор DGAT1 используют в дозе 5-40 мг.