



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 268**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

**G01N 33/58** (2006.01)

**G01N 33/566** (2006.01)

**C12N 15/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06717678 .4**

96 Fecha de presentación : **09.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1758565**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54 Título: **Método de identificación de secretagogos de GLP-1.**

30 Prioridad: **10.01.2005 US 643086 P**  
**19.05.2005 US 683172 P**  
**14.10.2005 US 726880 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.10.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.10.2009**

73 Titular/es: **Arena Pharmaceuticals, Inc.**  
**6166 Nancy Ridge Drive**  
**San Diego, California 92121, US**

72 Inventor/es: **Chu, Zhi-Liang;**  
**Leonard, James N.;**  
**Al-Shamma, Hussien A. y**  
**Jones, Robert M.**

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 327 268 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método de identificación de secretagogos de GLP-1.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos de uso de un receptor acoplado a proteína G para cribar secretagogos de GLP-1.

10 **Antecedentes de la invención**

La siguiente discusión pretende facilitar la comprensión de la invención, pero no se pretende ni se admite que sea técnica anterior a la invención.

15 **A. Diabetes**

La diabetes Tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más comunes. La diabetes Tipo 2 se caracteriza por hiperglucemia basal y posprandial y por una insuficiencia relativa de insulina. La hiperglucemia puede causar complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo, tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía y enfermedad vascular periférica. Además, la diabetes Tipo 2 es una enfermedad comorbosa que frecuentemente combina hiperlipidemia, aterosclerosis e hipertensión. La hiperlipidemia es un factor de riesgo primario para la enfermedad cardiovascular debida a aterosclerosis. La obesidad es un factor de riesgo común bien conocido para el desarrollo de aterosclerosis, apoplejía, hipertensión y diabetes Tipo 2. La diabetes Tipo 2 causa una morbilidad y mortalidad significativas a un coste considerable para pacientes, sus familias y la sociedad. La incidencia de la diabetes Tipo 2 en los Estados Unidos es de aproximadamente el 7% y representa tanto como el 10% de todos los dólares de atención sanitaria. Además, la incidencia de la diabetes Tipo 2 en todo el mundo está aumentando, de modo que actualmente se considera que la diabetes Tipo 2 es una epidemia mundial.

30 **B. Péptido Similar al Glucagón 1 (GLP-1)**

El péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) es una hormona incretina obtenida de la modificación postraduccional de proglucagón y secretada por células endocrinas del intestino. El GLP-1 media sus acciones a través de un receptor acoplado a proteína G específico (GPCR), en concreto GLP-1 R. GLP-1 está mejor caracterizado como una hormona que regula la homeostasis de la glucosa. Se ha demostrado que el GLP-1 estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa y aumenta la masa de células beta pancreáticas. También se ha demostrado que el GLP-1 reduce la velocidad de vaciado gástrico y promueve la saciedad. La eficacia de agonistas del péptido GLP-1 en el control de la glucosa en sangre en diabéticos de Tipo 2 se ha demostrado en varios estudios clínicos [véase, por ejemplo, Nauck *et al.*, Drug News Perspect (2003) 16: 413-422], al igual que su eficacia en la reducción de la masa corporal [Zander *et al.*, Lancet (2002) 359: 824-830].

Los agonistas del receptor de GLP-1 son útiles adicionalmente en la protección frente al infarto de miocardio y frente a trastornos cognitivos y neurodegenerativos. Se ha demostrado que el GLP-1 es cardioprotector en un modelo de infarto de miocardio en rata [Bose *et al.*, Diabetes (2005) 54: 146-151] y se ha demostrado en modelos de roedores que el GLP-1R está implicado en el aprendizaje y la neuroprotección [During *et al.*, Nat Med (2003) 9: 1173-1179; y Greig *et al.*, Ann N Y Acad Sci (2004) 1035: 290-315].

Ciertos trastornos, tales como la diabetes Tipo 2, se caracterizan por una deficiencia en GLP-1 [véase, por ejemplo, Nauck *et al.*, Diabetes (2004) 53 Supl 3: S190-196].

Los agonistas del péptido GLP-1 actuales experimentan una ausencia de biodisponibilidad oral, que afecta negativamente a la conformidad del paciente. Los esfuerzos para desarrollar agonistas de GLP-1R de moléculas pequeñas, no peptidérgicos y biodisponibles por vía oral no han tenido éxito hasta el momento [Mentlein, Expert Opin Investig Drugs (2005) 14: 57-64]. Un enfoque alternativo atractivo es desarrollar una composición activa por vía oral para aumentar el nivel endógeno de GLP-1 en la sangre.

55 **C. GPR119**

El receptor acoplado a proteína G GPR119 (GPR119; por ejemplo, GPR119 humano, N° de Acceso de GenBank® AAP72125 y alelos del mismo; por ejemplo, GPCR119 de ratón, N° de Acceso de GenBank® AY288423 y alelos del mismo) se expresa selectivamente en células beta pancreáticas. La activación de GPR119 conduce a una elevación del nivel de AMPc intracelular, que concuerda con que GPR119 se acople a Gs. Los agonistas para GPR119 estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa *in vitro* y disminuyen un nivel de glucosa en sangre elevado *in vivo*. Véase, por ejemplo, las Solicitudes Internacionales WO 04/065380, WO 04/076413 y EP 1338651. En la bibliografía de patentes, se ha hecho referencia a GPR119 como RUP3 (véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 00/31259).

## D. Receptores Acoplados a Proteína G

Los GPCR comparten un motivo estructural común que tiene siete secuencias de entre 22 y 24 aminoácidos hidrófobos que forman siete hélices alfa, cada una de las cuales atraviesa la membrana (cada región transmembrana se identifica por un número, es decir, transmembrana-1 (TM-1), transmembrana-2 (TM-2), etc.). Las hélices transmembrana se unen por cadenas de aminoácidos entre la transmembrana-2 y la transmembrana-3, la transmembrana-4 y la transmembrana-5 y la transmembrana-6 y la transmembrana-7 en el exterior, o lado “extracelular”, de la membrana celular (éstas se denominan regiones “extracelulares” 1, 2 y 3 (EC-1, EC-2 y EC-3), respectivamente). Las hélices transmembrana se unen también por cadenas de aminoácidos entre la transmembrana-1 y la transmembrana-2, la transmembrana-3 y la transmembrana-4 y la transmembrana-5 y la transmembrana-6 en el interior, o lado “intracelular”, de la membrana celular (éstas se denominan regiones “intracelulares” 1, 2 y 3 (IC-1, IC-2 e IC-3), respectivamente). El extremo terminal “carboxi” (“C”) del receptor se encuentra en el espacio intracelular dentro de la célula y el extremo terminal “amino” (“N”) del receptor se encuentra en el espacio extracelular fuera de la célula.

Generalmente, cuando un agonista se une a un receptor acoplado a proteína G (con frecuencia denominado “activación” del receptor) se produce un cambio en la conformación del receptor que facilita el acoplamiento entre la región intracelular y una “proteína G” intracelular. Se ha descrito que los GPCR son “promiscuos” con respecto a la proteína G, es decir, que un GPCR puede interactuar con más de una proteína G. Véase, Kenakin, T., 43 Life Sciences 1095 (1988). Aunque pueden existir otras proteínas G, actualmente son proteínas G que se han identificado Gq, Gs, Gi, Gz y Go. El acoplamiento de un GPCR activado por ligando con la proteína G inicia un proceso de cascada de señalización (denominado “transducción de señales”). En condiciones normales, la transducción de señales da como resultado, en última instancia, la activación celular o la inhibición celular.

La Gs estimula la enzima adenilil ciclasa. La Gi (y Gz y Go), por otro lado, inhiben la adenilil ciclasa. La adenilil ciclasa cataliza la conversión de ATP en AMPc; por lo tanto, los GPCR activados que se acoplan a la proteína Gs se asocian con niveles celulares aumentados de AMPc. Por otro lado, los GPCR activados que se acoplan a la proteína Gi (o Gz, Go), se asocian con niveles celulares disminuidos de AMPc. Véase, en general, “Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission”, Cap. 8, From Neuron To Brain (3ª Ed.) Nichols, J. G. *et al* eds. Sinauer Associates, Inc. (1992). Por lo tanto, pueden utilizarse ensayos que detecten el AMPc para determinar si un compuesto candidato es, por ejemplo, un agonista para el receptor (es decir, un compuesto de este tipo aumentaría los niveles de AMPc). Gq y Go se asocian con la activación de la enzima fosfolipasa C, que a su vez hidroliza el fosfolípido PIP<sub>2</sub>, liberando dos mensajeros intracelulares: diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). La acumulación aumentada de IP3 se asocia con la activación de receptores asociados a Gq y Go. Véase, en general, “Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission”, Cap. 8, From Neuron To Brain (3ª Ed.) Nichols, J. G. *et al* eds. Sinauer Associates, Inc. (1992). Pueden utilizarse ensayos que detecten la acumulación de IP3 para determinar si un compuesto candidato es, por ejemplo, un agonista para un receptor asociado a Gq o Go (es decir, un compuesto de este tipo aumentaría los niveles de IP3). También puede utilizarse un ensayo que detecte el nivel de calcio libre intracelular para determinar si un compuesto candidato es, por ejemplo, un agonista para un receptor asociado a Gq o Go (es decir, un compuesto de este tipo aumentaría los niveles de calcio libre intracelular). Véase, por ejemplo, la Tabla A (“N/A”: “no aplicable”).

TABLA A

Proteína G	Efecto sobre la Producción de AMPc tras la Activación de GPCR (es decir, activación constitutiva o unión de agonista)	Efecto sobre la Acumulación de IP3 tras la Activación de GPCR (es decir, activación constitutiva o unión de agonista)	Efecto sobre la Producción de AMPc tras el contacto con un Agonista Inverso	Efecto sobre la Acumulación de IP3 tras el contacto con un Agonista Inverso
Gs	Aumento	N/A	Disminución	N/A
Gi	Disminución	N/A	Aumento	N/A
Gz	Disminución	N/A	Aumento	N/A
Go	Disminución	Aumento	Aumento	Disminución
Gq	N/A	Aumento	N/A	Disminución

También existen proteínas G promiscuas que parecen acoplar a varias clases de GPCR con la ruta de la fosfolipasa C, tales como Gal5 o Gal6 [Offermanns y Simon, J Biol Chem (1995) 270: 15175-80], o proteínas G quiméricas

diseñadas para acoplar a un gran número de GPCR diferentes con la misma ruta, por ejemplo, fosfolipasa C [Milligan y Rees, Trends in Pharmaceutical Sciences (1999) 20: 118-24].

En condiciones fisiológicas, existen GPCR en la membrana celular en equilibrio entre dos conformaciones diferentes: un estado "inactivo" y un estado "activo". Un receptor en un estado inactivo es incapaz de conectarse con la ruta de transducción de señalización intracelular para iniciar la transducción de señales que conduce a una respuesta biológica. El cambio de la conformación del receptor al estado activo permite la conexión con la ruta de transducción (mediante la proteína G) y produce una respuesta biológica.

Un receptor puede estabilizarse en un estado activo por un ligando o un compuesto tal como un fármaco. Los recientes descubrimientos, incluyendo, pero no limitándose exclusivamente a modificaciones en la secuencia de aminoácidos del receptor, proporcionan medios distintos de ligandos o fármacos para promover y estabilizar el receptor en la conformación de estado activo. Estos medios estabilizan eficazmente el receptor en un estado activo, simulando el efecto de una unión de ligando al receptor. La estabilización por dichos medios independientes de ligando se denomina "activación constitutiva del receptor". Un receptor endógeno que presenta actividad en ausencia de ligando se denomina receptor endógeno constitutivamente activo.

### Resumen de la invención

La presente invención se refiere a métodos de uso de un receptor acoplado a proteína G GPR119 para explorar para secretagogos de GLP-1.

La invención presenta un método *ex vivo* para identificar secretagogos de GLP-1 que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto un compuesto de ensayo con una célula hospedadora o con una membrana de una célula hospedadora que expresa un receptor acoplado a proteína G, en el que el receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;

(ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;

(iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y

(iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y

(b) determinar la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo que consiste en AMP cíclico (AMPc), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad MAP quinasa, actividad MAPK/ERK quinasa quinasa 1 (MEKK1) y  $Ca^{2+}$ ; o a través del uso de un Ensayo de melanóforos, a través del uso de un ensayo indicador, o a través de la medición de la unión de  $GTP\gamma S$  a una membrana que comprende dicho GPCR;

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1;

(c) poner en contacto un compuesto que estimule la funcionalidad del receptor en la etapa (b) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(d) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero; en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

La invención proporciona además un método de identificación de agonistas de GPR119 que tengan el efecto de secretagogos de GLP-1, que comprende

(a) poner en contacto un agonista de GPR119 *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(b) determinar si el agonista de GPCR119 estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

en el que la capacidad del agonista de GPR119 para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de que el agonista es un secretagogo de GLP-1.

## ES 2 327 268 T3

La invención proporciona además un método de identificación de agonistas de GPR119 que tengan el efecto de secretagogos de GLP-1, que comprende

- 5 (a) determinar un nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiéndosele administrado a dicho mamífero un agonista de GPR119;

en el que la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar el nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa de que el agonista es un secretagogo de GLP-1. En ciertas realizaciones, el mamífero es un mamífero no humano.

10 En ciertas realizaciones el secretagogo de GLP-1 identificado es un agonista del receptor. En algunas realizaciones, el agonista es un agonista parcial.

15 En ciertas realizaciones, el receptor está acoplado a una proteína G. En ciertas realizaciones, la proteína G es Gs.

En ciertas realizaciones, la muestra de ADN humano es un ADN genómico humano.

20 En ciertas realizaciones, el proceso es una RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa). Son bien conocidas por el especialista técnicas de RT-PCR.

25 En ciertas realizaciones, la muestra de ADN humano es ADNc humano. En ciertas realizaciones, el ADNc es de un tejido humano que expresa GPR119. En algunas realizaciones, el tejido humano que expresa GPR119 es páncreas, islotes pancreáticos, colon, intestino delgado o hígado fetal. En ciertas realizaciones, el ADNc es de un tipo celular humano que expresa GPR199. En algunas realizaciones, el ADNc es de una línea celular beta pancreática o una línea celular enteroendocrina.

30 En ciertas realizaciones, las condiciones de hibridación rigurosas comprenden hibridación a 42°C en una solución que comprende formamida al 50%, SSC 5x (NaCl 150 mM, citrato trisódico 15 mM), fosfato de sodio 50 mM (pH 7,6), solución de Denhardt 5x, sulfato de dextrano al 10% y ADN de esperma de salmón fragmentado y desnaturalizado 20 µg/ml, seguido de lavado a 65°C en una solución que comprende SSC 0,1x. Son bien conocidas por el especialista técnicas de hibridación.

