

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712796-0 A2**

(22) Data de Depósito: 29/05/2007
(43) Data da Publicação: 02/10/2012
(RPI 2178)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 271/10
A61K 31/4245
A61P 3/04
A61P 3/10

(54) Título: COMPOSTO, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE DGAT1 EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, PARA TRATAR A DIABETE MELITO E/OU A OBESIDADE EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, PROCESSO PARA UM COMPOSTO

(30) Prioridade Unionista: 30/05/2006 US 60/809297

(73) Titular(es): Astrazeneca AB

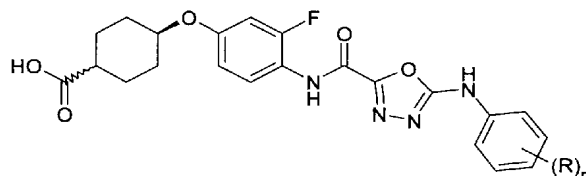
(72) Inventor(es): Alleyn Plowright, Craig Johnstone

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007001981 de 29/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/138304de 06/12/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE DGAT1 EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, E PARA TRATAR A DIABETE MELITO E/OU A OBESIDADE EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO. Os compostos da fórmula (I), ou sais destes, que inibem a atividade da acetil CoA (acetil coenzima A): diacilglicerol aciltransferase (DGAT1) são fornecidos, em que: n é 1, 2 ou 3 e cada R é independentemente selecionado de flúor, cloro, ciano, metila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometila, trifluorometóxi e difluorometóxi; junto com os processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contenham e seu uso como medicamentos.



“COMPOSTO, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE DGAT1 EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, PARA TRATAR A DIABETE MELITO E/OU A OBESIDADE EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito aos compostos que inibem a atividade de acetil CoA(acetil coenzima A):diacilglicerol aciltransferase (DGAT1), processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contenham como o ingrediente ativo, método para o tratamento de estados de doença associado com a atividade de DGAT1, para o seu uso como medicamentos e para o seu uso na fabricação de medicamentos para o uso na inibição de DGAT1 nos animais de sangue quente tais como seres humanos. Em particular esta invenção diz respeito aos compostos úteis para o tratamento da diabetes tipo II, resistência à insulina, tolerância a glicose prejudicada e obesidade nos animais de sangue quente tais como seres humanos, mais particularmente ao uso destes compostos na fabricação de medicamentos para o uso no tratamento da diabetes tipo II, resistência à insulina, tolerância a glicose prejudicada e obesidade nos animais de sangue quente tais como seres humanos.

Acil CoA:diacilglicerol aciltransferase (DGAT) é encontrada na fração microssômica das células. Ela catalisa a reação final no caminho do fosfato de glicerol, considerado ser o caminho principal da síntese de triglicerídeo nas células pela facilitação da união de um diacilglicerol com um acil CoA graxo, que resulta na formação de triglicerídeo. Embora seja incerto se DGAT é limitante de taxa para a síntese de triglicerídeo, ela catalisa a única etapa no caminho que está comprometido para produzir este tipo de molécula [Lehner & Kuksis (1996) Biosynthesis of tryacylglycerols. Prog. Lipid Res. 35: 169-201].

Dois genes DGAT foram clonados e caracterizados. Ambas as proteínas codificadas catalisam a mesma reação embora não compartilhem nenhuma homologia de sequência. O gene de DGAT1 foi identificado a partir das pesquisas em base de dados de sequência por causa da sua similaridade com os genes acil CoA:colesterol aciltransferase (ACAT). [Cases *et al* (1998) Identification of a gene encoding an acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase, a key enzyme in triacylglycerol synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 13018-13023]. A atividade de DGAT1 foi encontrada em muitos tecidos de mamífero, incluindo adipócitos.

Por causa da falta anterior de sondas moleculares, pouco é conhecido a cerca de regulação de DGAT1. A DGAT1 é conhecida ser significativamente supra regulada durante a diferenciação de adipócito.

Os estudos em camundongos silenciados no gene têm indicado que os moduladores da atividade de DGAT1 seriam de valor no tratamento da diabetes tipo II e obesidade. Os camundongos silenciados em DGAT1 (*Dgat1*^{-/-}), são viáveis e capazes de sintetizar triglicerídeos, como evidenciado pelos níveis de triglicerídeo séricos no jejum normais e composição do tecido adiposo normal. Os camundongos *Dgat1*^{-/-} têm menos tecido adiposo do que os camundongos de tipo selvagem na referência e são resistentes a obesidade induzida por dieta. A taxa metabólica é de ~20 % mais alta nos camundongos *Dgat1*^{-/-} do que nos camundongos de tipo selvagem tanto na dieta de gordura alta quanto na regular [Smith *et al* (2000) Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking DGAT. Nature Genetics 25: 87-90]. A atividade física aumentada em camundongos *Dgat1*^{-/-} praticamente é responsável pelo seu gasto de energia aumentada. Os camundongos *Dgat1*^{-/-} também exibem sensibilidade a insulina aumentada e um aumento de 20 % na taxa de disposição de glicose. Os níveis de leptina são diminuídos em 50 % nos camundongos *Dgat1*^{-/-} na linha com 50 % de diminuição da massa gorda.

Quando os camundongos $Dgat1^{-/-}$ são cruzados com camundongos ob/ob, estes camundongos exibem o fenótipo ob/ob [Chen *et al* (2002) Increased insulin and leptin sensitivity in mice lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase J. Clin. Invest. 109:1049-1055] indicando
5 que o fenótipo $Dgat1^{-/-}$ requer um caminho de leptina intacto. Quando os camundongos $Dgat1^{-/-}$ são cruzados com camundongos Agouti uma diminuição no peso corporal é observada com níveis de glicose normais e níveis de insulina reduzidos a 70 % comparados com os camundongos do tipo selvagem, *agouti ou ob/ob/Dgat1^{-/-}*.

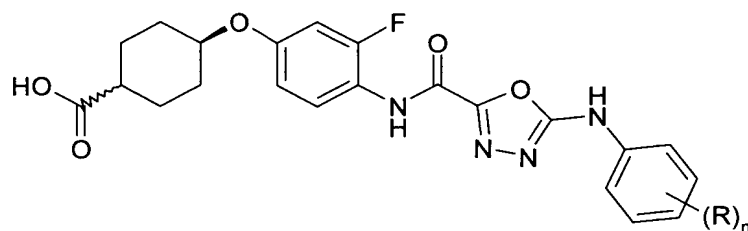
10 O transplante do tecido adiposo dos camundongos $Dgat1^{-/-}$ para camundongos de tipo selvagem confere resistência a obesidade induzida por dieta e metabolismo de glicose melhorada nestes camundongos [Chen *et al* (2003) Obesity resistance and enhanced glucose metabolism in mice transplanted with white adipose tissue lacking acyl CoA:diacylglycerol
15 acyltransferase J. Clin. Invest. 111: 1715-1722].

Os Pedidos de Patente Internacionais WO2004/047755 (Tularik and Japan Tobacco) e WO2005/013907 (Japan Tobacco and Amgen) descrevem heterocíclicos contendo nitrogênio bicíclicos fundidos que são inibidores de DGAT-1. JP2004-67635 (Otsuka Pharmaceuticals) descreve
20 compostos fenílicos substituídos por tiazilamido que são ainda substituídos com alquilfosfonatos e que inibem DGAT-1. WO2004/100881 (Bayer) descreve compostos bifenilamino substituídos com imidazol, oxazol ou tiazol que inibem DGAT-1.

Nosso Pedido Internacional co-pendente PCT/GB2005/
25 004726 descreve compostos oxadiazol que inibem DGAT-1, incluindo dois compostos similares aos compostos da fórmula (I) abaixo. Alguns dos compostos na PCT/GB2005/004726 também mostram a atividade contra a enzima ACAT.

Conseqüentemente, a presente invenção diz respeito a um

composto da fórmula (I)



(I)

ou um sal deste, em que:

cada R é independentemente selecionado de flúor cloro, ciano, metila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometila, trifluorometóxi e difluorometóxi;

n é 1, 2 ou 3.

Verificou-se que os compostos tais como aqueles da fórmula (I) acima têm boa A atividade de DGAT e propriedades físico-químicas vantajosas (por exemplo solubilidade) e/ou propriedades farmacocinéticas vantajosas

Será avaliado que a fórmula (I) inclui compostos em que o grupo carbóxi e a ligação óxi estão em um arranjo cis ou trans através do anel cicloexila, em relação um ao outro.

Para se evitar dúvidas deve ser entendido que onde neste relatório descritivo um grupo é qualificado por 'definido mais acima' ou 'mais acima definido' o dito grupo abrange a primeira e mais ampla definição que ocorre assim como cada uma e todas das definições particulares para este grupo.

Se não estabelecido em outro lugar, os substituintes opcionais adequados para um grupo particular são aqueles como aqui estabelecidos para grupos similares.

Um composto da fórmula (I) pode formar sais ácidos ou básicos, e em tais casos a administração de um composto como um sal pode ser apropriada, e sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser fabricados pelos métodos convencionais tais como aqueles descritos a seguir.

Sais farmacologicamente aceitáveis adequados incluem sais de adição de ácidos tais como metanossulfonato, tosilato, α -glicero-fosfato, fumarato, cloridreto, citrato, maleato, tartarato e (menos preferivelmente) bromidreto. Também são adequados sais formados com ácido fosfórico e sulfúrico. Em um outro aspecto os sais adequados são os sais de base tais como um sal do Grupo (I) (metal alcalino), um sal metálico do Grupo (II) (alcalino terroso), um sal de amina orgânica por exemplo trietilamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, procaína, dibenzilamina, N,N-dibenziletilamina, tris-(2-hidroxietil)-amina, N-metil D-glucamina e aminoácidos tais como lisina. pode haver mais do que um cátion ou ânion dependendo do número de funções carregadas e a valência de cátions ou ânions. Entretanto, para facilitar a isolamento do sal durante a preparação, os sais que são menos solúveis no solvente escolhido podem ser preparados sejam farmacologicamente aceitáveis ou não.

Dentro da presente invenção deve ser entendido que um composto da fórmula (I) ou um sal deste podem exibir o fenômeno de tautomerismo e que as fórmulas desenhadas dentro deste relatório descritivo podem representar apenas uma das formas tautoméricas possíveis. Deve ser entendido que a invenção abrange qualquer uma forma tautomérica que inibe a atividade de DGAT1 e não deve ser meramente limitada a nenhuma forma tautomérica utilizada dentro das fórmulas desenhadas.

As pró-drogas de compostos da fórmula (I), ou sais destes, também estão dentro do escopo da invenção.

Várias formas de pró-drogas são conhecidas na técnica. Para exemplos de tais derivados de pró-droga, ver:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) e Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por

Krogsgaard-Larsen e H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);

5 d) H. Bundgaard, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988); e

e) N. Kakeya, *et al.*, *Chem Pharm Bull*, 32, 692 (1984).

