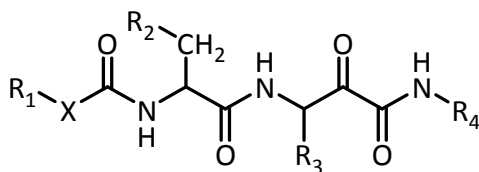


REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, un átomo de oxígeno y un grupo -NH-;

cuando X es O, R₁ se selecciona del grupo que consiste en

10

a) alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxilo C₁₋₈, b) (aril C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ y c) (heteroaril C₅₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ en el que el resto heteroarilo C₅₋₁₀ comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

15

cuando X es un enlace sencillo o un grupo -NH-, R₁ se selecciona del grupo que consiste en d) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; e) naftilo

20

opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; f) (heterociclil C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂ en el que el resto heterociclilo está

25

saturado o insaturado y comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; g) alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxilo C₁₋₈ y h) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido

30

con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno;

5 R₂ se selecciona del grupo que consiste en i) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, j) (alcoxi C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈ y k) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ en el que el anillo de cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor;

10 R₃ se selecciona del grupo que consiste en l) alquilo C₁₋₈ y m) bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, MeO, CN y átomos de halógeno;

15 R₄ se selecciona del grupo que consiste en n) alquilo C₁₋₈, o) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ y p) alcoxilo C₁₋₈; y

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de un estado relacionado con la obesidad seleccionado del grupo que consiste en obesidad, lipidosis e hiperlipidemia.

2. Compuesto de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 1, en el que:

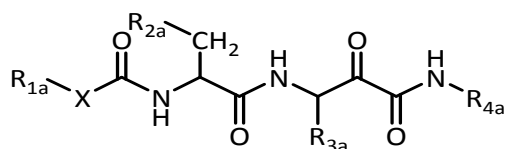
25 X se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, un átomo de oxígeno y un grupo -NH-, cuando X es O, R₁ se selecciona del grupo que consiste en a) alquilo C₁₋₈, b) (aril C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ y c) (heteroaril C₅₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ en el que el resto heteroarilo C₅₋₁₀ comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

30 cuando X es un enlace sencillo o un grupo -NH-, R₁ se selecciona del grupo que consiste en d) fenilo
35 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

- seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcóxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; e) naftilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcóxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; f) (heterociclilo C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂ en el que el resto heterociclilo está saturado o insaturado y comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; g) alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y h) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en i) alquilo C₁₋₈, j) (alcóxi C₁₋₈)-O-alquilo C₁₋₈ y k) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en l) alquilo C₁₋₈ y m) bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, MeO, CN y átomos de halógeno;
- R₄ se selecciona del grupo que consiste en n) alquilo C₁₋₈ y o) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y
- R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Compuesto de fórmula (I) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es un enlace sencillo.

4. Compuesto de fórmula (I) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en d) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR_5R_6 , CN, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxilo C_{1-6} lineal o ramificado y átomos de halógeno; y f) (heterociclil C_{5-10})-alquilo C_{0-2} en el que el resto heterociclilo está saturado o insaturado y comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR_5R_6 , CN, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado y átomos de halógeno.
5. Compuesto de fórmula (I) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{2-5} lineal o ramificado y cicloalquilo C_{3-5} .
6. Compuesto de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 5, en el que R_2 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, propilo y ciclopropilo, preferiblemente isopropilo.
7. Compuesto de fórmula (I) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_3 es bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , MeO, CN y átomos de halógeno.
8. Compuesto de fórmula (I) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_3 es bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , MeO, CN y átomos de halógeno y R_2 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, propilo y ciclopropilo, preferiblemente isopropilo.

- 5 9. Compuesto de fórmula (I) para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{2-5} lineal o ramificado y cicloalquilo C_{3-5} ambos opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} .
- 10 10. Compuesto de fórmula (I) para su uso según la reivindicación 9, en el que R_4 se selecciona del grupo que consiste en etilo, terc-butilo y ciclopropilo.
- 10 11. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un estado relacionado con la obesidad seleccionado del grupo que consiste en obesidad, lipidosis e hiperlipidemia.
- 15 12. Método de tratamiento y/o prevención de un estado relacionado con la obesidad seleccionado del grupo que consiste en obesidad, lipidosis e hiperlipidemia en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 13. Uso no terapéutico de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir la acumulación de grasa en un sujeto que no padece obesidad.
- 25 14. Uso según la reivindicación 13, en el que la reducción de acumulación de grasa va dirigida a mejorar el aspecto corporal de dicho sujeto.
- 30 15. Compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, un átomo de oxígeno y un grupo -NH-;

cuando X es O, R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en a1) alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxilo C₁₋₈, b1) (aril C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ y c1) (heteroaril C₅₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ en el que el resto heteroarilo C₅₋₁₀ comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

cuando X es un enlace sencillo, R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en d1) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; e1) naftilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; f1) (heterociclílo C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂ en el que el resto heterociclílo comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; g1) alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxilo C₁₋₈ y h1) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que

- consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno;
- cuando X es un grupo -NH-, R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en d2) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; e2) naftilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; f2) (heterociclil C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂ en el que el resto heterociclilo comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; g2) alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con un grupo alcoxilo C₁₋₈ y h2) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno;
- R_{2a} se selecciona del grupo que consiste en i1) alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor, j1) (alcoxi C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈ y k1) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ en el que el anillo de cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de flúor con la condición de que cuando X es O entonces R_{2a} no es un grupo isopropilo;
- R_{3a} se selecciona del grupo que consiste en l1) alquilo C₁₋₈ y m1) bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, MeO, CN y átomos de halógeno con la condición de que cuando X es un enlace sencillo y R_{1a} es

un grupo (heterociclil C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂, R_{3a} no es un grupo etilo;

R_{4a} se selecciona del grupo que consiste en n1) alquilo C₁₋₈, o1) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ y p1) alcoxilo C₁₋₈; y

R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 16. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 15, en el que:

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, un átomo de oxígeno y un grupo -NH-,

15 cuando X es O, R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en a1) alquilo C₁₋₈, b1) (aril C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ y c1) (heteroaril C₅₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ en el que el resto heteroarilo C₅₋₁₀ comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

20 cuando X es un enlace sencillo, R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en d1) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR_{5a}R_{6a}, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y

25 átomos de halógeno; e1) naftilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR_{5a}R_{6a}, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; f1) (heterociclil C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂ en el que

30 el resto heterociclilo comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y

35 átomos de halógeno; g1) alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado

y h1) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR_{5a}R_{6a}, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno;

5 cuando X es un grupo -NH-, R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en d2) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; e2) naftilo

10 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR_{5a}R_{6a}, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; f2) (heterociclil C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂ en el que el resto heterociclilo comprende de 1 a 3 heteroátomos

15 seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR_{5a}R_{6a}, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno; g2) alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado

20 y h2) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NH₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y átomos de halógeno;

R_{2a} se selecciona del grupo que consiste en i1) alquilo C₁₋₈, j1) (alcoxi C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈ y k1) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ con la condición de que cuando X es O entonces R_{2a} no es un grupo isopropilo,

25 R_{3a} se selecciona del grupo que consiste en l1) alquilo C₁₋₈ y m1) bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, MeO, CN y átomos de halógeno con la condición de que cuando X es un enlace sencillo y R_{1a} es un grupo (heterociclil C₅₋₁₀)-alquilo C₀₋₂, R_{3a} no es un

30 grupo etilo;

R_{4a} se selecciona del grupo que consiste en n1) alquilo C₁₋₈ y o1) (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₀₋₂ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y

R_{5a} y R_{6a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

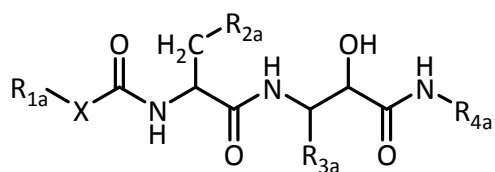
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 17. Compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 16, en el que o bien (i) X se selecciona del grupo que consiste en O y NH y R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en a1) alquilo C₁₋₆ o bien ii) X es un enlace sencillo y el grupo R_{1a} se selecciona del grupo que consiste en d1) fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, CF₃, alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado; y átomos de halógeno y f1) heterociclilo C₅₋₁₀ en el que el resto heterociclilo es heteroaromático y comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OH, NR₅R₆, CN, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado y halógeno.
- 10 18. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 17, en el que X es un enlace sencillo.
- 15 19. Compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que el grupo R_{2a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂₋₅ lineal o ramificado y cicloalquilo C₃₋₅ con la condición de que cuando X es O entonces R_{2a} no es un grupo isopropilo.
- 20 20. Compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en el que el grupo R_{2a} se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, propilo y ciclopropilo, preferiblemente isopropilo, con la
- 25
- 30

condición de que cuando X es O entonces R_{2a} no es un grupo isopropilo.

- 5 21. Compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en el que el grupo R_{3a} es bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, MeO, CN y átomos de halógeno.
- 10 22. Compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en el que el grupo R_{3a} es bencilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, MeO, CN y átomos de halógeno y en el que el grupo R_{2a} se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, propilo y ciclopropilo, preferiblemente isopropil, con la condición de que cuando X es O entonces R_{2a} no es un grupo isopropilo.

15
- 20 23. Compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en el que el grupo R_{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂₋₅ lineal o ramificado y cicloalquilo C₃₋₅ ambos opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄.
- 25 24. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 23, en el que el grupo R_{4a} se selecciona del grupo que consiste en etilo, terc-butilo y ciclopropilo.
- 30 25. Compuesto según la reivindicación 14, que tiene la siguiente fórmula:
 - N-[(1S)-1-(1-bencil-2-metoxicarbamoil-2-oxo-etilcarbamoil)-3-metil-butyl]-3-metoxi-benzamida.
26. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 25, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con peryodinano de Dess-Martin



(IV)

en la que X, R_{1a} , R_{2a} , R_{3a} y R_{4a} son según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 25.

- 5 27. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 25 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 28. Compuesto de fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 25 para su uso como medicamento.

RESUMEN

5 La presente invención se refiere al uso de compuestos de dipeptidil-cetoamida para prevenir la acumulación de triglicéridos en tejido adiposo o para reducir la cantidad de triglicéridos en tejido adiposo en un sujeto que lo necesita y a compuestos de dipeptidil-cetoamida novedosos.