35 En ciertas realizaciones, el receptor acoplado a proteína G codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1, presenta una actividad biológica seleccionada del grupo que consiste en aumento del nivel de AMPc intracelular y unión a un ligando conocido de GPR119. En ciertas realizaciones, el receptor acoplado a proteína G codificado aumenta el nivel de AMPc intracelular y se une a un ligando conocido de GPR119.

40 En algunas realizaciones, el receptor acoplado a proteína G es parte de una proteína de fusión que comprende una proteína G. Son bien conocidas por el especialista técnicas para generar una construcción de fusión GPCR:G (véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 02/42461).

En algunas realizaciones, el receptor acoplado a proteína G es recombinante.

45 En ciertas realizaciones, la célula hospedadora comprende un vector de expresión, comprendiendo dicho vector de expresión un polinucleótido que codifica el receptor acoplado a proteína G. En algunas realizaciones, el vector de expresión es pCMV. Este vector se depositó en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) el 13 de octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 Estados Unidos) bajo las disposiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos a los Fines del Procedimiento en materia de Patentes. El ADN se ensayó por la ATCC y se determinó que era viable. La ATCC ha asignado el siguiente número de depósito al pCMV: ATCC N° 203351. Otros vectores de expresión adecuados serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica, y están disponibles en el mercado una amplia diversidad de vectores de expresión (por ejemplo, en Clontech, Palo Alto, CA; Stratagene, La Jolla, CA; e Invitrogen, Carlsbad, CA).

55 En algunas realizaciones, la célula hospedadora es de mamífero. En algunas realizaciones, la célula hospedadora de mamífero se selecciona del grupo que consiste en 293, 293T, CHO, MCB3901 y COS-7. En algunas realizaciones, la célula hospedadora es un melanóforo. En algunas realizaciones, la célula hospedadora es una célula enteroendocrina. En algunas realizaciones, la célula enteroendocrina es una línea celular GLUTag-Fro. Serán fácilmente evidentes otras células hospedadoras adecuadas para los especialistas en la técnica y están disponibles una amplia diversidad de líneas celulares en la Colección Americana de Cultivos Tipo, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209.

60 En ciertas realizaciones, dicha determinación concuerda con que el receptor acoplado a proteína G sea un receptor acoplado a Gs.

65 En algunas realizaciones, dicha determinación concuerda con que el receptor acoplado a proteína G que se acople a través de una proteína G promiscua, tal como Gα15 o Gα16, con la ruta de la fosfolipasa C. Son bien conocidas por el especialista proteínas G promiscuas [véase, por ejemplo, Offermanns *et al.*, J Biol Chem (1995) 270: 15175-15180]. En algunas realizaciones, dicha determinación concuerda con que el receptor acoplado a proteína G se acople

## ES 2 327 268 T3

a través una proteína G quimérica, por ejemplo, con la ruta de la fosfolipasa C. Son bien conocidas por el especialista proteínas G quiméricas [véase, por ejemplo, Milligan *et al.*, Trends in Pharmaceutical Sciences (1999) 20: 118-124; y documento WO 02/42461].

5 En algunas realizaciones, dicha determinación es a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo que consiste en AMP cíclico (AMPc), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad MAP quinasa, actividad MAPK/ERK quinasa quinasa-1 (MEKK1) y Ca<sup>2+</sup>. En algunas realizaciones preferidas, el segundo mensajero es AMPc. En ciertas realizaciones preferidas, se eleva el nivel de AMPc intracelular.

10 En ciertas realizaciones, dicha determinación se realiza con una membrana que comprende el receptor acoplado a proteína G.

15 En ciertas realizaciones, dicha determinación es mediante el uso de un ensayo de melanóforos. En algunas realizaciones preferidas, se eleva el nivel de dispersión de pigmento.

En algunas realizaciones, dicha determinación es a través de la medición de una actividad mediada por la elevación del nivel de AMPc intracelular. En algunas realizaciones, dicha actividad es la estimulación de la secreción de GLP-1.

20 En algunas realizaciones, dicha determinación es mediante un ensayo indicador de CRE-Luc. En algunas realizaciones preferidas, se eleva el nivel de actividad luciferasa.

25 En algunas realizaciones, dicha determinación es a través de la medición de la unión de GTP $\gamma$ S a una membrana que comprende el receptor acoplado a proteína G. En algunas realizaciones preferidas, dicho GTP $\gamma$ S está marcado con [<sup>35</sup>S]. En algunas realizaciones preferidas, se eleva dicha unión de GTP $\gamma$ S a una membrana que comprende el GPCR.

30 En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no sea un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no sea un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no sea un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no sea un polipéptido o un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un polipéptido, con la condición de que el polipéptido no sea un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo no es anticuerpo ni un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

40 En algunas realizaciones, el método comprende además: opcionalmente, determinar la estructura del secretagogo de GLP-1 o del compuesto útil para tratar o prevenir una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre; y proporcionar el secretagogo de GLP-1 o el compuesto útil para tratar o prevenir una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre, o proporcionar el nombre o la estructura del secretagogo de GLP-1.

45 En algunas realizaciones, dicho método comprende además: opcionalmente determinar la estructura del secretagogo de GLP-1 o del compuesto útil para tratar o prevenir una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre; opcionalmente proporcionar el nombre o la estructura del secretagogo de GLP-1 o el compuesto útil para tratar o prevenir una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre. El secretagogo de GLP-1 podría producirse o sintetizarse.

50 El secretagogo de GLP-1 podría formularse en una composición farmacéutica.

La invención también presenta un método para identificar secretagogos de GLP-1, que comprende las etapas de:

55 (a) poner en contacto un receptor acoplado a proteína G con un ligando conocido opcionalmente marcado para el receptor en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo, en el que el receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;

60 (ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;

(iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G, codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y

65 (iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y

## ES 2 327 268 T3

- (b) detectar el complejo entre dicho ligando conocido y dicho receptor; y
- (c) determinar si se forma menos de dicho complejo en presencia del compuesto de ensayo que en ausencia del compuesto de ensayo;

5

en el que dicha determinación es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

10 En ciertas realizaciones, el ligando conocido opcionalmente marcado es un ligando conocido marcado. En ciertas realizaciones, el ligando conocido marcado es un ligando conocido radiomarcado. Son bien conocidas por los especialistas técnicas para radiomarcaje de un compuesto, tal como para marcate de un ligando conocido de un receptor acoplado a proteína G de la invención. Véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 04/065380.

15 Son bien conocidas por los especialistas técnicas para detectar el complejo entre un receptor acoplado a proteína G y un compuesto que se sabe que es un ligando del receptor acoplado a proteína G. Véase, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 04/065380.

La invención presenta adicionalmente un método para identificar secretagogos de GLP-1 que comprende las etapas (a) a (c) de este *aspecto*, y que comprende además:

20

- (d) poner en contacto un compuesto en presencia del cual se forma menos de dicho complejo en la etapa (c) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

25

- (e) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1 o un compuesto útil para tratar o prevenir una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre.

30

La invención presenta adicionalmente un método para identificar secretagogos de GLP-1 que comprende las etapas (a) a (c) de este *aspecto* y que comprende además:

35

- (d) administrar un compuesto, en presencia del cual se forma menos de dicho complejo en la etapa (c), a un mamífero y

- (e) determinar si el compuesto aumenta el nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero;

40

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para aumentar el nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1. En ciertas realizaciones, el mamífero es un mamífero no humano.

45

En ciertas realizaciones, el receptor es recombinante.

50

En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un anticuerpo ni un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un polipéptido ni un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un polipéptido, con la condición de que el polipéptido no es un anticuerpo ni un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo no es un anticuerpo ni un fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de ensayo es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

55

60 En algunas realizaciones, el método comprende además: opcionalmente, determinar la estructura del secretagogo de GLP-1 y proporcionar el secretagogo de GLP-1 o proporcionar el nombre o la estructura del secretagogo de GLP-1.

65 En algunas realizaciones, dicho método comprende además: opcionalmente determinar la estructura del secretagogo de GLP-1; opcionalmente, proporcionar el nombre o la estructura del secretagogo de GLP-1. El secretagogo de GLP-1 podría producirse o sintetizarse.

El secretagogo de GLP-1 podría formularse en una composición farmacéutica.

**Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 muestra un efecto sinérgico de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV en la disminución de un nivel de glucosa en sangre elevado en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones. Véase el Ejemplo 1.

La Fig. 2 muestra un efecto sinérgico de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre después de una exposición a glucosa en ratones. Véase el Ejemplo 3.

La Fig. 3 muestra la expresión de GPR119 en intestino. Véase el Ejemplo 10.

La Fig. 4 muestra la expresión de GPR119 en una línea celular enteroendocrina GLUTag. Véase el Ejemplo 11.

La Fig. 5 muestra una elevación del nivel de AMPc intracelular en células enteroendocrinas GLUTag por agonistas de GPR119. Véase el Ejemplo 12.

La Fig. 6 muestra la estimulación de la secreción de GLP-1 en células enteroendocrinas GLUTag por un agonista de GPR119. Véase el Ejemplo 13.

La Fig. 7 muestra un efecto del agonista de GPR119 AR244061 y del inhibidor de DPP-IV MK-0431 en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones. Véase el Ejemplo 14.

La Fig. 8 muestra un efecto del agonista de GPR119 A244061 y del inhibidor de DPP-IV LAF237 en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones. Véase el Ejemplo 14.

La Fig. 9 muestra un efecto del agonista de GPR119 AR244061 y del inhibidor de DPP-IV FE107542 en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones. Véase el Ejemplo 14.

**Descripción detallada**

El solicitante ha descubierto que una cantidad de agonista de GPR119 en combinación con una cantidad de inhibidor de DPP-IV puede proporcionar un efecto sinérgico inesperado en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto por encima del proporcionado por la cantidad del agonista de GPR119 en solitario por la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario. El solicitante ha descubierto adicionalmente que una cantidad de agonista de GPR119 en combinación con una cantidad de inhibidor de DPP-IV puede proporcionar un efecto sinérgico inesperado en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto, por encima del proporcionado por la cantidad del agonista de GPR119 en solitario o por la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario. El solicitante ha descubierto adicionalmente que el GPR119 es un receptor de secretagogo de GLP-1.

Mediante el uso de una combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV es posible tratar o prevenir la diabetes y afecciones relacionadas con la misma con una dosis de un inhibidor de DPP-IV sustancialmente inferior que la que se contempla actualmente para el uso en terapia para la diabetes y afecciones relacionadas con la misma, reduciendo de este modo la probabilidad de efectos secundarios no deseados asociados con la inhibición de la actividad de DPP-IV. Mediante el uso de una combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV es posible tratar o prevenir una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre con una dosis de un inhibidor de DPP-IV sustancialmente inferior que la que se contempla actualmente para el uso en terapia para dicha afección, reduciendo de este modo la probabilidad de efectos secundarios indeseados asociados con la inhibición de la actividad de DPP-IV. Además, mediante el uso de una combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV es posible tratar o prevenir la diabetes y afecciones relacionadas con la misma con una dosis de un agonista de GPR119 sustancialmente inferior que la que se contempla actualmente para el uso en terapia para la diabetes y afecciones relacionadas con la misma, reduciendo de este modo la probabilidad de efectos secundarios no deseados, de encontrarse alguno asociado con la activación del receptor GPR119. En este documento se describe un nuevo, inesperado y ventajoso enfoque para disminuir el nivel de glucosa en sangre en un sujeto y un nuevo, inesperado y ventajoso enfoque para aumentar el nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto.

El término “ligando”, como se usa en este documento, significará una molécula que se une específicamente a un GPCR. Un ligando puede ser, por ejemplo, un polipéptido, un lípido, una molécula pequeña, un anticuerpo. Un ligando endógeno es un ligando que es un ligando natural endógeno para un GPCR nativo. Un ligando puede ser un “antagonista”, “agonista”, “agonista parcial” o “agonista inverso” de GPCR o similar.

El término “agonista”, como se usa en este documento, significará un agente (por ejemplo, ligando, compuesto candidato) que en virtud de la unión a un GPCR active el GPCR, de modo que provoque una respuesta intracelular mediada por el GPCR.



## ES 2 327 268 T3

La expresión “agonista parcial”, como se usa en este documento, significará un agente (por ejemplo, ligando, compuesto candidato) que en virtud de la unión a GPCR active el GPCR, de modo que provoque una respuesta intracelular mediada por el GPCR, aunque en una medida o grado menor que un agonista completo.

5 El término “antagonista”, significará un agente (por ejemplo, ligando, compuesto candidato) que se une, y preferiblemente se une competitivamente, a un GPCR en aproximadamente el mismo sitio que un agonista o agonista parcial, pero que no activa una respuesta intracelular iniciada por la forma activa del GPCR, y por lo tanto, puede inhibir la respuesta intracelular por un agonista o agonista parcial. Típicamente, un antagonista no disminuye la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o agonista parcial.

10 La expresión “agonista inverso” significará un agente (por ejemplo, ligando, compuesto candidato) que se une a un GPCR y que inhibe la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor por debajo de la actividad del nivel de base normal que se observa en ausencia de un agonista o agonista parcial.

15 La expresión “agonista de GPR119”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que se une a un receptor GPR119 y actúa como un agonista.

20 La expresión “agonista selectivo de GPR119”, como se usa en este documento, se refiere a un agonista de GPR119 que tiene selectividad por el receptor GPR119 sobre uno o más receptores estrechamente relacionados, tales como el receptor del factor liberador de corticotropina 1 (CRF-1).

La expresión “inhibidor de DPP-N”, como se usa en este documento, se refiere a un compuesto que se une a DPP-N e inhibe la actividad de la dipeptidil peptidasa DPP-N.

25 La expresión “inhibidor selectivo de DPP-IV”, como se usa en este documento, se refiere a un inhibidor de DPP-IV que tiene selectividad por DPP-IV sobre peptidasas estrechamente relacionadas, tales como una o más de la enzima de escisión después de prolina (PPCE), la dipeptidil peptidasa II (DPP-II), la dipeptidil peptidasa 8 (DPP-8) y la dipeptidil peptidasa 9 (DPP-9).

30 Las expresiones “nivel de glucosa en sangre” o “nivel de GLP-1 en sangre” se referirán a la concentración media de glucosa en sangre o la concentración media de GLP-1 en sangre, respectivamente. En ciertas realizaciones, el nivel de GLP-1 en sangre es el nivel en sangre de GLP-1 biológicamente activo, en el que el GLP-1 que tiene actividad agonista en GLP-1R es biológicamente activo. En ciertas realizaciones, un nivel de glucosa en sangre o nivel de GLP-1 en sangre es un nivel de glucosa en plasma o un nivel de GLP-1 en plasma.