Os exemplos de tais pró-drogas são ésteres cliváveis *in vivo* de um composto da invenção. Um éster clivável *in vivo* de um composto da
 10 invenção contendo um grupo carbóxi é, por exemplo, um éster farmacologicamente aceitável que é clivado no corpo humano ou animal para produzir o ácido precursor. Os ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres alquílicos (1-6C), por exemplo metila ou etila; ésteres alcóxi (1-6C) metílicos, por exemplo metoximetila; ésteres
 15 alcanoilóxi (1-6C) metílicos, por exemplo pivaloiloximetila; ésteres ftalidílicos; ésteres cicloalcóxi (3-8C) carbonilóxi alquílicos (1-6C), por exemplo 1-cicloexilcarboniloxietila; ésteres 1,3-dioxolan-2-ilmetílicos, por exemplo 5-metil-1,3-dioxolan-2- ilmetila; ésteres alcóxi (1-6C) carboniloxietílicos, por exemplo 1-metoxycarboniloxietila; ésteres
 20 aminocarbonilmetílicos e versões mono- ou di- N-(alquila (1-6C)) destes, por exemplo ésteres N,N-dimetilaminocarbonilmetílicos e ésteres N-etilaminocarbonilmetílicos; e podem ser formados em qualquer grupo carbóxi nos compostos desta invenção. Um éster clivável *in vivo* de um composto da invenção contendo um grupo hidróxi é, por exemplo, um éster
 25 farmacologicamente aceitável que é clivado no corpo humano ou animal para produzir o grupo hidróxi precursor. Ésteres farmacologicamente aceitáveis adequados para hidróxi incluem ésteres alcanóílicos (1-6C), por exemplo ésteres acetílicos; e ésteres benzoílicos em que o grupo fenila pode ser substituído com aminometila ou mono- ou di- alquila (1-6C) aminometila N-

substituído, por exemplo ésteres 4-aminometibenzoílicos e ésteres 4-N,N-dimetilaminometilbenzoílicos.

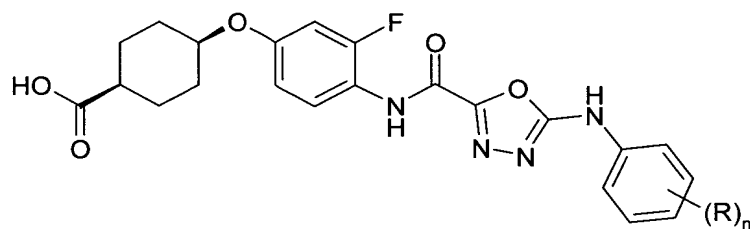
Será avaliado por aqueles habilitados na técnica que certos compostos da fórmula (I) contêm átomos de carbono e/ou enxofre
5 assimetricamente substituídos, e conseqüentemente podem existir em, e serem isolados em, em formas racêmicas e opticamente ativas. Alguns compostos podem exibir polimorfismo. Deve ser entendido que a presente invenção abrange qualquer forma racêmica, opticamente ativa, polimórfica ou estereoisomérica, ou misturas destas, forma esta que possui propriedades úteis
10 na inibição da A atividade de DGAT1, a mesma sendo bem conhecida na técnica de como preparar formas opticamente ativas (por exemplo, pela resolução da forma racêmica pelas técnicas de recristalização, pela síntese de materiais de partida opticamente ativos, pela síntese quiral, pela resolução enzimática, pela biotransformação, ou pela separação cromatográfica usando
15 uma fase quiral estacionária) e como determinar a eficácia para a inibição da A atividade de DGAT1 pelo teste padrão em seguida descrito.

Também deve ser entendido que certos compostos da fórmula (I) e sais destes podem existir em formas solvatadas assim como não solvatadas tais como, por exemplo, formas hidratadas. Deve ser entendido que
20 a invenção abrange todas as tais formas solvatadas que inibem a atividade de DGAT1.

Como antes estabelecido, nos descobrimos uma faixa de compostos que têm boa atividade inibidora de DGAT1. eles têm boas propriedades físicas e/ou farmacocinéticas no general. Os seguintes
25 compostos possuem propriedades farmacêuticas e/ou físicas e/ou farmacocinéticas preferidas. Eles também podem possuir boa seletividade em ACAT.

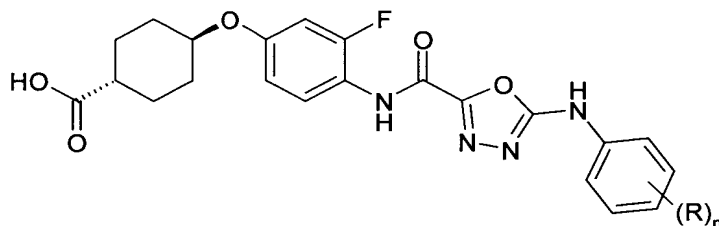
Em um aspecto, o grupo carbóxi e ligações óxi estão em uma configuração cis através do anel cilcoexila, para dar um composto da fórmula

(IA):



(IA)

Em um outro aspecto, o grupo carbóxi e ligações óxi estão em uma configuração trans através do anel cilcoexila, para dar um composto da fórmula (IB):



(IB)

5 As referências mais acima ou em seguida a um composto da fórmula (I) devem ser consideradas como se aplicando também ao compostos das fórmulas (IA) e (IB).

Em uma forma de realização da invenção são fornecidos compostos das fórmulas (I), (IA) e (IB), em uma forma de realização alternativa são fornecidos sais, de modo particular sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos das fórmulas (I), (IA) e (IB). Em uma outra forma de realização, são fornecidas pró-drogas, particularmente ésteres cliváveis *in vivo*, dos compostos das fórmulas (I), (IA) e (IB). Em uma outra forma de realização, são fornecidos sais, de modo particular sais farmaceuticamente aceitáveis de pró-drogas dos compostos das fórmulas (I), (IA) e (IB). Os valores particulares de substituintes nos compostos das fórmulas (I), (IA) e (IB) são como segue. Tais valores podem ser usados onde apropriado com qualquer um dos outros valores, definições, reivindicações ou formas de realização mais acima definido ou em seguida.

- 1) n é 1, 2 ou 3 e cada R é flúor.
- 2) quando $n > 1$, pelo menos um R é flúor.
- 3) R é selecionado de flúor e trifluorometila
- 4) n é 1
- 5) n é 2
- 6) n é 3

Outros compostos preferidos da invenção são cada um dos Exemplos, cada um dos quais diz respeito a um outro aspecto independente da invenção. Em outros aspectos, a presente invenção também compreende qualquer dois ou mais compostos dos Exemplos.

Em um outro aspecto da invenção, é fornecido qualquer um ou mais dos seguintes, ou sais destes:

Ácido 4-(3-fluoro-4-{[5-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico;

Ácido 4-(3-fluoro-4-{[5-(3,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico;

ou qualquer dos compostos mencionados nos Exemplos 1 a 5.

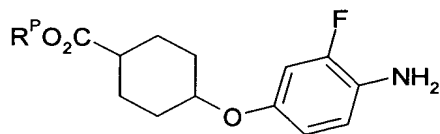
Processo

Um composto da fórmula (I) e seus sais podem ser preparados por qualquer processo conhecido por ser aplicável à preparação de compostos quimicamente relacionados. Tais processos, quando usados para preparar um composto da fórmula (I), ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, são fornecidos como uma outra característica da invenção.

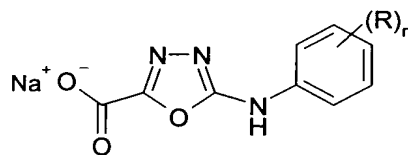
Em um outro aspecto a presente invenção também diz respeito aos compostos da fórmula (I) e sais destes, que podem ser preparados por um processo a) a b) como segue (em que todas as variáveis são como definidas mais acima para um composto da fórmula (I) a menos que de outro modo estabelecido):

a) a reação de uma amina da fórmula (2) com um sal de

carboxilato da fórmula (3), em que R^P é grupo alquila (1-4C) (tal como metila, etila, isopropila, ou terc-butila), seguida pela hidrólise do grupo R^P ;

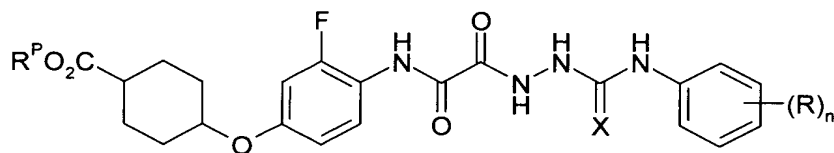


(2)



(3)

b) a ciclização de um composto da fórmula (4) (onde X é S ou O) em que R é grupo alquila (1-4C) seguida pela hidrólise do R^P grupo;



(4)

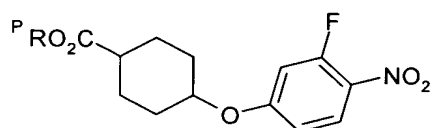
5

e depois se necessário:

- 1) remover quaisquer grupos de proteção; e/ou
- 2) formar um sal (farmaceuticamente aceitável).

Processo a)

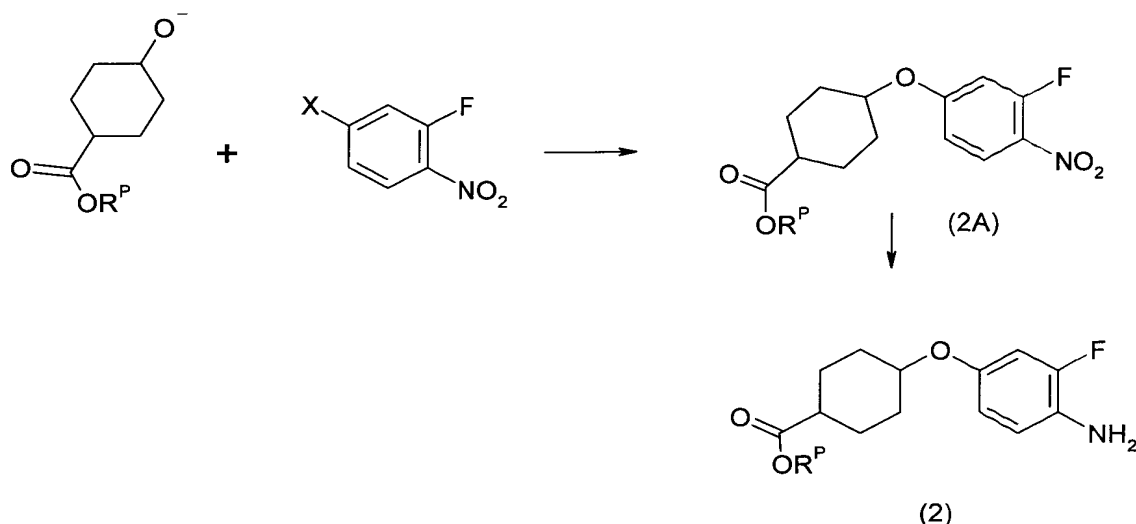
Os compostos da fórmula (2) podem ser fabricados pela aplicação de métodos sintéticos padrão bem conhecidos na técnica. Em particular, os compostos da fórmula (2) podem ser preparados pela redução de um composto da fórmula (2A).