35 La expresión “nivel de glucosa en sangre elevado” significará un nivel de glucosa en sangre elevado, tal como el que se encuentra en un sujeto que demuestra una hiperglucemia basal y posprandial clínicamente inapropiada, o tal como el que se encuentra en un sujeto en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT).

40 El término “sujeto”, como se usa en este documento, se referirá a un mamífero, incluyendo, pero sin limitación, un ratón, una rata, un conejo, un cerdo, un perro, un gato, un primate no humano y un ser humano, más preferiblemente a un ratón o rata, más preferiblemente a un ser humano.

45 La expresión “que necesite prevención o tratamiento”, como se usa en este documento, se refiere a un juicio realizado por un profesional sanitario (por ejemplo, médico, enfermero, enfermero practicante en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de mamíferos no humanos) de que un sujeto requiere o se beneficiará de un tratamiento.

50 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” o “dosis terapéuticamente eficaz” pretende significar esa cantidad de fármaco que provocará la respuesta biológica o médica deseada. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es esa cantidad de fármaco que generará una inhibición del AUC por encima del 30% en un ensayo de oGTT en ratón.

55 La expresión “cantidad terapéuticamente ineficaz” o “dosis terapéuticamente ineficaz” pretende referirse a una cantidad de fármaco menor que la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente ineficaz es una cantidad de fármaco que generará una inhibición del AUC inferior o igual al 30% en un ensayo de oGTT en ratón.

60 La expresión “cantidad que es eficaz para prevenir” se refiere a esa cantidad de fármaco que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del acontecimiento biológico o médico que se busca prevenir. En muchos casos, la cantidad que es eficaz para la prevención es la misma que la cantidad terapéuticamente eficaz.

El término “composición” significará un material que comprende al menos un componente.

65 El término “ingrediente activo” significará cualquier componente que proporcione una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad.

La expresión “composición farmacéutica” significará una composición que comprende al menos un ingrediente activo, por lo que la composición es susceptible de investigación y tratamiento en un mamífero.

## ES 2 327 268 T3

La expresión “forma de dosificación” significará la forma física en la que se produce y se dispensa un fármaco, tal como un comprimido, cápsula o un inyectable.

5 Como se usa en este documento, el término “diabetes” engloba tanto diabetes mellitus insulino dependiente (también conocida como diabetes Tipo 1) como diabetes mellitus no insulino dependiente (también conocida como diabetes Tipo 2).

10 La expresión “afección relacionada con diabetes” pretende incluir, pero no limitarse a hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad arterial coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, apoplejía, hipertensión y obesidad.

15 La expresión “afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre” pretende incluir, pero sin limitarse a diabetes, una afección relacionada con diabetes, infarto de miocardio, trastorno de aprendizaje, alteración de la memoria y un trastorno neurodegenerativo.

20 El término “aterosclerosis”, como se usa en este documento, se refiere a una forma de enfermedad vascular caracterizada por la deposición de placas ateromatosas que contienen colesterol y lípidos en la capa más interna de las paredes de arterias de tamaño grande y medio.

25 La expresión “síndrome metabólico”, como se define en este documento, y de acuerdo con el Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III; National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Resumen Ejecutivo; Bethesda, Md., National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (Pub. NIH N° 01-3670), aparece cuando una persona cumple tres o más de cinco criterios relacionados con obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, presión arterial alta y glucosa basal elevada.

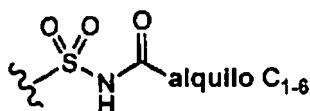
30 La expresión “trastorno neurodegenerativo” pretende incluir, pero no limitarse a lesiones cerebrales excitotóxicas causadas por ataques epilépticos graves, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con priones, apoplejía, enfermedad de motoneurona, alteración del aprendizaje o de la memoria, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal y neuropatía periférica.

35 El término “obesidad”, como se usa en este documento, se define como un índice de masa corporal (BMI) de 30,0 o superior, de acuerdo con las clasificaciones de peso de la OMS [Kopelman, Nature (2000) 404: 635-643].

40 La expresión “*acilo* C<sub>1-5</sub>” representa un radical alquilo C<sub>1-5</sub> unido a un carbonilo, donde la definición de alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento; algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetilo, propionilo, n-butanoilo, *iso*-butanoilo, *sec*-butanoilo, t-butanoilo (es decir, pivaloilo), pentanoilo y similares.

45 La expresión “*aciloxi* C<sub>1-5</sub>” representa un radical acilo unido a un átomo de oxígeno donde el acilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento; algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, *sec*-butanoiloxi, t-butanoiloxi y similares.

50 La expresión “*acil* C<sub>1-6</sub>-sulfonamida” se refiere a un acilo C<sub>1-6</sub> unido directamente al nitrógeno de la sulfonamida, donde las definiciones para acilo C<sub>1-6</sub> y sulfonamida tienen el mismo significado que se ha descrito en este documento, y una *acil* C<sub>1-6</sub>-sulfonamida puede representarse por la siguiente fórmula:



60 *acil*sulfonamida puede ser *acil* C<sub>1-5</sub>-sulfonamida, una *acil* C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, una *acil* C<sub>1-3</sub>-sulfonamida y una *acil* C<sub>1-2</sub>-sulfonamida. Los ejemplos de una *acil*sulfonamida incluyen, pero sin limitación, acetilsulfamoilo [-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Me], propionilsulfamoilo [-S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)Et], isobutirilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, 2-metilbutirilsulfamoilo, 3-metil-butirilsulfamoilo, 2,2-dimetilpropionilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, 2-metil-pentanoilsulfamoilo, 3-metil-pentanoilsulfamoilo, 4-metil-pentanoilsulfamoilo y similares.

65 La expresión “*alqueno* C<sub>2-6</sub>” representa un radical que contiene de 2 a 6 carbonos donde está presente al menos un doble enlace carbono-carbono, o que contiene de 2 a 4 carbonos, de 2 a 3 carbonos o 2 carbonos. Por el término “*alqueno*” se incluyen los isómeros *E* y *Z*. Además, el término “*alqueno*” incluye di- y tri-*alqueno*s. Por consiguiente, si está presente más de un doble enlace, entonces todos los enlaces pueden ser *E* o *Z* o mezclas de *E* y *Z*. Los ejemplos de un *alqueno* incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo y similares.

## ES 2 327 268 T3

La expresión “*alcoxi C<sub>1-4</sub>*”, como se usa en este documento, representa un radical alquilo, como se ha definido en este documento, unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, metoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

5 La expresión “*alquilo C<sub>1-8</sub>*” representa un radical carbonado lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 carbonos, de 1 a 6 carbonos, de 1 a 3 carbonos, y 1 ó 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 2-metilbutilo [es decir, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], n-hexilo y similares.

10 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamido*” o “*alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida*” representa un solo grupo alquilo C<sub>1-4</sub> unido al nitrógeno de un grupo amida, donde el alquilo tiene la misma definición que se encuentra en este documento. El alquil C<sub>1-5</sub>-carboxamido puede representarse por lo siguiente:



20 Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-*n*-propilcarboxamida, *N*-iso-propilcarboxamida, *N*-*n*-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-iso-butilcarboxamida, *N*-t-butilcarboxamida y similares.

25 La expresión “*alquileo C<sub>1-3</sub>*” representa un grupo carbonado lineal divalente C<sub>1-3</sub>. En algunas realizaciones, alquileo C<sub>1-3</sub> se refiere, por ejemplo, a -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>- y similares. En algunas realizaciones, alquileo C<sub>1-3</sub> se refiere a -CH-, -CHCH<sub>2</sub>-, -CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y similares, onde estos ejemplos se refieren generalmente a “A”.

30 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-sulfínilo*” representa un radical alquilo C<sub>1-4</sub> unido a un radical sulfóxido de la fórmula: -S(O)-, donde el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfínilo, etilsulfínilo, n-propilsulfínilo, iso-propilsulfínilo, n-butilsulfínilo, sec-butilsulfínilo, iso-butilsulfínilo, t-butilo, y similares.

35 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida*” representa los grupos



en los que el alquilo C<sub>1-4</sub> tiene la misma definición que se ha descrito en este documento.

45 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo*” representa un radical alquilo C<sub>1-4</sub> unido a un radical sulfona de la fórmula: -S(O)<sub>2</sub>-, donde el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, t-butilo, y similares.

50 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-tio*” representa un radical alquilo C<sub>1-4</sub> unido a un sulfuro de la fórmula: -S- donde el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo (es decir, CH<sub>3</sub>S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo y similares.

55 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida*” representa una tioamida de las siguientes fórmulas:



en las que alquilo C<sub>1-4</sub> tiene la misma definición que se ha descrito en este documento.

65 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-tioureilo*” representa el grupo de la fórmula:

-NC(S)N- donde uno o los dos nitrógenos están sustituidos con los mismos o distintos grupos alquilo C<sub>1-4</sub> y el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos de un alquiltioureilo inclu-

## ES 2 327 268 T3

yen, pero sin limitación,  $\text{CH}_3\text{NHC(S)NH-}$ ,  $\text{NH}_2\text{C(S)NCH}_3\text{-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(S)NH-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(S)NH-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(S)NCH}_3\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCCS)NH-}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(S)NCH}_3\text{-}$  y similares.

5 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-ureño*” representa el grupo de la fórmula:  $\text{NC(O)N-}$  donde uno o los dos nitrógenos están sustituidos con los mismos o distintos grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , donde el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos de un alquileño incluyen, pero sin limitación,  $\text{CH}_3\text{NHC(O)NH-}$ ,  $\text{NH}_2\text{C(O)NCH}_3\text{-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NH-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NH-}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{N(O)NCH}_3\text{-}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NH-}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)NCH}_3\text{-}$  y similares.

10 La expresión “*alquinilo C<sub>2-6</sub>*” representa un radical que contiene de 2 a 6 carbonos y al menos un triple enlace carbono-carbono, o de 2 a 4 carbonos, o de 2 a 3 carbonos, o 2 carbonos. Los ejemplos de un alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término “alquinilo” incluye di- y triinos.

15 El término “*amino*” se refiere al grupo  $\text{NH}_2$ .

20 La expresión “*alquil C<sub>1-4</sub>-amino*” representa un radical alquilo unido a un radical amino donde el radical alquilo tiene el mismo significado que se ha descrito en este documento. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino y similares. Algunas realizaciones son “*alquil C<sub>1-2</sub>-amino*”

25 El término “*arilo*” representa un radical de anillo aromático que contiene de 6 a 10 carbonos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

30 El término “*arilalquilo*” define un alquileo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , tal como  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  y similares, que está sustituido adicionalmente con un grupo arilo. Los ejemplos de un “arilalquilo” incluyen bencilo, fenetilenilo y similares.

El término “*arilcarboxamido*” representa un solo grupo arilo unido al nitrógeno de un grupo amida, donde el arilo tiene la misma definición que se encuentra en este documento. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término “*arilureño*” representa el grupo  $\text{-NC(O)N-}$  en el que uno de los nitrógenos está sustituido con un arilo.

35 El término “*bencilo*” representa el grupo  $\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

La expresión “*carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>*” se refiere a un éster de alquilo  $\text{C}_{1-6}$  de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es como se define en este documento. El grupo carbo-alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  podría unirse a un átomo de nitrógeno y juntos formar un grupo carbamato (por ejemplo,  $\text{N-COO-alquilo C}_{1-6}$ ). El grupo carbo-alcoxi  $\text{C}_{1-6}$  podría ser un éster (por ejemplo,  $\text{-COO-alquilo C}_{1-6}$ ). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-t-butoxi, carbo-n-pentoxi, carbo-iso-pentoxi, carbo-t-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-n-hexiloxi y similares.

El término “*carboxamida*” se refiere al grupo  $\text{-CONH}_2$ .

45 El término “*carboxi*” o “*carboxilo*” representa el grupo  $\text{-CO}_2\text{H}$ ; también denominado un grupo ácido carboxílico.

El término “*ciano*” representa el grupo  $\text{-CN}$ .

50 La expresión “*cicloalqueno C<sub>3-7</sub>*” representa un radical de anillo no aromático que contiene de 3 a 6 anillos o carbonos y al menos un doble enlace; o de 3 a 5 carbonos o de 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

55 La expresión “*cicloalquilo C<sub>3-7</sub>*” representa un radical de anillo saturado que contiene de 3 a 6 carbonos; que contiene de 3 a 5 carbonos; que contiene de 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

La expresión “*diacil C<sub>4-8</sub>-amino*” representa un grupo amino unido con dos grupos acilo definidos en este documento, donde los grupos acilo pueden ser iguales o diferentes, tales como:

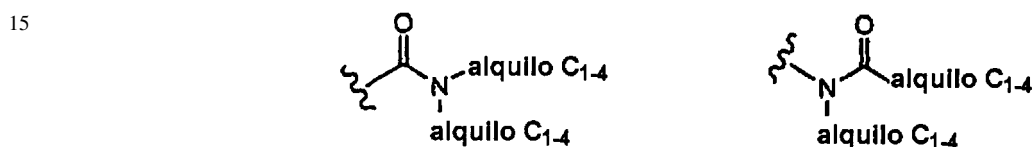


## ES 2 327 268 T3

Los ejemplos de grupos diacil  $C_{4-8}$ -amino incluyen, pero sin limitación, diacetilamino, dipropionilamino, acetilpropionilamino y similares.

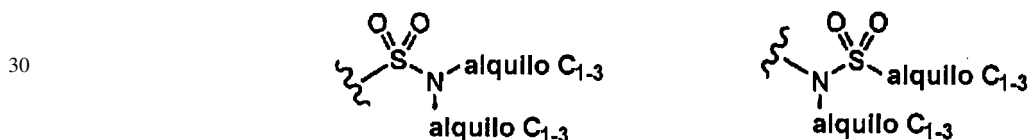
5 La expresión “*dialquil  $C_{2-6}$ -amino*” representa un amino sustituido con dos de los mismos o distintos radicales alquilo, donde el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Algunas realizaciones son “*dialquil  $C_{2-4}$ -amino*”.