(2A)

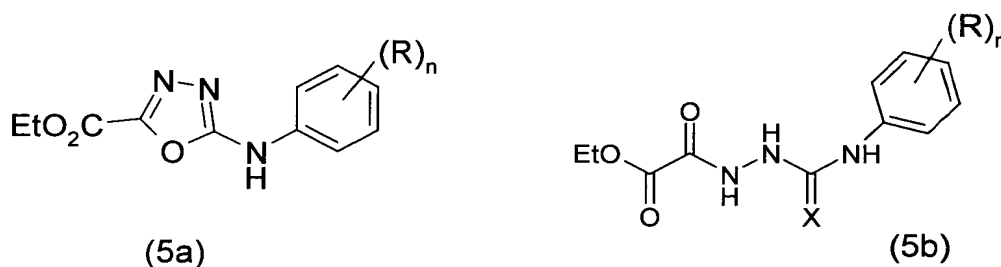
Os compostos da fórmula (2A) podem ser fabricados pela química de S_NAr como ilustrado no Esquema 1, em que R^P é por exemplo um grupo alquila e X é por exemplo flúor. Quando X é flúor o deslocamento competitivo dos substituintes 2- e 4- flúor podem resultar em uma mistura de produtos. Entretanto, o produto requerido pode ser facilmente separado pelas técnicas padrão.

15

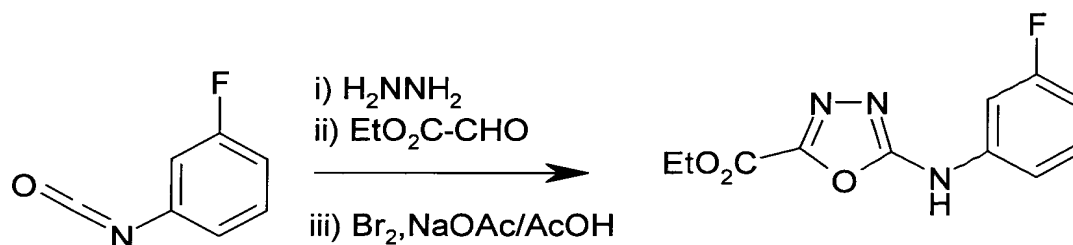


Esquema 1

Os compostos da fórmula (3) podem ser fabricados pela hidrólise alcalina do éster (5a) como preparado usando um procedimento publicado (J. Het. Chem. 1977, 14, 1385-1388). Éster (5a) pode ser fabricado pela ciclização de um composto da fórmula (5b) (onde X é O ou S) de uma maneira similar como descrito no processo b) para os compostos da fórmula (4).



Um método alternativo para fabricar os compostos da fórmula (5a) é ilustrado abaixo:



Os compostos da fórmula (2) podem ser ligados com os compostos da fórmula (3) sob condições padrão para formação de ligações de

amida. Por exemplo usando uma reação de ligação apropriada, tal como uma reação de ligação de carbodiimida realizada com EDAC, opcionalmente na presença de DMAP, em um solvente adequado tal como DCM, clorofórmio ou DMF na temperatura ambiente.

5 O grupo R^P pode ser removido por qualquer processo conhecido na técnica para a hidrólise de éster.

Processo b)

Os compostos das fórmulas (4) e (5b) onde X é S podem ser fabricados pela reação de uma aminocarbonil acilidrazina ou etoxycarbonil acilidrazina com um tioisocianato ou equivalente de tioisocianato tal como aminotiocarbonilimidazol em um solvente adequado tal como DMF ou MeCN em uma temperatura entre 0 e 100° C. A preparação de aminocarbonil acilidrazinas de anilinas e de etoxycarbonil acilidrazinas é bem conhecida na técnica. Por exemplo a reação de uma anilina com cloroóxoacetato de metila
10 na presença de piridina em um solvente adequado tal como DCM seguido pela reação com hidrazina em um solvente adequado tal como etanol em uma temperatura entre 0 e 100° C .
15

O composto da fórmula (4) depois pode ser ciclizado usando, por exemplo agentes tais como carbonildiimidazol, ou cloreto de tosilato e uma base adequada (tal com trietilamina), sob condições conhecidas na técnica.
20

Iso(tio)cianatos R^1-NCX (onde X é O ou S) são comercialmente disponíveis ou podem ser fabricados pela reação dos cloretos ácidos R^1-NH_2 com por exemplo (tio)fosfogênio ou um equivalente de (tio)fosfogênio seguido por uma base adequada (tal com trietilamina). O
25 grupo R^P pode ser removido por qualquer processo conhecido na técnica para a hidrólise de éster .

Será avaliado que certos dos vários substituintes do anel nos compostos da presente invenção, por exemplo R, pode ser introduzido pelas reações de substituição aromática padrão ou gerado pelas modificações de

grupo convencional funcionais antes ou imediatamente a seguir dos processos mencionados acima, e como tais são incluídos no aspecto de processo da invenção. Tais reações podem converter um composto da fórmula (I) em um outro composto da fórmula (I). Tais reações e modificações incluem, por exemplo, introdução de um substituinte por meios de uma reação de substituição aromática, redução de substituintes, alquilação de substituintes e oxidação de substituintes. Os reagentes e condições de reação são bem conhecidos na técnica química. Os exemplos particulares de reações de substituição aromática incluem a introdução de um grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, a introdução de um grupo acila usando, por exemplo, um haleto de acila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; a introdução de um grupo alquila usando um haleto de alquila e ácido de Lewis (tal como tricloreto de alumínio) sob condições de Friedel Crafts; e a introdução de um grupo halogênio. Os exemplos particulares de modificações incluem a redução de um grupo nitro a um grupo amino por exemplo, pela hidrogenação catalítica com um catalisador de níquel ou tratamento com ferro na presença de ácido clorídrico com aquecimento; oxidação de alquiltio para alcanossulfinila ou alcanossulfonila.

Se não comercialmente disponíveis, os materiais de partida para os procedimentos tais como aqueles descritos acima podem ser fabricados pelos procedimentos que são selecionados de técnicas químicas orgânicas padrão, técnicas que são análogas à síntese de compostos conhecidos, estruturalmente similares, técnicas que descritas ou ilustradas nas referências dadas acima, ou técnicas que são análogas ao procedimento descrito acima ou procedimentos como descritos nos exemplos. O leitor é ainda encaminhado à *Advanced Organic Chemistry*, 5^a Edição, por Jerry March e Michael Smith, publicada por John Wiley & Sons 2001, para orientação geral sobre condições de reação e reagentes.

Será avaliado que alguns intermediários dos compostos da fórmula (I) também são novos e estes são fornecidos como aspectos independentes separados da invenção. Em particular, os compostos da fórmula (4) formam um outro aspecto da invenção. Além disso, os derivados de éster dos compostos da fórmula (I) formam um outro aspecto da invenção.

Também será avaliado que em algumas das reações aqui mencionadas pode ser necessário/desejável proteger quaisquer grupos sensíveis nos compostos. Os casos onde a proteção é necessária ou desejável são conhecidos por aqueles habilitados na técnica, como são os métodos adequados para tal proteção. Os grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão (para ilustração ver T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991).

Os grupos de proteção podem ser removidos por qualquer método conveniente como descrito na literatura ou conhecido pelo químico habilitado como apropriado para a remoção do grupo de proteção em questão, tais métodos sendo escolhidos de modo a efetuar a remoção do grupo de proteção com perturbação mínima de grupos em outro lugar na molécula.

Assim, se reagentes incluem, por exemplo, grupos tais como amino, carbóxi ou hidróxi pode ser desejável proteger os grupos aqui mencionados.

Os exemplos de um grupo de proteção adequado para um grupo hidróxi é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo aroíla, por exemplo benzoíla, um grupo silila tal como trimetilsilila ou um grupo arilmetila, por exemplo benzila. As condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variará com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanoíla ou um grupo aroíla podem ser removidos, por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um

grupo silila tal como trimetilsilila ou SEM podem ser removidos, por exemplo, por fluoreto ou por ácido aquoso; ou um grupo arilmetila tal como um grupo benzila podem ser removidos, por exemplo, pela hidrogenação na presença de um catalisador tal como paládio em carbono.

5 Um grupo de proteção adequado para um grupo amino é, por exemplo, um grupo acila, por exemplo um grupo alcanoíla tal como acetila, um grupo alcoxicarbonila, por exemplo um grupo metóxi-carbonila, etoxicarbonila ou terc-butoxicarbonila, um grupo arilmetóxi-carbonila, por exemplo benziloxicarbonila, ou um grupo aroíla, por exemplo benzoíla. As
10 condições de desproteção para os grupos de proteção acima necessariamente variarão com a escolha do grupo de proteção. Assim, por exemplo, um grupo acila tal como um alcanoíla ou grupo alcoxicarbonila ou um grupo aroíla podem ser removidos por exemplo, pela hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou
15 sódio. Alternativamente um grupo acila tal como um grupo t-butoxicarbonila podem ser removidos, por exemplo, pelo tratamento com um ácido adequado como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonila tal como um grupo benziloxicarbonila podem ser removidos, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como
20 paládio em carbono, ou pelo tratamento com um ácido de Lewis por exemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Um grupo de proteção alternativamente adequado para um grupo amino primário é, por exemplo, um grupo ftaloíla que pode ser removido pelo tratamento com uma alquilamina, por exemplo dimetilaminopropil-alamina ou 2-hidroxietilamina, ou com hidrazina.

25 Um grupo de proteção adequado para um grupo carbóxi é, por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo um grupo metila ou um etila que podem ser removidos, por exemplo, pela hidrólise com um base tal como hidróxido de sódio, ou por exemplo um grupo t-butila que pode ser removido, por exemplo, pelo tratamento com um ácido, por exemplo um

ácido orgânico tal como ácido trifluoroacético, ou por exemplo um grupo benzila que pode ser removido, por exemplo, pela hidrogenação em um catalisador tal como paládio em carbono.

5 As resinas também podem ser usadas como um grupo de proteção.

Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio conveniente na síntese usando técnicas convencionais bem conhecidas na técnica química, ou eles podem ser removidos durante uma etapa de reação ou trabalho posteriores.

10 O químico orgânico habilitado será capaz de usar e adaptar a informação contida e mencionada dentro das referências acima, e os Exemplos anexos nestas e também os exemplos aqui, para obter materiais de partida e produtos necessários.

15 A remoção de quaisquer grupos de proteção e a formação de um sal farmaceuticamente aceitável estão dentro da habilidade de um químico orgânico comum usando técnicas padrão. Além disso, detalhes sobre estas etapas foram fornecidas mais acima.

20 Quando uma forma opticamente ativa de um composto da invenção é requerida, pode ser obtida realizando-se um dos procedimentos acima usando um material de partida opticamente ativo (formado, por exemplo, pela indução assimétrica de uma etapa de reação adequada), ou pela resolução de uma forma racêmica de composto ou intermediário usando um procedimento padrão, ou pela separação cromatográfica de diastereoisômeros (quando produzidos). As técnicas enzimáticas também podem ser úteis para a
25 preparação de compostos e/ou intermediários opticamente ativos.

Similarmente, quando um regioisômero puro de um composto da invenção é requerido, pode ser obtido realizando-se um dos procedimentos acima usando um regioisômero puro como um material de partida, ou pela resolução de uma mistura de regioisômeros ou intermediários usando um

procedimento padrão.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) como mais acima definido ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, em
5 associação com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitáveis.

As composições da invenção podem estar em uma forma adequada para o uso oral (por exemplo como tabletes, pastilhas, cápsulas duras ou moles, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersáveis, xaropes ou elixires), para o uso tópico (por exemplo como
10 cremes, ungüentos, géis, ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para a administração pela inalação (por exemplo como um pó finamente dividido ou um aerossol líquido), para administração pela insuflação (por exemplo como um pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo como uma solução aquosa ou oleosa estéril dosagem intravenosa,
15 subcutânea, intramuscular ou intramuscular ou como um supositório para dosagem retal).