10 La expresión “*dialquil  $C_{1-4}$ -carboxamido*” o “*dialquil  $C_{1-4}$ -carboxamida*” representa dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo amida, donde el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Un dialquil  $C_{1-4}$ -carboxamido puede representarse por los siguientes grupos:



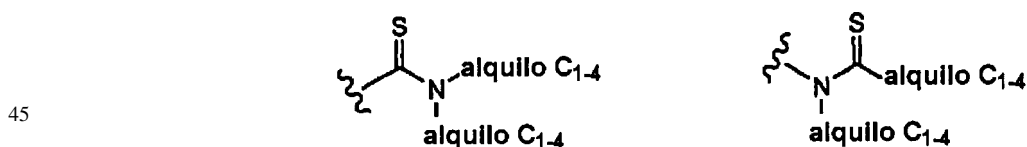
donde  $C_{1-4}$  tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos de una dialquilcarbonamida incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida y similares.

25 La expresión “*dialquil  $C_{2-6}$ -sulfonamida*” se refiere a uno de los siguientes grupos que se muestran a continuación:



donde  $C_{1-3}$  tiene la misma definición que se ha descrito en este documento, por ejemplo, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y similares.

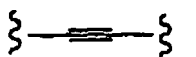
40 La expresión “*dialquil  $C_{1-6}$ -tiocarboxamido*” o “*dialquil  $C_{2-6}$ -tiocarboxamida*” representa dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo tioamida, donde el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Un dialquil  $C_{1-4}$ -tiocarboxamido puede representarse por los siguientes grupos:



Los ejemplos de una dialquiltiocarboxamida incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

50 La expresión “*dialquil  $C_{1-6}$ -sulfonilamino*” se refiere a un grupo amino unido con dos grupos alquil  $C_{1-3}$ -sulfonilo como se ha definido en este documento.

55 El término “*etinileno*” se refiere al grupo con triple enlace carbono-carbono que se representa a continuación:



60 El término “*formilo*” se refiere al grupo -CHO.

El término “*haloalcoxi  $C_{1-4}$* ” representa un haloalquilo, como se ha definido en este documento, que está unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, *difluorometoxi*, *trifluorometoxi*, *2,2,2-trifluoroetoxi*, *pentafluoroetoxi* y similares.

65 La expresión “*haloalquilo  $C_{1-4}$* ” representa un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , definido en este documento, donde el alquilo se sustituye con un halógeno hasta estar completamente sustituido y un haloalquilo  $C_{1-4}$  completamente sustituido puede representarse por la fórmula  $C_nL_{2n+1}$  en la que L es un halógeno y “n” es 1, 2, 3 ó 4; cuando está presente más de

## ES 2 327 268 T3

un halógeno, entonces pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferiblemente F. Los ejemplos de grupos haloalquilo  $C_{1-4}$  incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

5 La expresión “*haloalquil  $C_{1-4}$ -carboxamida*” se refiere a un grupo alquilcarboxamida, definido en este documento, donde el alquilo se sustituye con un halógeno hasta estar completamente sustituido, representado por la fórmula  $C_nL_{2n+1}$  en la que L es un halógeno y “n” es 1, 2, 3 ó 4. Cuando está presente más de un halógeno, pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferiblemente F.

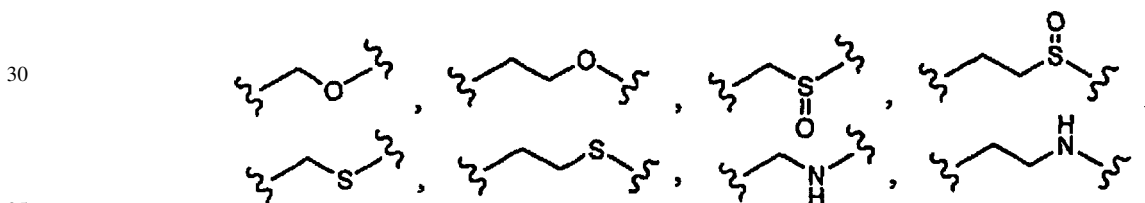
10 La expresión “*haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfinilo*” representa un radical haloalquilo unido a un grupo sulfóxido de la fórmula:  $-S(O)-$  donde el radical haloalquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y similares.

15 La expresión “*haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo*” representa un radical haloalquilo unido a un grupo sulfona de la fórmula:  $-S(O)_2-$  donde el haloalquilo tiene la misma definición que se ha descrito en este documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y similares.

20 La expresión “*haloalquil  $C_{1-4}$ -tio*” representa un radical haloalquilo unido directamente a un azufre, donde el haloalquilo tiene el mismo significado que se ha descrito en este documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometiltio (es decir,  $CF_3S-$ ), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y similares.

El término “*halógeno*” o “*halo*” representa un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

25 La expresión “*heteroalquilenos  $C_{1-2}$* ” se refiere a un alquilenos  $C_{1-2}$  unido a un heteroátomo seleccionado entre O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> y NH. Algunos ejemplos representados incluyen, pero sin limitación, los grupos de las siguientes fórmulas:

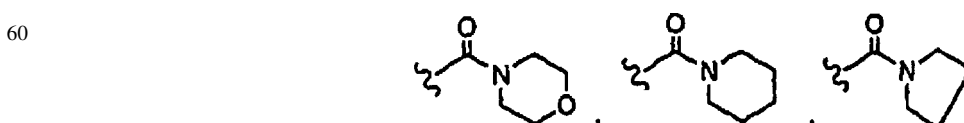


y similares.

40 El término “*heteroarilo*” representa un sistema de anillos aromáticos que puede ser un solo anillo, dos anillos condensados o tres anillos condensados, donde al menos un carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado, pero sin limitación, entre el grupo que consiste en O, S y N donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$ . Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxazol, benzotiazol, 1H-bencimidazol, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares. El átomo de heteroarilo podría ser O, S, NH, y los ejemplos incluyen, pero sin limitación, pirrol, indol y similares.

45 El término “*heterocíclico*” representa un anillo carbonado no aromático (es decir, cicloalquilo o cicloalquilenilo, como se ha definido en este documento) donde uno, dos o tres carbonos del anillo se reemplazan por un heteroátomo seleccionado, pero sin limitación, entre el grupo que consiste en O, S, N, donde el N puede estar opcionalmente sustituido con H, acilo  $C_{1-4}$  o alquilo  $C_{1-4}$ , y los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos con oxo o un tiooxo, formando de esta manera un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico es un anillo que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen, pero sin limitación, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, piperidín-1-ilo, piperidín-4-ilo, morfolín-4-ilo, piperazín-1-ilo, piperazín-4-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo y similares.

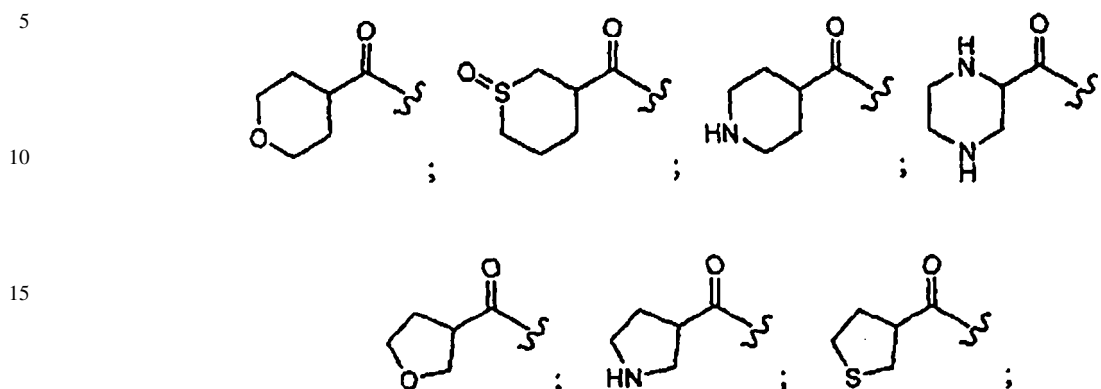
55 La expresión “*heterocíclico-carbonilo*” representa un grupo heterocíclico, como se ha definido en este documento, unido directamente al carbono de un grupo carbonilo (es decir,  $C=O$ ). Un nitrógeno del anillo del grupo heterocíclico puede unirse al grupo carbonilo formando una amida. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación,



y similares.

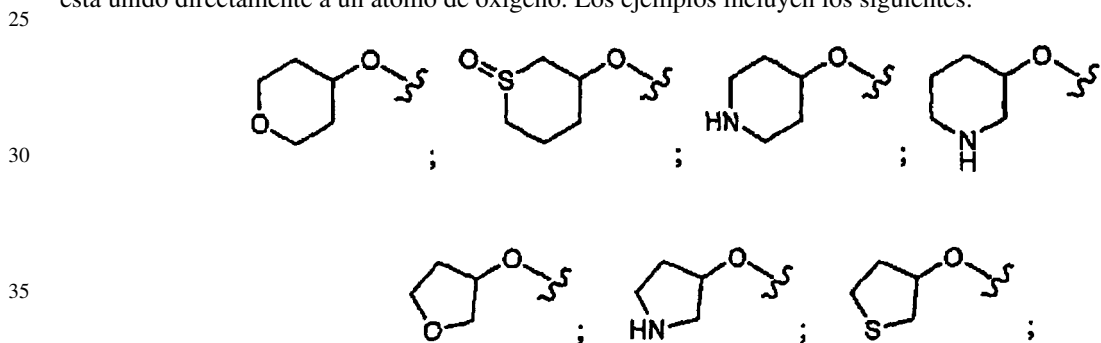
## ES 2 327 268 T3

Un carbono del anillo puede unirse al grupo carbonilo formando un grupo cetona. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación,



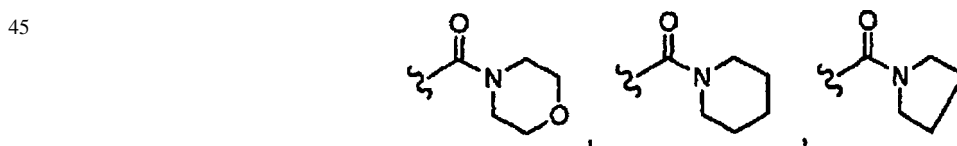
y similares.

La expresión "heterocíclico-oxi" se refiere a un grupo heterocíclico, como se ha definido en este documento, que está unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen los siguientes:



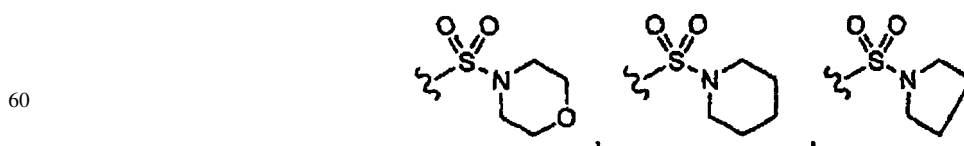
y similares.

La expresión "*carboxamido heterocíclico*" representa un grupo heterocíclico, como se ha definido en este documento, con un nitrógeno en el anillo, donde el nitrógeno del anillo está unido directamente al carbonilo formando una amida. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación,



y similares.

La expresión "*sulfonilo heterocíclico*" representa un grupo heterocíclico, como se ha definido en este documento, con un nitrógeno en el anillo, donde el nitrógeno del anillo está unido directamente a un grupo SO<sub>2</sub> formando una sulfonamida. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación,



y similares.

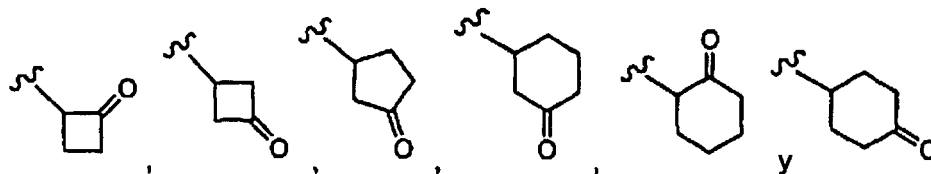
65 El término "*hidroxilo*" se refiere al grupo -OH.

El término "*hidroxilamino*" se refiere al grupo -NHOH.

## ES 2 327 268 T3

El término “*nitro*” se refiere al grupo  $-\text{NO}_2$ .

La expresión “*oxo-cicloalquilo*  $C_{4-7}$ ” se refiere a un cicloalquilo  $C_{4-7}$ , como se ha definido en este documento, donde uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un carbonilo. Los ejemplos de oxo-cicloalquilo  $C_{4-7}$  incluyen, pero sin limitación, 2-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclohexilo y similares, y se representan por las siguientes estructuras, respectivamente:

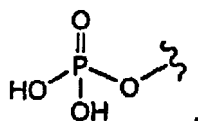


El término “*perfluoroalquilo*” representa el grupo de la fórmula  $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ ; indicado de forma diferente, un perfluoroalquilo es un *alquilo* como se ha definido en este documento donde el alquilo está completamente sustituido con átomos de flúor y por lo tanto se considera un subconjunto de haloalquilo. Los ejemplos de perfluoroalquilos incluyen  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ ,  $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CF}_2\text{CF}_3$  y similares.

El término “*fenoxi*” se refiere al grupo  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-$ .

El término “*fenilo*” se refiere al grupo  $\text{C}_6\text{H}_5-$ .

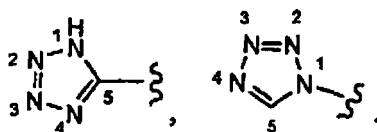
El término “*fosfonooxi*” se refiere a un grupo con la siguiente estructura química:



El término “*sulfonamida*” se refiere al grupo  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

La expresión “*ácido sulfónico*” se refiere al grupo  $-\text{SO}_3\text{H}$ .

El término “*tetrazolilo*” se refiere al heteroarilo de cinco miembros de las siguientes fórmulas:



En algunas realizaciones, el grupo tetrazolilo está sustituido adicionalmente en la posición 1 ó 5, respectivamente, con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y alcoxi  $C_{1-3}$ .

El término “*tiol*” representa el grupo  $-\text{SH}$ .

La expresión “*secretagogo de GLP-1*” significará un agente (por ejemplo, un compuesto) que promueve la secreción de GLP-1 a partir de una célula, por ejemplo, una célula enteroendocrina.

El término “*endógeno*” significará un material que produce un mamífero de forma natural.

La expresión “*fragmento biológicamente activo*” de un receptor acoplado a proteína G significará un fragmento del GPCR que tiene funciones estructurales y bioquímicas de un GPCR de origen natural. En ciertas realizaciones, el fragmento biológicamente activo se acopla a una proteína G. En ciertas realizaciones, el fragmento biológicamente activo se une a un ligando conocido del GPCR.



El término “cebador” se usa en este documento para indicar una secuencia oligonucleotídica específica que es complementaria a una secuencia de nucleótidos diana y se usa para hibridar con la secuencia de nucleótidos diana. Un cebador sirve como un punto de inicio para la polimerización de nucleótidos, catalizada por una ADN polimerasa, ARN polimerasa o transcriptasa inversa.