As composições da invenção podem ser obtidas pelos procedimentos convencionais usando excipientes farmacêuticos convencionais, bem conhecidos na técnica. Assim, as composições
20 pretendidas para o uso oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes corantes, adoçantes, flavorizantes e/ou conservantes.

Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados para uma formulação de tablete incluem, por exemplo, diluentes inertes tais como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes
25 de granulação e desintegração tais como amido de milho ou ácido algênico; agentes de ligação tais como amido; agentes de lubrificação tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes conservantes tais como p-hidroxibenzoato de etila ou propila, e antioxidantes, tais como ácido ascórbico. As formulações de tabletes podem ser não revestidas ou revestidas

para modificar a sua desintegração e a absorção subsequente do ingrediente ativo dentro do trato gastrointestinal, ou para melhorar sua estabilidade e/ou aparência, em cada caso, usando agentes de revestimento convencionais e procedimentos bem conhecidos na técnica.

5 As composições para o uso oral podem ser de cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina mole em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo tal como óleo de amendoim, parafina líquida, ou óleo de oliva.

10 As suspensões aquosas no geral contêm o ingrediente ativo na forma finamente pulverizada junto com um ou mais agentes de suspensão, tais como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilalmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umectação tais como
15 lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos (por exemplo estearato de polioxietileno), ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tais como
20 monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tais como
25 monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes (tais como p-hidroxibenzoato de etila ou propila, antioxidantes (tais como ácido ascórbico), agentes corantes, agentes flavorizantes, e/ou agentes adoçantes (tais como

sacarose, sacarina ou aspartame).

As suspensões oleosas podem ser formuladas colocando-se em suspensão o ingrediente ativo em um óleo vegetal (tal como óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de côco) ou em um óleo mineral (tal como parafina líquida). As suspensões oleosas também podem conter um agente espessante tal como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes adoçantes tais como aqueles apresentados acima, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um tal antioxidante como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água no geral contêm o ingrediente ativo junto com um agente de dispersão ou umectação, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes de dispersão ou umectação e agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Os excipientes adicionais tais como agentes adoçantes, flavorizantes e corantes, também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas também podem estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tal como óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, tal como por exemplo parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes. Agentes emulsificadores adequados podem ser, por exemplo, gomas que ocorrem naturalmente tais como goma acácia ou goma de tragacanto, fosfatídeos que ocorrem normalmente tais como feijão de soja, lecitina, um éster ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo monooleato de sorbitano) e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno tal como monooleato de polioxietileno de sorbitano. As emulsões também podem conter agentes adoçantes, flavorizantes e conservantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com os agentes adoçantes tais como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartame ou sacarose, e também podem conter um agente de demulcente, conservante, flavorizante e/ou corante.

5 As composições farmacêuticas também podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril, que pode ser formulada de acordo com os procedimentos conhecidos usando um ou mais dos agentes de dispersão ou umectação apropriados e agentes de suspensão, que foram mencionados acima. Uma preparação injetável estéril também pode ser uma
10 solução ou suspensão injetáveis estéreis em um diluente ou solvente não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo uma solução em 1,3-butanediol.

 As composições para a administração pela inalação podem estar na forma de um aerossol pressurizado convencional disposto para
15 dispensar o ingrediente ativo como um aerossol contendo gotículas sólidas ou líquidas finamente divididas. Os propelentes de aerossol convencionais tais como carbonetos fluorados ou voláteis ou carbonetos podem ser usados e o dispositivo de aerossol é convenientemente disposto para dispensar uma quantidade medida de ingrediente ativo.

20 Para mais informação sob formulação o leitor é conduzido ao Capítulo 25.2 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

 A quantidade do ingrediente ativo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única
25 necessariamente variará dependendo do hospedeiro tratado e da via particular de administração. Por exemplo, uma formulação intencionada para a administração oral aos seres humanos conterà no geral, por exemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente ativo combinado com uma quantidade apropriada e conveniente dos excipientes que podem variar de cerca de 5 a cerca de 98

porcento em peso da composição total. As formas de dosagem unitária conterá no geral cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um ingrediente ativo. Para mais informação sob Vias de Administração e Regimes de Dosagem o leitor é conduzido ao Capítulo 25,3 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto das fórmula (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável como mais acima definido para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

Verificou-se que os compostos da presente invenção inibem a atividade de DGAT1 e são portanto de interesse quanto ao seus efeitos que diminuem a glicose no sangue.

Uma outra característica da presente invenção é um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável para o uso como um medicamento.

Convenientemente este é um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para o uso como um medicamento para produzir uma inibição da A atividade de DGAT1 em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

Particularmente este é um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para o uso como um medicamento para tratar a diabete melito e/ou obesidade em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

Assim de acordo com um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável na fabricação de um medicamento para o uso na produção de uma inibição da A atividade de DGAT1 em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

Assim de acordo com um outro aspecto da invenção é fornecido o uso de um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável na fabricação de um medicamento para o uso no tratamento da diabetes melito e/ou obesidade em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) como mais acima definido ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, em associação com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitáveis para o uso na produção de uma inibição da A atividade de DGAT1 em um animal de sangue quente, tal como um ser humano.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) como mais acima definido ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, em associação com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitáveis para o uso no tratamento da diabetes melito e/ou obesidade em um animal de sangue quente, tal como um ser humano.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido um método para produzir uma inibição da A atividade de DGAT1 em um animal de sangue quente, tal como um ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável como mais acima definido.

De acordo com uma outra característica da invenção é fornecido um método para tratar a diabetes melito e/ou obesidade em um animal de sangue quente, tal como um ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao dito animal uma quantidade eficaz de um composto das fórmulas (I), (IA) e/ou (IB) ou um sal deste farmaceuticamente aceitável como mais acima definido.

Como estabelecido acima o tamanho da dose requerida para o tratamento terapêutico ou profilático de um estado de doença particular necessariamente será variado dependendo do hospedeiro tratado, a por intermédio de administração e da severidade da doença que é tratada.

5 Preferivelmente uma dose diária na faixa de 1 a 50 mg/kg é utilizada. Entretanto a dose diária necessariamente será variada dependendo do hospedeiro tratado, da via particular de administração, e da severidade da doença que é tratada. Consequentemente a dosagem ideal pode ser determinada pelo técnico que está tratando qualquer paciente particular.

10 Como estabelecido acima os compostos definidos na presente invenção são de interesse quanto a sua capacidade para inibir a atividade de DGAT1. Um composto da invenção portanto pode ser útil para a prevenção, retardo ou tratamento de uma faixa de estado de doença incluindo a diabetes melito, mais especificamente diabetes melito tipo 2 (T2DM) e complicações
15 que surgem desta (por exemplo retinopatia, neuropatia e nefropatia), tolerância a glicose prejudicada (IGT), condições de glicose no jejum prejudicada, acidose metabólica, cetose, síndrome dismetabólica, artrite, osteoporose, obesidade e distúrbios relacionados com a obesidade, (que incluem doença vascular periférica, (incluindo claudicação intermitente),
20 insuficiência cardíaca e certas miopatias cardíacas, isquemia miocárdica, isquemia cerebral e reperfusão, hiperlipidemias, aterosclerose, infertilidade e síndrome do ovário policístico); os compostos da invenção também podem ser úteis para fraqueza muscular, doenças de pele tais como acne, várias doenças imunomodulatórias (tais como psoríase), infecção por HIV, síndrome de
25 intestino inflamatório e doença do intestino inflamatório tal como doença de Crohn e colite ulcerativa.

Em particular, os compostos da presente invenção são de interesse para a prevenção, retardo ou tratamento da diabetes melito e/ou obesidade e/ou distúrbios relacionados com a obesidade. Em um aspecto, os

compostos da invenção são usados para prevenção, retardo ou tratamento da diabetes melito. Em um outro aspecto, os compostos da invenção são usados para prevenção, retardo ou tratamento da obesidade. Em um outro aspecto, os compostos da invenção são usados para prevenção, retardo ou tratamento de

5 distúrbios relacionados com a obesidade.

A inibição da A atividade de DGAT1 aqui descrita pode ser aplicada como uma terapia única ou em combinação com uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos para a indicação a ser tratada. Tal conjunto de tratamento pode ser obtido por intermédio da administração simultânea,

10 seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. O tratamento simultâneo em um único tablete ou tabletes separados. Por exemplo tal conjunto de tratamento pode ser benéfico no tratamento da síndrome metabólica [definida como obesidade abdominal (como medida pela circunferência da cintura contra pontos de corte étnicos e de gênero

15 específicos) mais qualquer dois dos seguintes: hipertrigliceridemia (> 150 mg/dl; $1,7$ mmol/l); HDLc baixo (<40 mg/dl ou $<1,03$ mmol/l para homem e <50 mg/dl ou $1,29$ mmol/l para mulher) ou no tratamento para HDL baixo (lipoproteína de densidade alta); hipertensão ($SBP \geq 130$ mmHg $DBP \geq 85$ mmHg) ou no tratamento para hipertensão; e hiperglicemia (glicose

20 plasmática no jejum ≥ 100 mg/dl ou $5,6$ mmol/l ou tolerância a glicose prejudicada ou diabetes melito pré existente) - International Diabetes Federation & input from IAS/NCEP].

Tais tratamentos conjuntos podem incluir as seguintes categorias principais:

25 1) As terapias anti-obesidade tais como aquelas que causam perda de peso pelos efeitos na ingestão de alimentos, absorção de nutrientes ou gasto de energia, tais como orlistat, sibutramina e outros.

2) Secretagogos de insulina incluindo sulfoniluréias (por exemplo glibenclamida, glipizida), reguladores de glicose prandial (por

exemplo repaglinida, nateglinida);

3) Os agentes que melhoram ação da incretina (por exemplo inibidores da dipeptidil peptidase IV, e agonistas de GLP-1);

4) Os agentes de sensibilização à insulina incluindo agonistas de PPAR γ (por exemplo pioglitazona e rosiglitazona), e agentes com A atividade de PPAR α e γ combinadas;

5) Os agentes que modulam o equilíbrio da glicose hepática (por exemplo metformina, inibidores de frutose 1, 6 bisfosfatase, inibidores da glicogênio fosforilase, inibidores da glicogênio sintase quinase, ativadores de glicoquinase);

6) Os agentes designados para reduzir a absorção da glicose pelo intestino (por exemplo acarbose);

7) Os agentes que previnem a reabsorção de glicose pelo rim (inibidores de SGLT);

8) Os agentes designados para tratar as complicações da hiperglicemia prolongada (por exemplo inibidores da aldose redutase);

9) Os agentes anti-dislipidemia tais como, Inibidores de HMG-CoA reductase (por exemplo, estatinas); α -agonistas de PPAR (fibratos, por exemplo, gemfibrozil); sequestrantes de ácido biliar (colestiramina); inibidores da absorção de colesterol (estanóis vegetais, inibidores sintéticos); inibidores da absorção de ácido biliar (IBATi) e ácido nicotínico e análogos (niacina e formulações de liberação lenta);

10) Os agentes antiipertensivos tais como, β -bloqueadores (por exemplo, atenolol, inderal); inibidores de ACE (por exemplo, lisinopril); antagonistas de cálcio (por exemplo, nifedipina); Antagonistas do receptor de angiotensina (por exemplo, candesartan), α antagonistas e agentes diuréticos (por exemplo, furosemida, benztiázida);

11) Os moduladores de hemostase tais como, antitrombóticos, ativadores de fibrinólise e agentes antiplaquetas; antagonistas de trombina;

inibidores de fator Xa; inibidores de fator VIIa); agentes antiplaquetas (por exemplo, aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina e análogos de peso molecular baixo, hirudin) e warfarina;

12) os agentes que antagonizam as ações de glucagon; e

5 13) os agentes antiinflamatórios, tais como medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (por exemplo, aspirina) e agentes antiinflamatórios esteroidais (por exemplo, cortisona).