5

La expresión “vector de expresión” significará una secuencia de ADN que es necesaria para la transcripción de un ADN clonado y la traducción del ARNm transcrito en una célula hospedadora apropiada recombinante para el vector de expresión. Un vector de expresión construido apropiadamente debería contener un origen de replicación para la replicación autónoma en células hospedadoras, marcadores de selección, un número limitado de sitios de enzimas de restricción útiles, un potencial para un alto número de copias y promotores activos. El ADN clonado que se va a transcribir está unido operativamente a un promotor constitutivamente o condicionalmente activo dentro del vector de expresión.

10

La expresión “compuesto candidato” o “compuesto de ensayo” significará un compuesto (por ejemplo, y sin limitación, un compuesto químico) que es susceptible de someterse a una exploración.

15

Las expresiones “poner en contacto” o “que contacta” significarán aproximar al menos dos restos.

Los términos “modular” o “modificar” debe entenderse que se refieren a un aumento o disminución en la cantidad, calidad o efecto de una actividad, función o molécula particular. A modo de ilustración y sin limitación, los agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y antagonistas de un receptor acoplado a proteína G son moduladores del receptor.

20

La expresión “molécula pequeña” debe entenderse que significa un compuesto que tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 10.000 gramos por mol, incluyendo un péptido, peptidomimético, aminoácido, análogo de aminoácido, análogo de polinucleótido, nucleótido, análogo de nucleótido, compuesto orgánico o compuesto inorgánico (es decir, incluyendo un compuesto heteroorgánico o compuesto organometálico) y sales, ésteres y otras formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las moléculas pequeñas pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos que tengan un peso molecular de menos de aproximadamente 5.000 gramos por mol. Las moléculas pequeñas pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos que tengan un peso molecular de menos de aproximadamente 1.000 gramos por mol. Las moléculas pequeñas pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos que tengan un peso molecular de menos de aproximadamente 800 gramos por mol. Las moléculas pequeñas pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos que tengan un peso molecular de menos de aproximadamente 600 gramos por mol. Las moléculas pequeñas pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos que tengan un peso molecular de menos de aproximadamente 500 gramos por mol.

25

30

35

El término “polinucleótido” se referirá a ARN, ADN o una secuencia híbrida de ARN/ADN de más de un nucleótido en forma de cadena sencilla o dúplex. Los polinucleótidos de la invención pueden prepararse por cualquier método conocido incluyendo sintético, recombinante, generación *ex vivo* o una combinación de los mismos, así como utilizando cualquier método de purificación conocido en la técnica.

40

El término “polipéptido” se referirá a un polímero de aminoácidos independientemente de la longitud del polímero. Por lo tanto, se incluyen péptidos, oligopéptidos y proteínas dentro de la definición de polipéptido. Este término tampoco específica o excluye modificaciones post-expresión de los polipéptidos. Por ejemplo, se engloban expresamente en el término polipéptido polipéptidos que incluyen la unión covalente de grupos glicosilo, grupos acetilo, grupos fosfato, grupos lipídicos y similares.

45

El término “anticuerpo” pretende englobar en este documento un anticuerpo monoclonal y un anticuerpo policlonal.

50

La expresión “segundo mensajero” significará una respuesta intracelular producida como resultado de la activación de un receptor. Un segundo mensajero puede incluir, por ejemplo, inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), AMP cíclico (AMPC), GMP cíclico (GMPc), actividad MAP quinasa, actividad MAPK/ERK quinasa quinasa 1 (MEKK1) y Ca<sup>2+</sup>. Puede medirse la respuesta de segundo mensajero para una determinación de la activación de un receptor.

55

La expresión “funcionalidad de receptor” se referirá al funcionamiento normal de un receptor para recibir un estímulo y moderar un efecto en la célula, incluyendo pero sin limitación, regular la transcripción génica, regular el flujo de entrada o el flujo de salida de iones, efectuar una reacción catalítica y/o modular la actividad a través de proteínas G, tal como provocar una respuesta de segundo mensajero.

60

Los términos “estimular” o “que estimula”, en relación con las expresiones “respuesta” o “funcionalidad del receptor”, significarán que una respuesta o una funcionalidad del receptor se aumenta en presencia de un compuesto en oposición a la ausencia del compuesto.

65

Las expresiones “inhibir” o “que inhibe”, en relación con las expresiones “respuesta” o “funcionalidad del receptor”, significarán que una respuesta o una funcionalidad del receptor se disminuye o impide en presencia de un compuesto en oposición a la ausencia del compuesto.

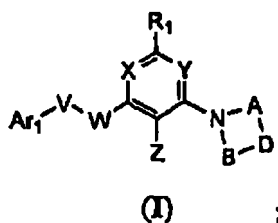
5 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte del límite inferior a menos que el contexto indique claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado, está incluido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también se incluyen dentro de la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, también se incluyen en la invención intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos.

#### Agonistas de GPR119

10 Preferiblemente, el GPR119 es un GPR119 de mamífero. Más preferiblemente, el GPR119 es GPCR119 de roedor o primate. Más preferiblemente, el GPR119 es GPR119 humano.

15 La clase de agonistas de GPR119 incluye compuestos que presentan una afinidad aceptablemente elevada por el receptor de GPCR119. El agonista de GPR119, o sal farmacéuticamente aceptable, puede ser cualquier agonista, más preferiblemente un agonista selectivo de GPR119.

20 Se describen ejemplos de agonistas de GPR119 en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/001267 (publicada como documento WO 04/065380). Se describe en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/001267 como un agonista de GPR119 un compuesto de Fórmula (I):



35 en la que:

A y B son independientemente alquileno C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos metilo;

D es O, S, S(O); S(O)<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> o N-R<sub>2</sub>;

40 V se selecciona entre el grupo que consiste en alquileno C<sub>1-3</sub>, etinileno y heteroalquileno C<sub>1-2</sub> donde cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y halógeno; o

45 V está ausente;

W es NR<sub>4</sub>, O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>; o

W está ausente;

50 X es N o CR<sub>5</sub>;

Y es N o CR<sub>6</sub>;

55 Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonio, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureílo, alquil C<sub>1-4</sub>-ureílo, amino, alquil C<sub>1-2</sub>-amino, dialquil C<sub>2-4</sub>-amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, diacil C<sub>4-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilamino, formilo, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonio, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, arilo, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, donde cada uno del alquilo C<sub>1-8</sub> y acilo C<sub>1-5</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonio, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureílo, amino, alquil C<sub>1-2</sub>-amino, dialquil C<sub>2-4</sub>-amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, formil-haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonio, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

65



## ES 2 327 268 T3

en la que:

G es C=O, CR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; donde R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub>; y

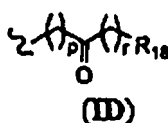
Ar<sub>4</sub> es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, halógeno o hidroxilo; R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente H, alquilo C<sub>1-8</sub> o halógeno;

R<sub>9</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, arilsulfonilo, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y donde cada uno del acilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro y fenilo; o

R<sub>9</sub> es un grupo de Fórmula (ID):



en la que:

“p” y “r” son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R<sub>18</sub> es H, acilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde cada uno del heteroarilo y fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alqueno C<sub>2-6</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxilo; y

R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, hidroxilo y nitro; o dos grupos R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub> adyacentes junto con Ar<sub>1</sub> forman un grupo cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros donde el grupo de 5, 6 ó 7 está opcionalmente sustituido con halógeno.

También se describen en este documento diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se realiza por aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

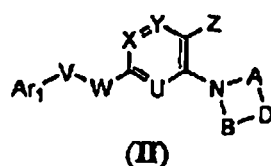
Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/001267 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) (denominados en este documento Grupo A1): [6-(4-Bencenosulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonilfenil)-amina; Éster etílico del ácido {4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético; (2-Fluoro-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; Éster etílico del ácido 1-[6-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-

5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico, {6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-(5-nitro-6-[4-(3-[3-trifluorometil-fenil]-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il)-amina; {6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-fenil)-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; Éster etílico del ácido 1-[6-(4-carbamoilmetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-{6-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 4'-[4-(2-metoxicarbonilacetil)fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; {6-[4-(2-Metoxifenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; 4'-Éster etílico del ácido (2-amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 4'-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; (4-Metoxi-2-[5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-fenil-metanona; 4-{4-[6-(4-Ciclopropilmetoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[5-Nitro-6-(4-propoximetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[6-(4-Butoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[6-(4-Isobutoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; {1-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; (2,3-Difluoro-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2,4-Difluoro-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; Éster etílico del ácido 1-[2-nitro-3-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(4-acetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 3'-nitro-2'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-carboxílico; 4-(4-[5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-[5-Nitro-6-[4-(2-trifluorometil-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-[6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-butan-2-ona; 4-(2,4-Difluoro-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-piperidina-4-carboxílico; 4-(4-[6-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina; 4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina; 4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-ciclohexil)-pirimidina; Éster etílico del ácido 1-{6-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-{6-[4-(1,1-dioxo-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(3-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(2-metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-{6-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(2-amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; (4-[5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino]-fenil)-fenil-metanona; Éster etílico del ácido 1-[6-(4-ciclohexil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; [6-(4-Etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; [5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; {5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (2-Fluoro-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (3-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; Éster etílico del ácido 1-[6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(3-fluoro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Benzo[1,3]dioxol-5-il-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (4-Fluoro-fenil)-[1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il]-metanona; [5-Nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (4-Fluoro-fenil)-{1-[6-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; (2-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-(5-nitro-6-[4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il)-amina; {6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (6-[4-[5-(4-Fluoro-fenil)-[1,3,4]

## ES 2 327 268 T3

oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; Éster etílico del ácido 1-[6-[4-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[5-nitro-6-(4-propionil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[5-nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(2-benzoil-5-metoxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 3'-nitro-4'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-(4-dimetilsulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[6-[4-(4,5-dicloro-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; Benzo[1,3]dioxol-5-il-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il]-amina; (4-Fluoro-fenil)-{1-[6-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; (2,5-Difluoro-fenil)-(5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il)-amina; Éster etílico del ácido 1-[5-nitro-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il]-piperidina-4-carboxílico; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo; 5-[1,3]Dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído; 5-[1,3]Dioxolan-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído; Ácido 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carboxílico; [4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-il]-metanol; [4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il]-amina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 1-[1-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il]-hexan-1-ona; 1-[1-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il]-hexan-1-ona; {6-[4-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; [6-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina y 5-Nitro-4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina.

En la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005555 (publicada como documento WO 04/076413) se describen ejemplos de agonistas de GPR119. En la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005555 se describe, como agonista de GPR119, un compuesto de Fórmula (II):



en la que:

A y B son independientemente alquileo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos metilo;

U es N o CR<sub>1</sub>;

D es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> o NR<sub>2</sub>;

V se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo C<sub>1-3</sub>, etileno y heteroalquileo C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, haloalquilo C<sub>1-3</sub> y halógeno; o V está ausente;

W es -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub><sup>-</sup>, NR<sub>4</sub><sup>-</sup>, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-; o W está ausente;

X es N o CR<sub>5</sub>;

Y es N o CR<sub>6</sub>;

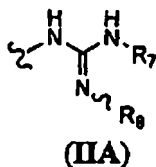
Z se selecciona entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfínilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, diacil C<sub>4-8</sub>-amino, dialquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-

## ES 2 327 268 T3

sulfonilamino, formilo, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo; o

5 Z es un grupo de Fórmula (IIA):

10



15

en la que:

R<sub>7</sub> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y

20

R<sub>8</sub> es H, nitro o ciano;

Ar<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>;

25

R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureflo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, carboxamida, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, hidroxilo y nitro;

30

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, amino, carboalcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; y donde el alquilo C<sub>1-8</sub>, heteroarilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureflo, alquil C<sub>1-4</sub>-ureflo, amino, carboalcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-heteroalquilenilo C<sub>1-3</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureflo, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

35

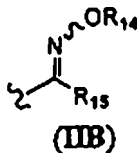
40

R<sub>2</sub> es -Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> donde Ar<sub>2</sub> y Ar<sub>3</sub> son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, amino, carboalcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, hidroxilo y nitro; o

45

R<sub>2</sub> es un grupo de Fórmula (IIB):

50



55

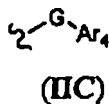
en la que:

R<sub>14</sub> es alquilo C<sub>1-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; y R<sub>15</sub> es F, Cl, Br o CN; o

60

R<sub>2</sub> es un grupo de Fórmula (IIC):

65



## ES 2 327 268 T3

en la que:

G es C=O, CR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>; donde R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub>; y

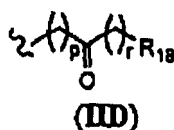
Ar<sub>4</sub> es fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o hidroxilo;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1-8</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquino C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, arilsulfonilo, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y donde el acilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquino C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro y fenilo; o

R<sub>9</sub> es un grupo de Fórmula (IID):



en la que:

“p” y “r” son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R<sub>18</sub> es H, acilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquino C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquino C<sub>2-6</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxilo; y

R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquino C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, hidroxilo y nitro; o

dos grupos R<sub>10</sub>-R<sub>11</sub> adyacentes forman un grupo cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico de 5, 6 ó 7 con Ar<sub>1</sub> donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno.

También se describen en este documento diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se realiza por aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (II) (denominados en este documento *Grupo B1*): Éster etílico del ácido 6'-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; 1-[4-(4-Acetil-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-etanona; Éster etílico del ácido 6'-[4-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etí-



lico del ácido 6'-(4-imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(4-benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-[4-(2-metoxi-etil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(4-ciclopentil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(4'-ciano-bifenil-4-iloxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 3'-nitro-6'-(4-sulfo-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-nitro-6'-(4-pirrol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(4-carbamoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 3'-nitro-6'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(2-amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 3'-nitro-6'-[4-(4-oxo-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(4'-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 3'-nitro-6'-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisondol-2-il)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-[4-(2,5-dioxo-imidazol-4-il)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 3'-nitro-6'-[4-(3-oxo-butyl)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster metílico del ácido 3-[4-(3'-nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-3-oxo-propiónico; 4-[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona; 4-{4-[3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona; y 3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-6'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (II) (denominados en este documento *Grupo B2*): Éster etílico del ácido 1-[5-(4-benzoil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-{5-[4-(2-metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[5-(2-amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-{2-nitro-5-[4-(3-oxo-butyl)-fenoxi]-fenil}-piperidina-4-carboxílico; 4-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona; Éster metílico del ácido 3-{4-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-3-oxo-propiónico; 5-Etanosulfonil-2-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenilamina; 4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona; Éster etílico del ácido 1-{4-nitro-3-[4-(3-oxo-butyl)-fenoxi]-fenil}-piperidina-4-carboxílico; 4-{4-[2-Nitro-5-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; Éster etílico del ácido 1-[3-(4-benzoil-fenoxi)-4-nitro-fenil]-piperidina-4-carboxílico; {4-[2-Nitro-5-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona; Éster etílico del ácido 1-{5-[4-(2-carboxi-etil)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-piperidina-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 1-[2-nitro-5-(4-vinil-fenoxi)-fenil]-piperidina-4-carboxílico; Ácido 3-{4-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-propiónico; Ácido 3-{4-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-2-oxo-propiónico; 1-[2-Nitro-5-(4-vinil-fenoxi)-fenil]-4-propil-piperidina; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-1-ona; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-pentan-1-ona; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-hexan-1-ona; 4-{4-[3-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; 1-{4-[3-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenoxi]-fenil}-etanona; {4-[3-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona; 2-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-{4-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona; 4-(4-{3-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-4-nitro-fenoxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-{4-Nitro-3-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; 2-{1-[2-Nitro-5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-fenil]-piperidin-4-ilsulfanil}-piridina; 2-Metil-5-{4-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-ol; 2-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-5-trifluorometil-piridina; 5-Bromo-2-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-piridina; 1-(4-{4-Nitro-3-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenoxi]-fenil)-etanona; 2-{1-[5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-ilsulfanil}-piridina; 1-{5-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-4-propil-piperidina; 1-{5-[3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-4-propilpiperidina.

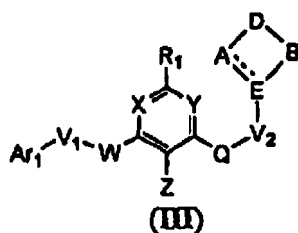
Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005555 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (II) (denominado en este documento *Grupo B3*): 5-Bromo-1-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenil]-1H-piridin-2-ona.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (II) (denominados en este documento *Grupo B4*): Éster etílico del ácido 6'-bencenosulfonil-amino-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(bencenosulfonil-metil-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(bencenosulfonil-butyl-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(5-etanosulfonil-2-hidroxi-fenil-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; Éster etílico del ácido 6'-(2-bromo-4-trifluorometil-bencenosulfonil-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico; {4-[3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-ilamino]-fenil}-fenil-metanona y [3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-il]-[4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil]-amina.

## ES 2 327 268 T3

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (II) (denominados en este documento *Grupo B5*): Éster etílico del ácido 1-[5-(4-benzoil-fenilamino)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-carboxílico y {4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenilamino]-fenil}-fenil-metanona.

En la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 (publicada como documento WO 05/007647) se describen ejemplos de agonistas de GPR119. En la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 se describe, como un agonista de GPR119, un compuesto de Fórmula (III):



en la que:

cada uno de A y B es independientemente alquileo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi, ciano, haloalquilo  $C_{1-3}$  y halógeno;

D es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, CR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> o N-R<sub>2</sub>;

E es N, C o CR<sub>4</sub>;

-- es un enlace sencillo cuando E es N o CR<sub>4</sub>, o un doble enlace cuando E es C;

V<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquileo  $C_{1-3}$ , etileno y heteroalquileo  $C_{1-2}$  opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi, ciano, haloalquilo  $C_{1-3}$  y halógeno; o V<sub>1</sub> es un enlace;

V<sub>2</sub> es cicloalquileo  $C_{3-6}$  o alquileo  $C_{1-3}$  donde cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi, ciano, haloalquilo  $C_{1-3}$  y halógeno; o V<sub>2</sub> es un enlace;

W es NR<sub>5</sub>, O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>; o W está ausente;

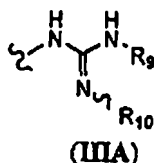
Q es NR<sub>6</sub>, O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>;

X es N o CR<sub>7</sub>;

Y es N o CR<sub>8</sub>;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en acilo  $C_{1-5}$ , aciloxi  $C_{1-5}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-8}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carboxamida, alquilo  $C_{2-6}$ , alquil  $C_{1-4}$ -tiocarboxamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfinilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -tio, alquil  $C_{1-4}$ -tioureilo, alquil  $C_{1-4}$ -ureilo, amino, alquil  $C_{1-2}$ -amino, dialquil  $C_{2-4}$ -amino, carbamimidoilo, carbo-alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , diacil  $C_{4-8}$ -amino, dialquil  $C_{2-6}$ -carboxamida, dialquil  $C_{2-6}$ -tiocarboxamida, dialquil  $C_{2-6}$ -sulfonamida, dialquil  $C_{2-6}$ -sulfonilamino, formilo, haloalcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalquil  $C_{1-4}$ -carboxamida, haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfinilo, haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, haloalquil  $C_{1-4}$ -tio, halógeno, arilo, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxycarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, donde cada uno del alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  y heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en acilo  $C_{1-5}$ , aciloxi  $C_{1-5}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carboxamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfinilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -tio, alquil  $C_{1-4}$ -ureilo, amino, alquil  $C_{1-2}$ -amino, dialquil  $C_{2-4}$ -amino, carbo-alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxamida, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfinilo, haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, haloalquil  $C_{1-4}$ -tio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde dicho alquilo  $C_{1-7}$  está opcionalmente sustituido con amino; o

Z es un grupo de Fórmula (IIIA):



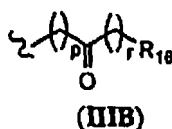
en la que:

R<sub>9</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y

R<sub>10</sub> es H, nitro o nitrilo;

Ar<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub>; donde R<sub>11</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, acil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-oxi, dialquil C<sub>2-6</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-tiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heterocíclico, heterocíclico-oxi, sulfonilo heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde el acilo C<sub>1-5</sub>, acil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, arilsulfonilo, carbamimidoilo, dialquil C<sub>2-6</sub>-amino, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-oxi, dialquil C<sub>2-6</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, donde cada uno de dichos alquilo C<sub>1-7</sub> y alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> e hidroxilo; o

R<sub>11</sub> es un grupo de Fórmula (IIIB):



en la que:

cada uno de "p" y "r" es independientemente 0, 1, 2 ó 3; y R<sub>16</sub> es H, acilo C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquinilo C<sub>2-6</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxilo; y

cada uno de R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes seleccionados entre el grupo que consiste en R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros condensado con Ar<sub>1</sub>, donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno;

cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino,

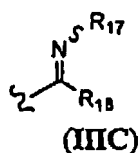
## ES 2 327 268 T3

carboxamida, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio e hidroxilo;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde el alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-heteroalquileo C<sub>1-3</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R<sub>2</sub> es Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> donde cada uno de Ar<sub>2</sub> y Ar<sub>3</sub> es independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, hidroxilo y nitro; o

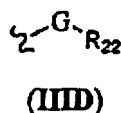
R<sub>2</sub> es un grupo de Fórmula (IIC):



en la que:

R<sub>17</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heteroarilo u OR<sub>19</sub>; y R<sub>18</sub> es F, Cl, Br, CN o NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>; donde R<sub>19</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y cada uno de R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo o heteroarilo; o

R<sub>2</sub> es un grupo de Fórmula (IIID):



en la que:

G es:

i) -C(O)-, -C(O)NR<sub>23</sub>-, -C(O)O-, -OC(O)NR<sub>23</sub>-, -NR<sub>23</sub>C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR<sub>23</sub>-, -C(S)O-, -OC(S)-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>-, -O-, -S-, -S(O)-o-S(O)<sub>2</sub>- cuando D es CR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, o

ii) -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)-, -C(O)-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>C(O)NR<sub>25</sub>-, -C(O)NR<sub>23</sub>-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR<sub>23</sub>-, -C(S)O-, -CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, o un enlace cuando D es NR<sub>2</sub>,

donde cada uno de R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> y R<sub>25</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1-8</sub>; y R<sub>22</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, alquilureño C<sub>1-4</sub>, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde cada uno de dichos alquilo C<sub>1-7</sub>, heteroarilo, fenilo y fenoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-4</sub>-ureño, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureño, haloalcoxi

## ES 2 327 268 T3

C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o hidroxilo; y

cada uno de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> es independientemente H, alquilo C<sub>1-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, donde dicho alquilo C<sub>1-8</sub> está opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o heteroarilo,

También se describen en este documento diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se realiza por aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento Grupo C1): Éster terc-butílico del ácido 3-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico, Éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciano-6-(6-metilsulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciano-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; [6-(1-Hexilpiperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; [6-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2-Iso-propil-5-metil-ciclohexil éster del ácido 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; {4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona; (2-Cloro-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona; (4-Metanosulfonil-fenil)-[6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[1-(Butano-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[1-(2,4-Dimetil-tiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; Éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciano-6-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico, Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[5-acetil-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[5-amino-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster etílico del ácido 4-[5-ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-[5-ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 4-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-[1-(3,3-Dimetil-2-oxo-butyl)-piperidin-4-iloxi]-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-(1-Formil-piperidin-4-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento Grupo C2): Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; {6-[1-(3,3-Dimetil-butyl)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; Éster etílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; {6-[1-(2-Etoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[2-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-etil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 3-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico y Éster terc-butílico del ácido 3-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento Grupo C3):

## ES 2 327 268 T3

Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico; N-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidina-4-il-pirimidina-4,6-diamina; 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona y 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona.

5

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento *Grupo C4*): Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-benzonitrilo; {5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-[2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil]-amina; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-metano-sulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-sulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-fluoro-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{2-[4-fluoro-6-(2-isopropoxi-etil)-piridin-3-ilamino]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etinil-6-[2-fluoro-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-propionilsulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; y Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,3-difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico.

25

Los ejemplos específicos de agonistas de GPCR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento *Grupo C5*): Éster isobutílico del ácido 4-[5-acetil-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-[4-(1-Bencil-azetidina-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluoro-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(6-propil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etanosulfonil)-2-fluoro-fenilamino]-3-oxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-ciano-6-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-[2-fluoro-4-(3-metil-butylamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(4-dimetilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-ciano-6-[2-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-ciano-6-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciano-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-propilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-propilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2-fluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2-fluoro-4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-metil-6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-il}-amina; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-metanosulfonil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-

65

metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-carbamimidoil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-metil-6-(4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etoxi)-4-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-etilsulfamoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-carbamoiil-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-(2-metoxi-etil)-amino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-carbamimidoil-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(2-etoxi-etoxi)-2-fluoro-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-cloro-4-fluoro-piridin-3-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; y Éster isopropílico del ácido 4-[5-amino-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

30

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) (denominado en este documento *Grupo C6*): Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico.

35

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento *Grupo C7*): 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(5-isopropoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-ciclopropoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(piridina-2-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metanosulfonilamino-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metoxi-6'-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona; N-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida; N-(3-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida; N-(3,5-Dicloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-trifluorometilfenil)-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-fenil-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-isopropil-fenil)-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-isopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-metil-6-[2-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(tiofeno-2-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{6-[(2-isopropoxi-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-isopropoxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-amino-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(3-metil-butyl)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pi-

65

rimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-morfolin-4-il-etanona; 1-(3,4-Diclorofenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 1-(3-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-tiofen-3-il-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-fenil-etanona; 1-(2,4-Dimetoxifenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(4-metil-pentil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-isopropoxi-propan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-isopropoxi-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-propan-1-ona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(5-metil-hexil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; Ácido 3-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propano-1-sulfónico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-tiofen-2-il-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(1-pentil-piperidin-4-iloxi)-pirimidina; 4-(1-Butil-piperidin-4-iloxi)-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-ciclohexanocarboxílico; 1-(4-Dietilamino-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-(2-metil-4-fenil-furan-3-il)-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-butírico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-pentan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-hexan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-4-metil-pentan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-5-metil-hexan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-6-metil-heptan-2-ona; Ácido 5-{4-(6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il)-4-oxo-pentanoico; 5-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-4-oxo-pentanitrilo; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-2-piridin-2-il-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-piridin-4-il-etanona; Ácido 2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-metil}-acrílico; 1-[1,4]Dioxan-2-il-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-2-{4-(6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-p-tolil-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-(4-metoxi-fenil)-etanona; 1-(2-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 3-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-acetil)-benzonitrilo; 1-(2,4-Dimetilfenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-(5-fenil-tiofen-2-il)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-tiofen-2-il-etanona; Éster etílico del ácido 4-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-acético; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-3-metoxi-propan-2-ol; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(4-metoxi-ciclohexil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-hexan-1-ona; Éster isopropílico del ácido 4-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(2-ciclopropoxi-etoxi)-2-fluoro-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(2-etoxi-etoxi)-2-fluoro-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-(2-terc-butoxi-etoxi)-2-fluoro-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-sulfo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-(2,5-difluoro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-5-prop-1-inil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etinil-6-(2-fluoro-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etinil-6-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etinil-6-[6-(2-isopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenoxi)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[5-etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-3-piridin-2-il-propan-1-ona; 4-{5-etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-3-fluoro-benzonitrilo; 5-etinil-4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 4-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-etinil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina; 4-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimi-



dina; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metilenosulfonilamino-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il-oxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido *cis*-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico; Éster isopropílico del ácido *trans*-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico; N-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-3-metil-butiramida; N-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-isobutiramida; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-fluoro-6-(2-metanosulfonil-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-ciclopropil-6-[2,5-difluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(5-ciclopropil-6-[2,5-difluoro-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2-fluoro-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-fluoro-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{2-[2,5-difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido (R)-4-(6-{2-fluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido (S)-4-(6-{2-fluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido (R)-4-(5-etinil-6-{2-fluoro-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido (S)-4-(2-{2-fluoro-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[4-fluoro-6-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-etinil-6-[4-fluoro-6-(2-metanosulfonil-etil)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{2-[2,5-difluoro-4-(2-isopropoxi-etil)-fenoxi]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-propionilsulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-etinil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,3-difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(2-{2-fluoro-4-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2-fluoro-4-[2-(3-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-1-oxi-piridin-4-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5'-metoxi-6-metil-[2,2']bipiridinil-5-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{5-etinil-6-[2-fluoro-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2,5-difluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; y Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2,5-difluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-etinil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico.

40

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento Grupo C8): éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; {4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-metanona; (6-Amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-isopropoxi-etil-amino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-metil-6-(2-metil-6-pentil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometoxifenil)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2-fluoro-4-[2-(hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2-fluoro-4-[N-(2-isopropoxietil)-carbamimidol]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-carboxi-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 4-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Ácido 4-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico}.