Além do seu uso na medicina terapêutica, os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis também são úteis como
10 ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste *in vitro* e *in vivo* para a evolução dos fatores de inibidores da A atividade de DGAT1 em animais de laboratório tais como gatos, cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa quanto a novos agentes terapêuticos.

15 Como acima indicado, todos os compostos, e seus sais correspondentes farmaceuticamente aceitáveis, são úteis na inibição de DGAT1. A capacidade dos compostos da fórmula (I), e seus sais correspondentes farmaceuticamente aceitáveis de adição de ácido, para inibir DGAT1 pode ser demonstrada utilizando o seguinte ensaio de enzima :

20 Ensaio de Enzima Humana

O ensaio *in vitro* para identificar os inibidores de DGAT1 usa DGAT1 humano expressado em membranas celulares de inseto como a fonte de enzima (Proc. Natl. Acad. Sci. 1998, 95, 13018-13023). Em resumo, as células sf9 foram infectadas com baculovírus recombinante contendo
25 seqüências que codificam DGAT1 humano e colhidas depois de 48 horas. As células foram lisadas pela sonicação e as membranas isoladas pela centrifugação a 28000 rpm por 1 hora a 4° C em um gradiente de sacarose a 41 %. A fração de membrana na interfase foi coletada, lavada e armazenada em nitrogênio líquido.

A atividade de DGAT1 foi ensaiada por uma modificação descrita por Coleman (Methods in Enzymology 1992, 209, 98-102). O composto de 1 a 10 μM foi incubado com 0,4 μg de proteína de membrana, 5 mM de MgCl_2 , e 10 $0\mu\text{M}$ de 1,2 dioleoil-sn-glicerol em um volume de ensaio total de 200 μl em tubos plásticos. A reação foi iniciada pela adição de ^{14}C oleoil coenzima A (30 μM de concentração final) e incubada na temperatura ambiente por 30 minutos. A reação foi interrompida pela adição de 1,5 ml de 2-propanol:heptano:água (80:20:2). O produto de trioleína radioativo foi separado na fase orgânica pela adição de 1 ml de heptano e 0,5 ml de tampão de carbonato 1 m pH 9,5. A atividade de DGAT1 foi quantificada pelas alíquotas contíguas da camada de heptano superior pela cintilografia líquida.

Usando este ensaio os compostos no geral mostram atividade com $\text{IC}_{50} < 100\text{nM}$, preferivelmente $< 50\text{ nM}$, mais preferivelmente $< 10\text{ nM}$. O exemplo 1 mostrou um $\text{IC}_{50} = 4\text{ nM}$.

A capacidade dos compostos da fórmula (I), e seus sais de ácido correspondentes farmacologicamente aceitáveis, para inibir DGAT1 ainda pode ser demonstrada utilizando os seguintes ensaios de célula inteira 1) e 2):

1) Medição de Síntese de Triglicerídeo em células 3T3

As células adipócitas 3T3 de camundongo foram cultivadas até a confluência em placas de 6 reservatórios em meio contendo soro de bezerro recém nascido. A diferenciação das células foi induzida pela incubação em meio contendo 10 % de soro de bezerro fetal, 1 $\mu\text{g/ml}$ insulina, 0,25 μM dexametasona e 0,5 mM isobutilmetil xantina. Depois de 48 horas as células foram mantidas em meio contendo 10 % de soro de bezerro fetal e 1 $\mu\text{g/ml}$ de insulina por um adicional de 4 a 6 dias. Para o experimento, o meio foi trocado para o meio isento de soro e as células pré incubadas com o composto solubilizado em in DMSO (concentração final a 0,1 %) por 30 minutos. A lipogênese *de novo* foi medida pela adição de 0,25 mM de acetato de sódio

mais 1 $\mu\text{Ci/ml}$ de ^{14}C -acetato de sódio por cada reservatório por um adicional de 2 horas (J. Biol. Chem., 1976, 251, 6462-6464). As células foram lavadas em solução salina tamponada com fosfato e solubilizadas em dodecil sulfato de sódio a 1 %. Uma alíquota foi removida para a determinação de proteína usando um kit de estimativa de proteína (Perbio) com base no método de Lowry (J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275). Os lipídios foram extraídos na fase orgânica usando uma mistura de heptano:propan-2-ol:água (80:20:2) seguida pelas alíquotas de água e heptano de acordo com o método de Coleman (Methods in Enzymology, 1992, 209, 98-104). A fase orgânica foi coletada e o solvente evaporado sob uma corrente de nitrogênio. Os extratos solubilizados em iso-hexano:ácido acético (99:1) e lipídeos separados por intermédio da cromatografia líquida de alto desempenho de fase normal (HPLC) usando uma coluna de Lichrospher diol-5, 4×250 mm e um sistema de solvente de gradiente de iso-hexano:ácido acético (99:1) e iso-hexano:propan-2-ol:ácido acético (85:15:1), taxa de fluxo de 1 ml/minuto de acordo com o método de Silversand e Haux (1997). A incorporação de radiorrótulo na fração de triglicerídeo foi analisada usando um Radiomatic Flo-one Detector (Packard) conectada à máquina de HPLC.

2) Medição de Síntese de Triglicerídeo em Células MCF7

Células epiteliais mamárias humanas (MCF7) foram cultivadas até a confluência em placas de 6 reservatórios em meio contendo soro de bezerro fetal. Para o experimento, o meio foi trocado para o meio isento de soro e as células pré incubadas com o composto solubilizado em DMSO (concentração final a 0,1 %) por 30 minutos. De novo a lipogênese foi medida pela adição de 50 μM de acetato de sódio mais 3 $\mu\text{Ci/ml}$ de ^{14}C -acetato de sódio por cada reservatório por um adicional de 3 horas (J. Biol. Chem., 1976, 251, 6462-6464). As células foram lavadas em solução salina tamponadas com fosfato e solubilizadas em dodecil sulfato de sódio a 1 %. Uma alíquota foi removida para a determinação de proteína usando um kit de estimativa de

proteína (Perbio) com base no método de Lowry (J. Biol. Chem., 1951, 193, 265-275). Os lipídios foram extraídos na fase orgânica usando uma mistura de heptano:propan-2-ol:água (80:20:2) seguida pelas alíquotas de água e heptano de acordo com o método de Coleman (Methods in Enzymology, 1992, 209, 98-104). A fase orgânica foi coletada e o solvente evaporado sob uma corrente de nitrogênio. Os extratos solubilizados em iso-hexano:ácido acético (99:1) e lipídeos separados por intermédio da cromatografia líquida de alto desempenho de fase normal (HPLC) usando uma coluna de Lichrospher diol-5, 4 × 250 mm e um sistema de solvente de gradiente de iso-hexano:ácido acético (99:1) e iso-hexano:propan-2-ol:ácido acético (85:15:1), taxa de fluxo de 1 ml/minuto de acordo com o método de Silversand e Haux (J. Chromat. B, 1997, 703, 7-14). A incorporação de radiorrótulo na fração de triglicerídeo foi analisada usando um Radiomatic Flo-one Detector (Packard) conectada à máquina de HPLC.

3) A capacidade dos compostos para inibir ACAT pode ser medida usando uma modificação do ensaio de enzima como descrito no Billheimer (1985) Methods in Enzymology, 111, 286-293. O teste avalia a capacidade de um teste de composto para inibir a esterificação do colesterol medindo-se a quantidade de oleato de colesterila radiorrotulado formado a partir de oleoil CoA radiorrotulado. O composto foi incubado com 10 µg de proteína de membrana e 267µM de colesterol. Depois de uma pré-incubação de 5 minutos a 37° C a reação foi iniciada pela adição de ¹⁴C oleoil coenzima A (50 µM de concentração final) e incubada a 37° C por um adicional de 30 minutos. A reação foi interrompida pela adição de 2-propanol:heptano (12:1). O produto de éster colesterílico radioativo foi separado na fase orgânica pela adição de heptano e tampão de carbonato 1 M pH 9,5. A atividade de ACAT foi quantificada pelas alíquotas contíguas da camada de heptano superior pela cintilografia líquida.

A seletividade de um composto para inibir DGAT em inibição

de of ACAT pode ser definida como a razão de valores IC_{50} gerados nos ensaios de enzima de DGAT e ACAT para um composto particular. Por exemplo, o exemplo 1 demonstrou seletividade de 70 vezes.

5 No acima outra composição farmacêutica, processo, método, uso e características de fabricação de medicamento, as formas de realização alternativas e preferidas dos compostos da invenção aqui descritas também se aplicam.

Exemplos

10 A invenção será agora ilustrada pelos seguintes Exemplos em que, a menos de outro modo estabelecido:

(i) as temperaturas são dadas em graus Celsius ($^{\circ}C$); as operações foram realizadas na temperatura ambiente, que é, em uma temperatura na faixa de 18 a $25^{\circ}C$ e sob uma atmosfera de um gás inerte tal como argônio;

15 (ii) as soluções orgânicas foram secadas em sulfato de magnésio anidro; a evaporação do solvente foi realizada usando um evaporador rotativo sob pressão reduzida (600 a 4000 Pa; 4,5 a 30 mmHg) com uma temperatura de banho de até $60^{\circ}C$;

20 (iii) cromatografia significa cromatografia cintilante em gel de sílica; onde um cartucho Biotage é aludido isto significa um cartucho contendo sílica KP-SIL[®], 60Å, tamanho de partícula 32 a 63 μm , fornecido pela Biotage, uma divisão de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA;

25 (iv) no geral, o curso das reações foi seguido pela TLC e os tempos de reação são dados apenas para ilustração;

(v) os rendimentos são dados apenas para ilustração e não são necessariamente que podem ser obtidos pelo desenvolvimento do processo diligente; as preparações foram repetidas se mais material foi requerido;

(vi) onde fornecidos os dados de RMN (^1H) estão na forma de

valores delta para prótons de diagnóstico principais, dados em partes por milhão (ppm) relativo ao tetrametilsilano (TMS), determinado a 300 ou 400 MHz (a menos que de outro modo estabelecido) usando sulfóxido de metila perdeuterado (DMSO- d_6) como solvente, a menos que de outro modo estabelecido; as multicPLICIDADES de pico são mostrados assim: s, singlete; d, dubleto; dd, dubleto de dubletos; dt, dubleto de tripletos; dm, dubleto de multipletos; t, tripleto, q, quarteto; m, multipleto; br, amplo;