65

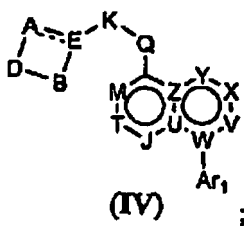
xi]-piperidin-1-il}-4-oxo-butírico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; 1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-fluoro-fenil)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometilfenil)-etanona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona; Éster isopropílico del ácido 4-(6-[2-fluoro-4-[(2-iso-propoxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etanona; 1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo; 1-(3,4-Difluoro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-iso-propoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-hexan-1-ona; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(metoxi-metil-carbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-1-ona; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-(5-aminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(2-metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[6-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-bencilamino-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-carbamoil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-etilamino)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-[2-fluoro-4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-[6-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-hidroxicarbamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[2-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-carboximetil-2-fluoro-fenoxi)-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-dimetilcarbamoilmetil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-etil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-bromo-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-[2-fluoro-4-(2-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-carbamoilmetil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-metil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; C-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-C-(4-fluoro-fenil)-metileno-amina; 3-terc-Butoxi-1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona; 2-Etotoxi-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(tetrahydro-furan-2-il)-metanona; (S)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona; Éster isopropílico del ácido 4-(6-[2-fluoro-4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; (R)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona; (S)-1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-

metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-butan-1-ona; (R)-N-(1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-acetamida; (S)-N-(1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metilpropil)-acetamida; (R)-N-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida; (S)-N-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida; (S)-Tetrahidro-furan-3-il éster de ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (R)-Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-amino-4-etanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido (1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-carbámico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; 3-Amino-1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona; 2-Amino-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; y Éster isopropílico el ácido 4-[5-metil-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (denominados en este documento Grupo C9): Éster terc-butílico del ácido 4-({ciclopropil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico, Éster isopropílico del ácido 4-({ciclopropil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico y Éster isopropílico del ácido 4-({ciclopropilmetil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022327 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) (denominado en este documento Grupo C10): Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico.

En la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 (publicada como documento WO 05/007658) se describen ejemplos de agonistas de GPR119. En la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 se describe, como un agonista de GPR119, un compuesto de Fórmula (IV):



en la que:

cada uno de A y B es independientemente alquileo  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi, ciano, haloalquilo  $C_{1-3}$  y halógeno;

D es O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o N-R<sub>2</sub>, donde R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> es H o alquilo  $C_{1-8}$ ;

--- es un enlace sencillo cuando E es N o CR<sub>3</sub>, o un doble enlace cuando E es C;

K es un cicloalquileo  $C_{3-6}$  o alquileo  $C_{1-3}$  donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , carboxi, ciano, haloalquilo  $C_{1-3}$  y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR<sub>4</sub>, O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>, donde R<sub>4</sub> es H o alquilo  $C_{1-8}$  y el alquilo  $C_{1-8}$  está opcionalmente sustituido con dialquil  $C_{2-8}$ -amina;

## ES 2 327 268 T3

T es N o CR<sub>5</sub>;

M es N o CR<sub>6</sub>;

J es N o CR<sub>7</sub>;

U es C o N;

V es N, CR<sub>8</sub> o V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR<sub>9</sub> o NR<sub>11</sub>;

Y es O, S, N, CR<sub>10</sub> o NR<sub>12</sub>;

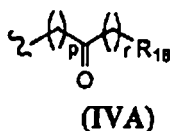
Z es C o N;

cada uno de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureflo, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, carboxamida, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dichos alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureflo, alquil C<sub>1-4</sub>-ureflo, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureflo, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

cada uno de R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se selecciona independientemente entre alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureflo, alquil C<sub>1-4</sub>-ureflo, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureflo, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar<sub>1</sub> es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub>; donde R<sub>13</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, acil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureflo, alquil C<sub>1-4</sub>-ureflo, amino, arilsulfonilo, carbamimidoflo, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-oxi, dialquil C<sub>2-6</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-tiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heterocíclico, heterocíclico-oxi, sulfonilo heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, oxo-cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, fenoxi, fenilo, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol, y donde dichos acilo C<sub>1-5</sub>, acil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, arilsulfonilo, carbamimidoflo, dialquil C<sub>2-6</sub>-amino, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureflo, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-oxi, dialquil C<sub>2-6</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo y fosfonooxi, y donde cada uno de dichos alquilo C<sub>1-7</sub> y alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> e hidroxio; o

R<sub>13</sub> es un grupo de Fórmula (IVA):



## ES 2 327 268 T3

en la que:

“p” y “r” son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R<sub>18</sub> es H, acilo C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dicho heteroarilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquinilo C<sub>2-6</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> e hidroxilo;

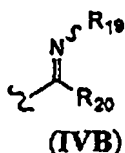
cada uno de R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-ureílo, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, hidroxilo y nitro; o

dos R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> adyacentes junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalqueno o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros condensado con Ar<sub>1</sub>, donde el grupo de 5, 6 ó 7 está opcionalmente sustituido con halógeno; y

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde cada uno de dichos alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureílo, alquil C<sub>1-4</sub>-ureílo, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-heteroalqueno C<sub>1-3</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-tiocarboxamida, dialquil C<sub>2-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tioureílo, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, haloalquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquil C<sub>1-4</sub>-tio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R<sub>2</sub> es -Ar<sub>2</sub>-Ar<sub>3</sub> donde cada uno de Ar<sub>2</sub> y Ar<sub>3</sub> es independientemente arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, amino, alquil C<sub>1-4</sub>-amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>2-8</sub>-amino, dialquil C<sub>2-6</sub>-carboxamida, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R<sub>2</sub> es un grupo de Fórmula (IVB):

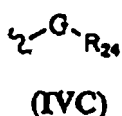


en la que:

R<sub>19</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heteroarilo u OR<sub>21</sub>; y R<sub>20</sub> es F, Cl, Br, CN o NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>; donde R<sub>21</sub> es H, alquilo C<sub>1-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, y R<sub>22</sub> y R<sub>23</sub> son independientemente H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo o heteroarilo;

o

R<sub>2</sub> es un grupo de Fórmula (IVC):



en la que:

G es:

i)  $-C(O)-$ ,  $-C(O)NR_{25}$ ,  $NR_{25}C(O)-$ ,  $-NR_{25}-$ ,  $-NR_{25}C(O)O-$ ,  $-OC(O)NR_{25}$ ,  $-CR_{25}R_{26}NR_{27}C(O)-$ ,  $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)NR_{25}-$ ,  $-C(S)O-$ ,  $-OC(S)-$ ,  $-CR_{25}R_{26}-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2$  o un enlace cuando D es  $CR_2R_3$ ; o

ii)  $-CR_{25}R_{26}(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CR_{25}R_{26}C(O)NR_{27}-$ ,  $-C(O)NR_{25}-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(S)NR_{25}-$ ,  $-C(S)O-$ ,  $-CR_{25}R_{26}-$ ,  $-S(O)_2-$ , o un enlace cuando D es  $NR_2$ ;

donde cada uno de  $R_{25}$ ,  $R_{26}$  y  $R_{27}$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-8}$ ; y  $R_{24}$  es H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , fenilo, heteroarilo o heterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo  $C_{1-5}$ , aciloxi  $C_{1-5}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquil  $C_{1-4}$ -amino, alquil  $C_{1-4}$ -carboxamida, alquil  $C_{1-4}$ -tiocarboxamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo alquil  $C_{1-4}$ -tio, alquil  $C_{1-4}$ -tioureño, alquil  $C_{1-4}$ -ureño, amino, carbo-alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , dialquil  $C_{2-8}$ -amino, dialquil  $C_{2-6}$ -carboxamida, dialquil  $C_{2-6}$ -tiocarboxamida, dialquil  $C_{2-6}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-4}$ -tioureño, haloalcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalquil  $C_{1-4}$ -tio, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi y ácido sulfónico, donde cada uno de dichos alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquil  $C_{1-4}$ -amino, heteroarilo, fenilo y fenoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en acilo  $C_{1-5}$ , aciloxi  $C_{1-5}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-8}$ , alquil  $C_{1-4}$ -amino, alquil  $C_{1-4}$ -carboxamida, alquil  $C_{1-4}$ -tiocarboxamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-4}$ -tio, alquil  $C_{1-4}$ -tioureño, alquil  $C_{1-4}$ -ureño, amino, carbo-alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , dialquil  $C_{2-8}$ -amino, dialquil  $C_{2-6}$ -carboxamida, dialquil  $C_{2-6}$ -tiocarboxamida, dialquil  $C_{2-6}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-4}$ -tioureño, haloalcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, haloalquil  $C_{1-4}$ -sulfonilo, haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalquil  $C_{1-4}$ -tio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y fenilo;

con la condición de que Z y U no sean los dos N.

También se describen en este documento diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se realiza por aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D1*): Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona; (3-Fluoro-fenil)-4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (1-terc-Butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico; Furan-2-il-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona; 4-(1-Bencil-azetidín-3-iloxi)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; Éster terc-butílico del ácido 3-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico; 1-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirazin-2-il-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-pirazin-2-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirimidin-5-il-metanona; {4-[1-(4-Metano-

sulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il]-piridazin-4-il-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il]-tiofen-2-il-metanona; (3,4-Dimetil-isoxazol-5-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il]-metanona; 3-terc-Butoxi-1-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il]-propan-1-ona; Éster terc-butílico del ácido (3-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-metil-carbámico; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona; Éster terc-butílico del ácido {4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico; N-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,4-diamina; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona; (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-5-il)-metanona; Piridin-4-ilamida del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbotioico; N-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-nicotinamida; 3-terc-Butoxi-N-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-propionamida; Éster terc-butílico del ácido {4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico; (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 3-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-azetidina-1-carboxílico; Éster butílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster propílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido {4-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico; Éster terc-butílico del ácido {4-[1-(3-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-carbámico; N-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,4-diamina; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-metanona; Éster terc-butílico del ácido {4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-carbámico; N-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,4-diamina; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona; Éster ciclohexílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Tetrahidro-piran-4-il éster del ácido 4-[1-(metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster ciclopentílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Tetrahidro-tiopiran-4-il éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster ciclobutílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (6-terc-Butil-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Éster terc-butílico del ácido (4-{[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-ciclohexil)-carbámico; N-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-nicotinamida; N-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-6-metil-nicotinamida; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 3-({[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({etil-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({1-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metanosulfonil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-carboxílico; Piridin-3-ilmetil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico éster terc-butílico del ácido; 2-Piridin-3-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 3-Piridin-3-il-propil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2-Dimetilamino-etil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-({etil-[1-(2,fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({etil-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-dimetilamino-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-(4-{{[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; Éster ciclobutílico del ácido 4-{{[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidina-1-carboxílico; y Éster terc-butílico del ácido 4-{{[1-(4-(2-metanosulfonil-etil)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil}-piperidina-1-carboxílico.

## ES 2 327 268 T3

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D2*): Éster terc-butílico del ácido 4-([1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanonona; 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanonona; 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanonona; (2,5-Dimetil-furan-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; Éster terc-butílico del ácido 4-((2-dimetilamino-etil)-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-((2-dimetilamino-etil)-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-dimetilamino-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-(2-{etil-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-etil)-piperazina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; Éster etílico del ácido 4-{2-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; 2-Metoxi-etil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; 3,3-Dimetil-butyl éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; 4-Metil-pentil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il-sulfanil]-piperidina-1-carboxílico; Ciclopropilmetil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; Ciclobutilmetil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; 2-Ciclopropil-etil éster del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-carboxílico; (5-Bromo-furan-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-il}-metanonona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-morfolin-4-ilmetil-furan-2-il)-metanonona; Éster pentílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 1-Etil-propil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2-Etil-butyl éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Ciclopentilmetil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2-Pirrolidin-1-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2-Morfolin-4-il-etil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster etílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2,2-Dimetil-propil éster del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; Etil-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina; Etil-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina; [1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amina; Éster isopropílico del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 5'-Fluoro-4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; [1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina; [1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina; (4-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; (5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo); -4-il]-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina; (5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; Éster terc-butílico del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 3-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 3-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidina-1-carboxílico; (6-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; (5-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazolo-4-il)-metanonona; (2-Cloro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; (4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; (4-Cloro-3-nitro-fenil)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; 1-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanonona; (2-Hidroxi-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanonona; (5,6-Dicloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo



[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Ácido 5-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-nicotínico; (1H-lmidazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Éster terc-butílico del ácido 3-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-carboxílico; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-metanona; (6-Isobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Etilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Ciclobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Isopropilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; [6-(1-Etilpropilamino)-piridin-3-il]-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(1-propil-butilamino)-piridin-3-il]-metanona; 5-Benciloxi-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-piran-4-ona; Benzo[c]isoxazol-3-il-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-yodo-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; 1-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona; 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-1-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (2-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(6-metil-piridin-2-il)-metanona; 5-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-nicotinonitrilo; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(4-metoxi-piridin-2-il)-metanona; (2-Fluoro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (2-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(4-metoxi-tiofen-3-il)-metanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-piran-4-ona; (5-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-Etoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirrolol [3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-metanona; (5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(3-metil-butilamino)-piridin-2-il]-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona; (5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Etilamino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(5-isopropoximetil-piridin-2-il)-metanona; (4-Difluorometoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-metanona; Éster metílico del ácido 5-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-piridina-2-carboxílico; Éster etílico del ácido 4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acético; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il)-(3-trifluorometoxi-fenil)-metanona; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona; 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 5'-Bromo-4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(4-Dietilamino-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; (2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-pirimidin-4-il)-dimetil-amina; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(5-metil-4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; Éster isopropílico del ácido 4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfonil]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[1-(2-metil-4-propilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[1-(4-isopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo-



## ES 2 327 268 T3

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D3*): Éster isobutílico del ácido 4-[9-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; {4-[9-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona; Éster terc-butílico del ácido 4-[9-(4-metanosulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[9-(6-metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico y Éster terc-butílico del ácido 4-[9-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D4*): Éster isopropílico del ácido 4-[9-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[9-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[9-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 9-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina; 3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida; Éster isopropílico del ácido 4-[9-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[9-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[9-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 9-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina; 9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina; 6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina; 2,5-Difluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida; 9-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina; 3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida; 9-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina; 9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina; 6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina; y 2,5-Difluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominado en este documento *Grupo D5*): Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D6*): 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina;

## ES 2 327 268 T3

3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

5

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominado en este documento Grupo D7): Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

10

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento Grupo D8): Éster terc-butílico del ácido 4-({etil-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-amino}-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-il-sulfanil]-piperidina-1-carboxílico; y Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

15

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominado en este documento Grupo D9): Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

20

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento Grupo D10): Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(4-metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(4-metanosulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; 4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolina; 8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina; 2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolina; 8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; y 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina.