(vii) os símbolos químicos têm os seus significados usuais; As unidades e símbolos SI são usados;

(viii) as razões do solvente são dadas em termos volume : volume (v/v);

(ix) os espectros de massa (MS) (alça) foram gravados em um Micromass Platform LC equipado com detector HP 1100; a menos que de outro modo estabelecido o íon de massa cotado é (MH^+);

(x) LCMS (cromatografia líquida-espectroscopia de massa) foram gravados em um sistema que compreende Waters 2790 LC equipado com um Waters 996 detector de série de Fotodiodo e Micromass ZMD MS, usando um coluna Phenomenex[®] Gemini 5u C18 110A 50 x 2 mm e eluindo com uma razão de fluxo de 1,1 ml/min com 5 % de (Água/Acetonitrila (1:1) + 1 ácido fórmico) e um gradiente crescente de 0 a 95 % de acetonitrila durante os 4 primeiros minutos, o equilíbrio (95 a 0 %) sendo água e onde os Tempos de Retenção de HPLC são relatados estes são em minutos neste sistema a menos que de outro modo estabelecido; a menos que de outro modo estabelecido o íon de massa cotado é (MH^+);

(xi) onde os cartuchos de separação de fase são estabelecidos então colunas Separadoras de Fase ISOLUTE de 70 ml, fornecidos pela Argonaut Technologies, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8AU, Reino Unido, foram usados;

(xii) onde um cartucho de SiliCycle é aludido isto significa um

cartucho contendo Ultra Pure Sílica Gel tamanho de partícula 230 a 400 malhas, 40 a 63 µm de tamanho de poro, fornecido pela SiliCycle Chemical Division, 1200 Ave St-Jean-Baptiste, Suite 114, Quebec City, Quebec, G2E 5E8, CANADÁ;

5 (xiii) onde um Isco Companion é aludido então um instrumento de cromatografia Combiflash companion, fornecido pela ISOC Inc. Address Teledyne ISOC Inc, 4700 Superior Street, Lincoln, NE 68504, USA, é usado;

10 (xiv) onde um microonda é aludido isto significa um microonda Biotage Initiator sixty ou Smith Creator, fornecido pela Biotage, uma divisão de Dyax Corp., 1500 Avon Street Extended, Charlottesville, VA 22902, USA;

15 (xv) onde GCMS é aludido então uma análise de Cromatografia de Gás - Espectrometria de Massa foi realizado em um sistema QP-2010 GC-MS filtrado com um autoamostrador AOC 20i e controlado pela software 'solutions GCMS,' versão 2.0, fornecido pela Shimadzu, Milton Keynes, MK12 5RE, UK; a coluna de GC foi uma DB-5MS de comprimento 25 m, 0,32 mm d.i. com uma espessura de película de 0,52 µm fornecida pela J & W Scientific, Folsom, CA, USA;

20 (xvi) onde uma centrífuga é aludida isto significa uma Genevac EZ-2plus, fornecido pela Genevac Limited, The Sovereign Centre, Farthing Road, Ipswich, IP1 5AP, UK;

25 (xvii) onde cromatografia quiral é aludida a mesma é realizada no geral usando um coluna Chiralpak AD 20 µm Merck 50 mm, (Chiral Stationary Phase fornecida pela Chiral Technologies Europe, Parc d'Innovação, Bd. Gonthier d'Andernach, 67404 Illkirch Cedex, França), usando MeCN/2-propanol/AcOH (90/10/0,1) como eluente, razão de fluxo 80 ml/minutos, comprimento de onda 300nm, usando um instrumento de HPLC prep Gilson (cabeças de 200 ml);

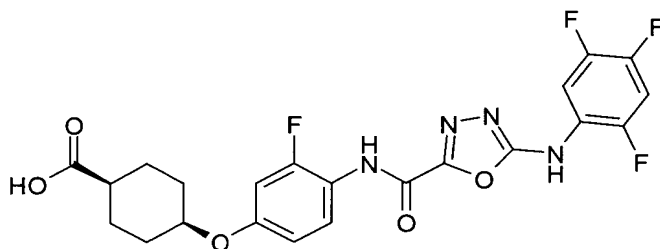
(xviii) os pontos de fusão foram determinados usando um aparelho Buchi 530 e não são corrigidos;

(xix) as seguintes abreviações podem ser usadas abaixo ou na seção de processo mais acima:

5	DMF	dimetilformamida
	DCM	diclorometano
	MeOH	metanol
	THF	tetraidrofurano
	DMSO	sulfóxido de dimetila
10	EDCI (EDAC)	cloridreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	CH ₃ CN ou MeCN	acetonitrila
	h	hora
	min	minuto
15	NaOH	hidróxido de sódio
	AcOH	ácido acético
	DMA	dimetil acetamida
	MgSO ₄	sulfato de magnésio
	HCl	ácido clorídrico

20 Todos os nomes de exemplo finais foram derivados usando o pacote de computador ACD NAME.

Exemplo 1: Ácido cis-4-(3-Fluoro-4-{[5-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico



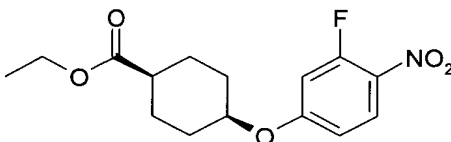
25 Uma solução de hidróxido de lítio (965 mg, 23,0 mmol) em

água (5 ml) foi adicionada em uma porção a uma solução de éster etílico do ácido 4-(3-fluoro-4-{[5-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico (Intermediário 1, 1,2 g, 2,3 mmol) em uma mistura 1:1 de THF e metanol (50 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi concentrada a vácuo, acidificada com uma solução aquosa 1 M de ácido cítrico e depois filtrada para deixar um sólido. O sólido foi lavado com água, secado e recristalizado a partir do etanol (30 ml) para dar o composto do título como um sólido branco (700 mg, 64%).

¹H RMN δ 1,6 - 1,9 (8H, m), 2,35 - 2,44 (1H, m), 4,5 - 4,63 (1H, m), 6,85 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,35 - 7,46 (1H, m), 7,65 - 7,78 (1H, m), 8,1 - 8,26 (1H, m), 10,6 (1H, s), 11,05 (1H, s), 12,08 (1H, s); MS m/e MH⁺ 495.

Intermediário 1 : Éster etílico do ácido cis-4-(3-fluoro-4-{[5-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]-oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico

i) Éster etílico do ácido cis-4-(3-fluoro-4-nitro-fenóxi)-cicloexano-carboxílico

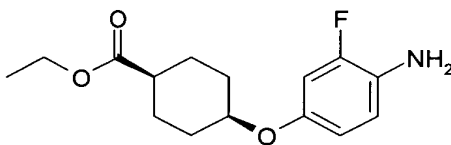


Hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 5,05 g, 126 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada de 4-hidroxícicloexanocarboxilato de etila (20,7 g, 120 mmol) e 2,4-difluoronitrobenzeno (19,1g, 120,2 mmol) em DMA (100 ml) a 4° C e a mistura foi agitada a 4° C por 1 hora e depois a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 24 horas. A mistura de reação foi esfriada a 0° C e depois água e acetato de etila foram adicionados. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo para deixar um óleo amarelo. O óleo

foi purificado pela cromatografia de coluna, usando um gradiente de 20 a 50 % de acetato de etila em isoexano como eluente, para dar o composto do título como um sólido amarelo claro (4,1 g, 11 %).

^1H RMN δ 1,19 (3H, t), 1,63 - 1,9 (9H, m), 4,07 (2H, q), 4,72 - 4,8 (1H, m), 6,99 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 8,13 (1H, dd); MS m/e MH^+ 312.

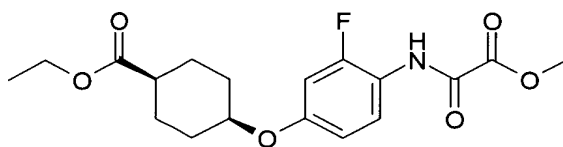
ii) Éster etílico do ácido cis-4-(4-amino-3-fluoro-fenóxi)-cicloexano-carboxílico.



Paládio (10 % em peso) em carbono (500 mg) foi adicionado em uma porção a uma solução de éster etílico do ácido 4-(3-fluoro-4-nitro-fenóxi)-cicloexanocarboxílico (2,6 g, 8,35 mmol) em etanol (75 ml) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 6 horas. A mistura de reação foi filtrada e concentrada a vácuo para deixar um resíduo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna, usando um gradiente de 20 a 50 % de EtOAc e isoexano como eluente, para dar o composto do título como um sólido amarelo claro (2,0 g, 85 %)

^1H RMN δ 1,18 (3H, t), 1,53 - 1,67 (4H, m), 1,69 - 1,82 (4H, m), 2,38 - 2,48 (1H, m), 4,07 (2H, q), 4,26 - 4,33 (1H, m), 4,65 (2H, s), 6,54 (1H, dd), 6,69 (1H, dd), 7,0 (1H, dd); MS m/e MH^+ 282.

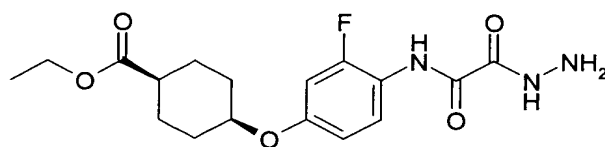
iii) Éster etílico do ácido cis-4-[3-fluoro-4-(metoxioxalil-amino)-fenóxi]-cicloexanocarboxílico



Clorooxoacetato de metila (1,18 g, 9,6 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução agitada de éster etílico do ácido 4-(4-amino-3-fluoro-fenóxi)-cicloexanocarboxílico (1,8 g, 6,4 mmol) e piridina (1,55 ml, 19,2 mmol) em DCM (50 ml) a 4° C e a mistura de reação foi agitada na

temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi evaporada a vácuo para deixar um resíduo e acetato de etila foi adicionado. Água foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4) e concentrada a vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor que é usado sem outra purificação; MS m/e ($\text{M}-\text{H}$)⁺ 366.

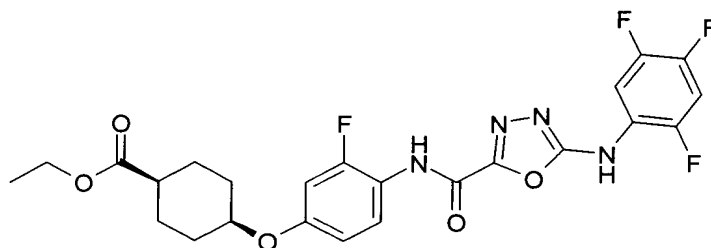
iv) Éster etílico do ácido cis-4-[3-fluoro-4-(hidrazinooxalil-amino)-fenóxi]-cicloexanocarboxílico



Monoidrato de hidrazina (458 mg, 9,15 mmol) foi adicionada em uma porção a uma solução de éster etílico do ácido 4-[3-fluoro-4-(metoxioxalil-amino)-fenóxi]-cicloexanocarboxílico (2,8 g, 7,62 mmol) em etanol (75 ml) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi filtrada, lavada com etanol e secada para dar o composto do título como um sólido branco (2,35 g, 84 %).

¹H RMN δ : 1,19 (3H, t), 1,61 - 1,86 (8H, m), 4,08 (2H, q), 4,43 - 4,53 (1H, m), 4,64 (2H, s), 6,81 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,46 (1H, dd), 10,1 (1H, s), 10,27 (1H, s); MS m/e ($\text{M}-\text{H}$)⁺ 366.

v) Éster etílico do ácido cis-4-(3-fluoro-4-{[5-(2,4,5-trifluorofenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico



Isotiocianato de 2,4,5-trifluorofenila (600 mg, 3,0 mmol) foi adicionada em uma porção a uma suspensão agitada de éster etílico do ácido 4-[3-fluoro-4-(hidrazinooxalil-amino)-fenóxi]-cicloexano-carboxílico (920

mg, 2,5 mmol) em DMA (10 ml) e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. EDCI (720 mg, 3,76 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90° C por 10 minutos em um microonda. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para deixar um resíduo. Água foi

5

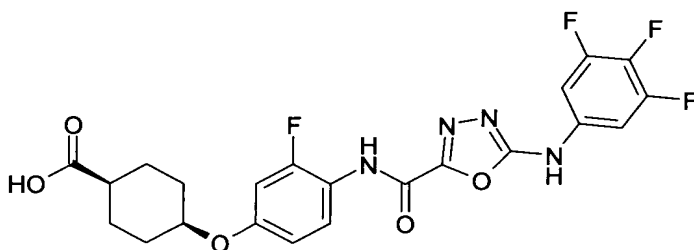
adicionada e a mistura foi filtrada e secada sob um alto vácuo para deixar o composto do título (Intermediário 1) como um pó amarelo claro (1,2 g, 92 %).

¹H RMN δ 1,2 (3H, t), 1,62 - 1,88 (8H, m), 2,4 - 2,5 (1H, m), 4,08 (2H, q), 4,55 - 4,63 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,38 (1H, dd), 7,68 - 7,79 (1H, m), 8,12 - 8,26 (1H, m), 10,6 (1H, s), 11,1 (1H, s); MS m/e

10

MH⁺ 523.

Exemplo 2: Ácido cis-4-(3-Fluoro-4-{[5-(3,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico



Uma solução de hidróxido de lítio (1,61 g, 38,3 mmol) em água (10 ml) foi adicionada em uma porção a uma solução de éster etílico do ácido 4-(3-fluoro-4-{[5-(3,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico (Intermediário 2, 2,0 g, 3,83 mmol) em uma mistura 1:1 de THF e metanol (60 ml) foi adicionado e a mistura agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A mistura foi

concentrada a vácuo, acidificada com uma solução aquosa 1 M de ácido cítrico e depois filtrada para deixar um sólido. O sólido foi lavado com água, secado e recristalizado a partir do etanol (30 ml) para dar o composto do título como um sólido branco (1,1 g, 58 %).

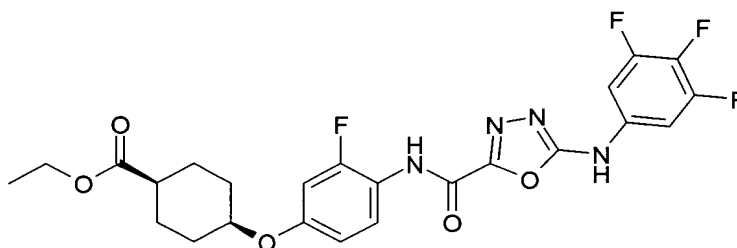
20

¹H RMN δ 1,66 - 1,95 (8H, m), 2,38 - 2,53 (1H, m), 4,58 - 4,68 (1H, m), 6,9 (1H, dd), 7,04 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 7,49 - 7,6 (2H, m),

25

10,7 (1H, s), 11,5 (1H, s), 12,1 (1H, s); MS m/e MH^+ 495.

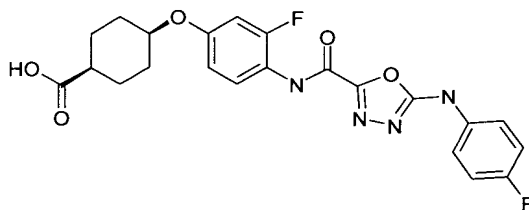
Intermediário 2 : Éster etílico do ácido cis-4-(3-Fluoro-4-{[5-(3,4,5-trifluoro-fenilamino)-[1,3,4]-oxadiazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico



5 Isotiocianato de 3,4,5-trifluorofenila (897 mg, 4,74 mmol) foi adicionada em uma porção a uma suspensão agitada de éster etílico do ácido 4-[3-fluoro-4-(hidrazinooxalil-amino)-fenóxi]-cicloexano-carboxílico (1,45 g, 3,95 mmol) em DMA (20 ml) e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. EDCI (1,14 g, 5,92 mmol) foi depois adicionado e a
10 mistura agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo para deixar um resíduo. Água foi adicionada e a mistura foi filtrada e secada sob um alto vácuo para dar o composto do título (Intermediário 2) como um pó amarelo claro (2,0 g, 95 %).

^1H RMN δ 1,2 (3H, t), 1,64 - 1,88 (8H, m), 2,45 - 2,6 (1H, m),
15 4,1 (2H, q), 4,54 - 4,6 (1H, m), 6,84 (1H, dd), 7,0 (1H, dd), 7,36 - 7,53 (3H, m), 10,62 (1H, s), 11,45 (1H, s); MS m/e MH^+ 523.

Exemplo 3: Ácido cis-4-[3-fluoro-4-[[5-(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxílico

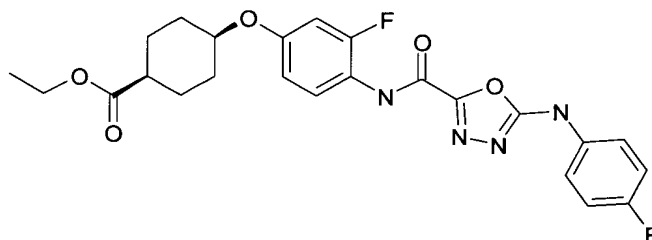


20 Preparado a partir do intermediário 3 de uma maneira análoga àquela descrita para o exemplo 1.

^1H RMN: δ 1,6 - 1,9 (8H, m), 2,35 - 2,45 (1H, m), 4,54 - 4,62 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4 (1H, dd), 7,58 - 7,68 (2H, m), 10,75 (1H, s), 11,05 (1H, s), 12,2 (1H, s); MS m/e MH^- 457.

Intermediário 3: cis-4-[3-fluoro-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]

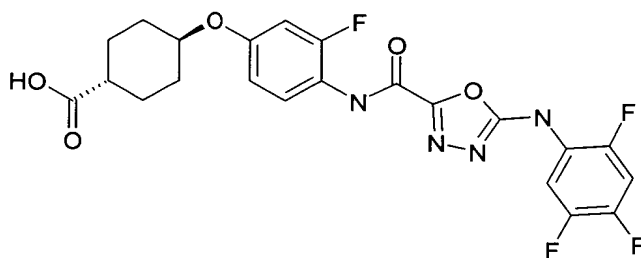
5 1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxilato de etila



Preparado de uma maneira análoga àquela descrita para o Intermediário 1 parte v).

^1H RMN: δ 1,09 (3H, t), 1,6 - 1,9 (8H, m), 2,4 - 2,5 (1H, m), 4,07 (2H, q), 4,5 - 4,62 (1H, m), 6,81 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 7,2 - 7,3 (2H, m), 7,39 (1H, dd), 7,57 - 7,69 (2H, m), 10,56 (1H, s), 10,94 (1H, s); MS m/e MH^+ 487.

Exemplo 4 : ácido trans-4-[3-fluoro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxílico



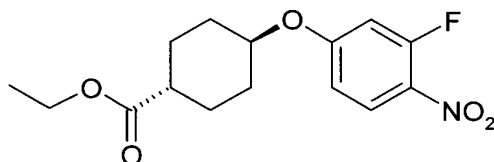
15 Preparado a partir do intermediário 4 de uma maneira análoga àquela descrita para o exemplo 1.

^1H RMN: δ 1,08 (3H, t), 1,32 - 1,62 (4H, m), 1,89 - 2,0 (2H, m), 2,02 - 2,14 (2H, m), 2,2 - 2,32 (1H, m), 4,27 - 4,4 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 7,33 - 7,44 (1H, m), 7,63 - 7,75 (1H, m), 8,09 - 8,24 (1H, m), 10,6 (1H, s), 11,05 (1H, s), 12,1 (1H, s); MS m/e MH^+ 495.

Intermediário 4: trans-4-[3-fluoro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxilato de etila

i) trans-4-(3-fluoro-4-nitro-fenóxi)cicloexano-1-carboxilato de

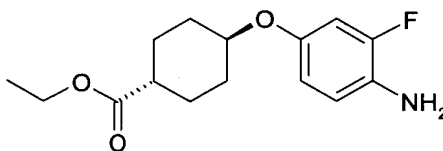
5 etila



A uma solução agitada de 4-hidroxícicloexanocarboxilato de etila (20,7 g, 120,19 mmol) e 2,4-difluoronitrobenzeno (19,125 g, 120,19 mmol) em DMF a $\sim 5^{\circ}\text{C}$ foi adicionado NaH (5,05 g, 126,2 mmol) em uma porção, resultou em uma exoterma lenta a $\sim 10^{\circ}\text{C}$. A reação foi agitada a 5°C por 1 hora depois deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 24 horas. A reação foi esfriada a 0°C e extinta com água ($\sim 400\text{ ml}$). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x $\sim 150\text{ ml}$), as camadas orgânicas, combinadas, lavadas com salmoura (2 x $\sim 100\text{ ml}$), secadas (MgSO_4), filtradas e evaporadas até um óleo laranja (36g). O resíduo bruto foi purificado pela HPLC preparativa (sílica, 4:1 acetato de etila:isoexano) para dar o composto do título (4,5 g, 12 %) como um óleo laranja claro.

$^1\text{H RMN}$: δ 1,19 (3H, t), 1,39 - 1,53 (4H, m), 1,9 - 2,0 (2H, m), 2,04 - 2,13 (2H, m), 2,31 - 2,41 (1H, m), 4,08 (2H, q), 4,51 - 4,61 (1H, m), 6,99 (1H, dd), 7,25 (1H, dd), 8,12 (1H, dd); MS m/e MH^+ 312.

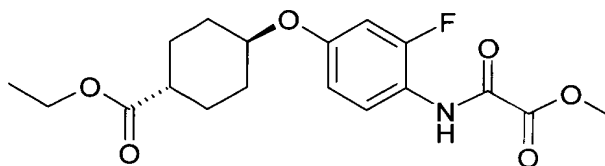
20 ii) trans-4-(4-amino-3-fluoro-fenóxi)cicloexano-1-carboxilato de etila



Preparado de uma maneira análoga àquela descrita para o Intermediário 1 parte ii).

^1H RMN: δ 1,19 (3H, t), 1,27 - 1,4 (2H, m), 1,42 - 1,55 (2H, m), 1,86 - 1,95 (2H, m), 1,96 - 2,05 (2H, m), 2,25 - 2,38 (1H, m), 4,01 - 4,13 (1H, m), 4,07 (2H, q), 4,63 (2H, s), 6,54 (1H, dd), 6,69 (1H, dd), 6,7 (1H, dd).

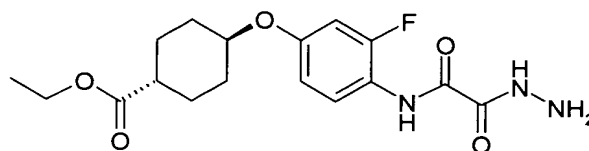
iii) trans-4-[3-fluoro-4-[(metoxycarbonilformil)amino]fenóxi]
5 cicloexano-1-carboxilato de etila



Preparado de uma maneira análoga àquela descrita para o intermediário 1 parte iii).

MS m/e MH^+ 366.

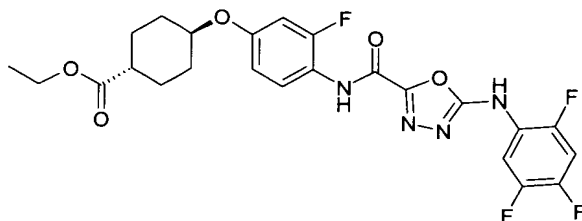
iv) trans-4-[3-fluoro-4-[(hidrazinacarbonilformil)amino]
10 fenóxi]ciclo-exano-1-carboxilato de etila



Preparado de uma maneira análoga àquela descrita para o intermediário 1 parte iv).

^1H RMN: δ 1,2 (3H, t), 1,34 - 1,46 (2H, m), 1,48 - 1,61 (2H, m), 1,88 - 1,98 (2H, m), 2,01 - 2,11 (2H, m), 2,3 - 2,4 (1H, m), 4,07 (2H, q),
15 4,3 - 4,4 (1H, m), 4,64 (2H, s), 6,8 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,45 (1H, dd), 10,1 (1H, s), 10,3 (1H, s); MS m/e MH^+ 366.

v) trans-4-[3-fluoro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxilato de etila

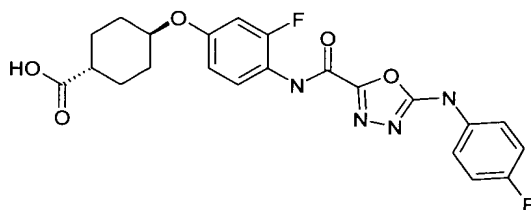


Preparado de uma maneira análoga àquela descrita para o

intermediário 1 parte v).

^1H RMN: δ 1,08 (3H, t), 1,13 - 1,55 (4H, m), 1,79 - 1,91 (2H, m), 1,92 - 2,05 (2H, m), 2,16 - 2,37 (1H, m), 3,98 (2H, q), 4,2 - 3,35 (1H, m), 6,73 (1H, dd), 6,9 (1H, dd), 7,28 (1H, dd), 7,55 - 7,65 (1H, m), 8,0 - 8,15 (1H, m), 10,52 (1H, s); MS m/e MH^+ 523.

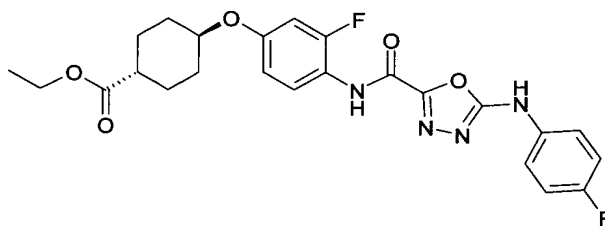
Exemplo 5 : Ácido trans-4-[3-fluoro-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxílico



Preparado a partir do intermediário 5 de uma maneira análoga àquela descrita para o exemplo 1.

^1H RMN: δ 1,3 - 1,62 (4H, m), 1,85 - 2,12 (4H, m), 2,17 - 2,33 (1H, m), 4,24 - 4,4 (1H, m), 6,8 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 7,2 - 7,3 (2H, m), 7,37 (1H, dd), 7,54 - 7,68 (2H, m), 10,53 (1H, s), 10,97 (1H, s), 12,07 (1H, s); MS m/e MH^- 457.

Intermediário 5: trans-4-[3-fluoro-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxilato de etila

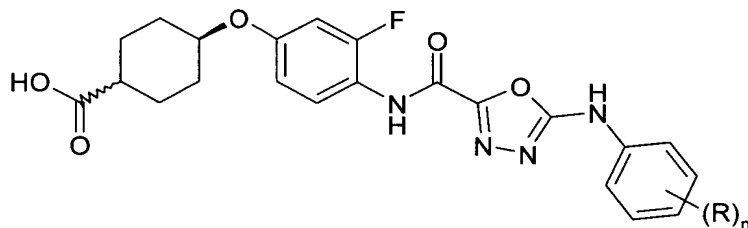


Preparado de uma maneira análoga àquela descrita para o intermediário 4 parte v).

^1H RMN: δ 1,19 (3H, t), 1,32 - 1,43 (4H, m), 1,88 - 2,12 (4H, m), 2,28 - 2,41 (1H, m), 4,05 (2H, q), 4,28 - 4,42 (1H, m), 6,81 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 7,2 - 7,3 (2H, m), 7,39 (1H, dd), 7,57 - 7,69 (2H, m), 10,56 (1H, s), 10,94 (1H, s); MS m/e MH^+ 487.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I)

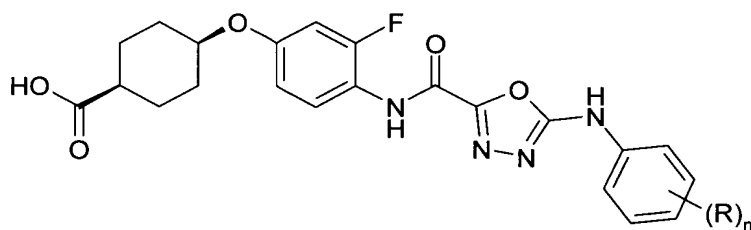


(I)

ou um sal deste, em que:

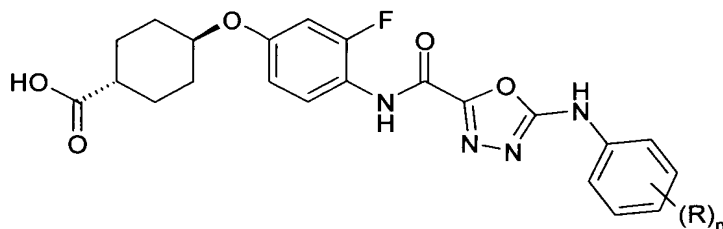
5 cada R é independentemente selecionado de flúor cloro, ciano, metila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometila, trifluorometóxi e difluorometóxi; n é 1, 2 ou 3.

2. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que é um composto da fórmula (IA).



(IA)

10 3. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, ou um sal deste, caracterizado pelo fato de que é um composto da fórmula (IB).



(IB)

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de

Ácido cis-4-(3-Fluoro-4-{[5-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-
[1,3,4]oxa-diazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico;

Ácido cis-4-(3-Fluoro-4-{[5-(3,4,5-trifluoro-fenilamino)-
[1,3,4]oxa-diazol-2-carbonil]-amino}-fenóxi)-cicloexanocarboxílico;

5 Ácido cis-4-[3-Fluoro-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-
oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxílico;

Ácido trans-4-[3-Fluoro-4-[[5-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]
1,3,4-oxa-diazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxílico;

10 Ácido trans-4-[3-fluoro-4-[[5-[(4-fluorofenil)amino]1,3,4-
oxadiazol-2-carbonil]amino]fenóxi]cicloexano-1-carboxílico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um destes.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
precedentes ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo
fato de que é para o uso como um medicamento.

15 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
precedentes ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo
fato de que é para o uso como um medicamento para tratar a diabete melito
e/ou obesidade em um animal de sangue quente tal como um ser humano

20 7. Método para produzir uma inibição da atividade de DGAT1
em um animal de sangue quente, tal como um ser humano, em necessidade de
tal tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito
animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) como definido
em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 ou um sal deste
farmaceuticamente aceitável.

25 8. Método para tratar diabete melito e/ou a obesidade em um
animal de sangue quente, tal como um ser humano, em necessidade de tal
tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao dito
animal uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) como definido
em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 ou um sal deste

farmaceuticamente aceitável.

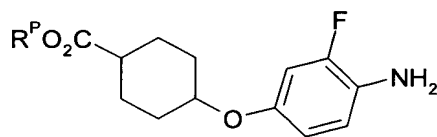
9. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-droga deste, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o uso na produção de uma inibição da atividade de DGAT1 em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para o uso no tratamento da diabetes melito e/ou obesidade em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

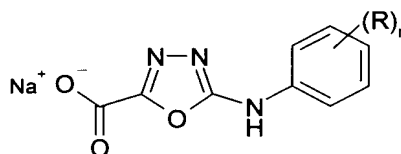
11. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, em associação com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitáveis.

12. Processo para preparar um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende uma das seguintes etapas (em que todas as variáveis são como definidas mais acima para um composto da fórmula (I) a menos que de outro modo estabelecido):

a) a reação de uma amina da fórmula (2) com um sal de carboxilato da fórmula (3), em que R^P é grupo alquila (1-4C) (tal como metila, etila, isopropila, ou terc-butila), seguida pela hidrólise do grupo R^P ;

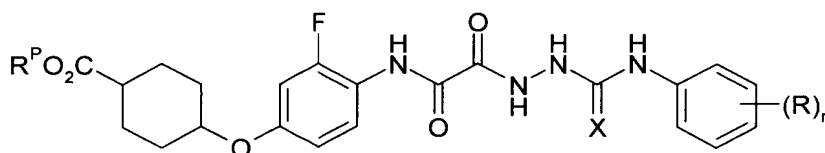


(2)



(3)

b) a ciclização de um composto da fórmula (4) (onde X é S ou O) em que R é grupo alquila (1-4C) seguida pela hidrólise do grupo R^P ;



(4)

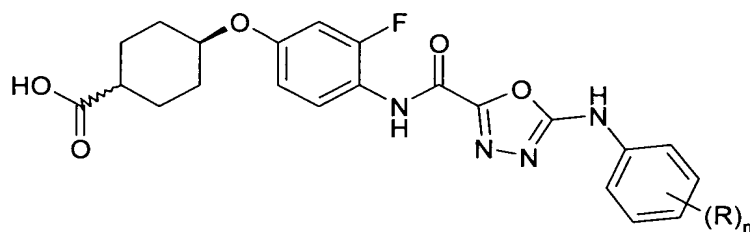
e depois se necessário:

- 1) remover quaisquer grupos de proteção; e/ou
- 2) formar um sal (farmaceuticamente aceitável).

RESUMO

“COMPOSTO, MÉTODOS PARA PRODUZIR UMA INIBIÇÃO DA ATIVIDADE DE DGAT1 EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, E PARA TRATAR A DIABETE MELITO E/OU A OBESIDADE EM UM ANIMAL DE SANGUE QUENTE, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

Os compostos da fórmula (I),



(I)

ou sais destes, que inibem a atividade da acetil CoA(acetil coenzima A):diacilglicerol aciltransferase (DGAT1) são fornecidos, em que: n é 1, 2 ou 3 e cada R é independentemente selecionado de flúor, cloro, ciano, metila, etila, metóxi, etóxi, trifluorometila, trifluorometóxi e difluorometóxi; junto com os processos para a sua preparação, composições farmacêuticas que os contenham e seu uso como medicamentos.