25

30

35

40

45

50

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento Grupo D11): Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[8-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[1-

55

60

65

(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-bencenosulfonamida; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-bencenosulfonamida; 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-bencenosulfonamida; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il)-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D12*): 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; 7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-

il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

5

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D13*):

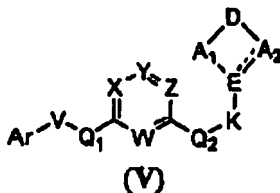
10 Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-4H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-(7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (denominados en este documento *Grupo D14*):

40 Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2-fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(4-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[3-(2,5-difluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

## ES 2 327 268 T3

En la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 60/577.354 se describen ejemplos de agonistas de GPR119. En la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 60/577.354 se describe, como un agonista de GPR119, un compuesto de Fórmula (V):



15 o un N-óxido del mismo; donde:

$A_1$  y  $A_2$  are independientemente alquilenos  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  y carboxi;

20 D es  $CR_1R_2$  o  $NR_2$ , donde  $R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno e hidroxilo;

E es N, C o  $CR_3$ , donde  $R_3$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

25 --- es un enlace sencillo cuando E es N o  $CR_3$ , o un doble enlace cuando E es C;

K está ausente o es un grupo cicloalquilenos  $C_{3-6}$  o alquilenos  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxi, ciano y halógeno;

30  $Q_1$  es  $NR_4$ , O, S,  $S(O)$  o  $S(O)_2$ , donde  $R_4$  es H, acilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , o cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilenos  $C_{1-3}$ , donde dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo  $C_{1-6}$ , aciloxi  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -amino, alquil  $C_{1-6}$ -carboxamida, alquino  $C_{2-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-6}$ -sulfino, alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-6}$ -tio, alquil  $C_{1-6}$ -tiocarboxamida, alquil  $C_{1-6}$ -tioureño, alquil  $C_{1-6}$ -ureño, amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , dialquil  $C_{1-6}$ -carboxamida, dialquil  $C_{1-6}$ -sulfonamida, dialquil  $C_{1-6}$ -tiocarboxamido, haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, haloalquil  $C_{1-6}$ -sulfino, haloalquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, haloalquil  $C_{1-6}$ -tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

40  $Q_2$  está ausente o es  $NR_5$ , u O, donde  $R_5$  es H, acilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$  o cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilenos  $C_{1-3}$ , donde dicho alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo  $C_{1-6}$ , aciloxi  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -amino, alquil  $C_{1-6}$ -carboxamida, alquino  $C_{2-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-6}$ -sulfino, alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-6}$ -tio, alquil  $C_{1-6}$ -tiocarboxamida, alquil  $C_{1-6}$ -tioureño, alquil  $C_{1-6}$ -ureño, amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , dialquil  $C_{1-6}$ -carboxamida, dialquil  $C_{1-6}$ -sulfonamida, dialquil  $C_{1-6}$ -tiocarboxamido, haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, haloalquil  $C_{1-6}$ -sulfino, haloalquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, haloalquil  $C_{1-6}$ -tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

50 W es N o CH;

X es N o  $CR_6$ ;

Y es N o  $CR_7$ ;

55 Z es N o  $CR_8$ ;

V está ausente o es heteroalquilenos  $C_{1-3}$  o alquilenos  $C_{1-3}$  donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-3}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxi, ciano, haloalquilo  $C_{1-3}$  y halógeno;

60 cada uno de  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, acilo  $C_{1-6}$ , aciloxi  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -amino, alquil  $C_{1-6}$ -carboxamida, alquino  $C_{2-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -sulfonamida, alquil  $C_{1-6}$ -sulfino, alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-6}$ -tio, alquil  $C_{1-6}$ -tiocarboxamida, alquil  $C_{1-6}$ -tioureño, alquil  $C_{1-6}$ -ureño, amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , dialquil  $C_{1-6}$ -carboxamida, dialquil  $C_{1-6}$ -sulfonamida, dialquil  $C_{1-6}$ -tiocarboxamido, haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, haloalquil  $C_{1-6}$ -sulfino, haloalquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, haloalquil  $C_{1-6}$ -tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, donde cada uno de dichos alqueno  $C_{2-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquino  $C_{2-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$

está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-6</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-6</sub>-ureño, amino, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamido, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-tio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R<sub>9</sub>-R<sub>13</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-6</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-6</sub>-ureño, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, carbamimidoilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamido, guanidina, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-tio, heterocíclico, sulfonilo heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, oxocicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenoxi, sulfonamida, ácido sulfónico y tiol; y donde cada R<sub>9</sub> disponible está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, acil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-6</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-6</sub>-ureño, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamido, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-tio, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R<sub>10</sub>-R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-6</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-6</sub>-ureño, amino, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamido, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-tio, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tiol; o dos grupos adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno o oxo; y

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-6</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-6</sub>-ureño, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, carbamimidoilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, cicloalcoxi C<sub>3-7</sub>-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamido, guanidina, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-tio, heteroarilo, heteroaril-alquilenos C<sub>1-3</sub>, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, carboxamida heterocíclica, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde cada variable R<sub>2</sub> está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamida, alquil C<sub>1-6</sub>-tioureño, alquil C<sub>1-6</sub>-ureño, amino, arilo, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarboxamido, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquil sulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-tio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro y donde el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-tio, alquil C<sub>1-6</sub>-ureño, amino, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquil C<sub>1-6</sub>-carboxamida, dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamida, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, haloalquil C<sub>1-6</sub>-tio, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro.

También se describen en este documento diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se realiza por aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 60/577.354 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (V) (denominados en este documen-



to *Grupo E1*): 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina; {6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino}-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2,5-difluoro-bencilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2-piridin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2-piridin-3-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-[(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-({6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-[4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-etilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-isopropilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-(4-etilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-metilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-metilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-metilsulfamoilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[(metil-{6-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-il-metil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-[4-(1,1-dioxo-1 $\lambda^6$ -tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(4-trifluorometanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(piridina-2-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-(2-fluoro-5-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; N-Etil-3-fluoro-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-N-isopropil-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(3,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2,6-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2,3-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(2,3,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[(metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-({6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-({6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-[2-(2-fluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-(2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-[2-(2-cloro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2-cloro-fenoxi)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{6-[2-(4-fluoro-fenoxi)-propilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-etilsulfamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(2-fluoro-4-isopropilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({6-(5-carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il}-metil-amino)-me-

til)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Ácido 6-{6-[(1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-nicotínico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(6-acetilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-{4-ciano-2-etil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(4-butiril-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(3-bromo-5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({metil-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(3-carboxi-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-etoxicarbonil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster butílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Ciclopropilmetil éster del ácido 4-({[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster etílico del ácido 4-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-acético; (2-Fluoro-4-nietanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-etilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-({[6-[2-fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidol)-fenilamino]-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; 3-Metil-butil éster del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; (5-Butil-piridin-2-il)-[4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidin-1-il]-metanona; N-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-N'-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il-metil)-N'-metil-pirimidina; -4,6-diamina; Éster isobutílico del ácido 4-({[6-(4-carbamimidol-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster ciclobutílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-N'-(1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil)-N'-metil-pirimidina; -4,6-diamina; 1-Etil-propil éster del ácido 4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({etil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-({etil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-({[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(4-amino-2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-etil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({etil-[6-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; Éster isopropílico del ácido 4-{{etil-[6-(4-(N-etilcarbamidol)-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-({[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{{[6-[5-(2-aminoetilamino)-4-ciano-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-il]-etil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster metílico del ácido 1-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-acético; Éster etílico del ácido 3-[4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il]-propiónico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isobutil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; 2,5-Difluoro-4-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-benzonitrilo; Éster terc-butílico del ácido 4-{{[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{{[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-{{[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-isopropil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-{{[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-2-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico; y Éster isobutílico del ácido 4-{{[2-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-il]-metil-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 60/577,354 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (V) (denominados en este documento *Grupo E2*): Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (6-Cloro-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Bromo-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-2-il)-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-2-il)-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona; (5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona; (5,6-Dicloro-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3-hidroxi-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-ciano-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3-cloro-4-ciano-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-ciano-5-etilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-etilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-isopropilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (5-Butil-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5-cloro-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il-oxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-acetilamino-4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-fluoro-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-fluoro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(6-cloro-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-3-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-isopropoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[6-(5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-etilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-dimetilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-isopropilamino-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-6-propoxi-piri-

din-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-p-tolil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-acetilamino-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-etil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-quinolin-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metilsulfanil-benzotiazol-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bencenosulfonil-tiofen-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,6-dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-ciano-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metoxi-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4-dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[acetil-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-carbamoil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(1-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-cloro-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[(5-piridin-2-il-tiofen-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[5-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(1-oxo-indan-5-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[5-(1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(5-bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-etinil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-5-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,5-difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-metil-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[2,5-difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[2,5-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-2,5-difluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,4-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[acetil-(4-metanosulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; (2,5-Difluoro-4-propoxi-fenil)-{6-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[2,5-difluoro-4-(morfolin-4-ilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[2,5-difluoro-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(6-{2,5-difluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-butilamino-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-[2,5-difluoro-4-(3-

## ES 2 327 268 T3

metil-butilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico, Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-2-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico, Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2-(2,5-difluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2,3-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-{6-[2,5-difluoro-4-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-piridin-3-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)piridin-2-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[4-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; y Éster isopropílico del ácido 4-[2-(2-fluoro-4-metanosulfonyl-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[2-(2,5-difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-carboxílico.

En la Solicitud Internacional N° PCT/GB2004/050046 (publicada como documento WO 2005/061489) se describen ejemplos de agonistas de GPR119. En la Solicitud Internacional N° PCT/GB2004/050046 se describe, como un agonista de GPR119, un compuesto de Fórmula (VI):



en la que:

V es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre O, N y S, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>;

A es -CH=CH- o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>;

B es -CH=CH- o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde uno de los grupos CH<sub>2</sub> puede reemplazarse por O, NR<sup>5</sup>, S(O)<sub>m</sub>, C(O) o C(O)NR<sup>12</sup>;

n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

R<sup>1</sup> es 3- o 4-piridilo, 4- o 5-pirimidinilo o 2-pirazinilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, OR<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>10</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R<sup>2</sup> es cicloalquilo de 4 a 7 miembros sustituido con R<sup>3</sup>, C(O)OR<sup>3</sup>, C(O)R<sup>3</sup> o S(O)<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, o heterociclilo de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está sin sustituir o sustituido con C(O)OR<sup>4</sup>, C(O)R<sup>3</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, C(O)NHR<sup>4</sup>, P(O)(OR<sup>11</sup>)<sub>2</sub> o un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>3-8</sub> o alquinilo C<sub>3-8</sub>, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido hasta con 5 átomos de flúor o cloro, y puede contener un grupo CH<sub>2</sub> que puede reemplazarse por O, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-heterociclilo o alquil C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>6</sup>, CN, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>2-8</sub>, alqueno C<sub>2-8</sub> o alquinilo C<sub>2-8</sub>, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido hasta con 5 átomos de flúor o cloro, y puede contener un grupo CH<sub>2</sub> que puede reemplazarse por O o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil C<sub>1-4</sub>-cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-arilo, alquil C<sub>1-4</sub>-heterociclilo o alquil C<sub>1-4</sub>-heteroarilo, pudiendo estar cualquiera de ellos sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>6</sup>, CN, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, C(O)R<sup>7</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con OR<sup>6</sup>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde los grupos cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-2</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>, OR<sup>6</sup>, CN, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde los grupos cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>9</sup>, CN, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub>; o un grupo (N(R<sup>10</sup>))<sub>n</sub> puede formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y NR<sup>10</sup>.

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R)<sub>2</sub>, arilo o heteroarilo;

## ES 2 327 268 T3

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-4</sub>, arilo o heteroarilo;

R<sup>9</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> o fluoroalquilo C<sub>1-2</sub>;

5 R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>11</sup> es fenilo; y

R<sup>12</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>.

10

También se describen en este documento diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se realiza por aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

15

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/GB2004/050046 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI) (denominados en este documento *Grupo FI*): Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxílico; 3-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico Éster *terc*-butílico del ácido; 4-[5-(4-pentilciclohexilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-2-Cloro-4-[5-(4-pentilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-4-[5-(4-Pentilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]piridina; Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxílico; *trans*-3-[5-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]piridina; 4-[5-(4-Butilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; 4-[5-(4-*n*-Propilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-4-[5-(4-Pentilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; Éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)piperidina-1-carboxílico; 3-[5-(4-Propilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; 3-[5-(4-Butilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; Metilamida del ácido *trans*-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina-2-carboxílico; Amida del ácido *trans*-4-[5-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina-2-carboxílico; *trans*-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-3-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Metil-3-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-6-metil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-4-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina-2-carbonitrilo; *trans*-2-Cloro-3-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-6-metil-3-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Metil-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-3-Metil-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2,6-Dicloro-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-6-metoxi-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-5-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-[1,2,4]triazol-1-ilpiridina; 2-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pirazina; 4-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pirimidina; *trans*-5-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina-2-carbonitrilo; *trans*-5-Cloro-2-metilsulfanil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pirimidina; *trans*-2-Fluoro-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Fluoro-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Imidazol-1-il-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Metil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-3-Metil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-4-[2-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]vinil]piridina; Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(2-cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido (*E*)-4-[5-(2-piridin-3-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido (*E*)-4-[5-(2-piridin-3-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido (*E*)-4-[5-(2-piridin-3-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido (*E*)-4-[5-(2-piridin-4-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(2-piridin-4-il-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico; Éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]piperidina-1-carboxílico; 4-(5-Piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridina; Éster isobutílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxílico; 2-Metoxietil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxílico; Éster etílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxílico; 3,3-Dimetil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]butan-1-ona; 2-Ciclopentil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]etanona; 4-[5-[1-(Butano-1-sulfonil)piperidin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; Propilamida del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxílico; *terc*-Butilamida del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-carboxílico; Éster ciclopentílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster bencílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster isobutílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster etílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster cicloheptílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster metílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 2-Metoxietil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 4-Metoxi-fenil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxa-

65

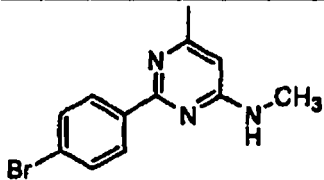
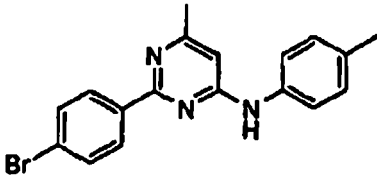
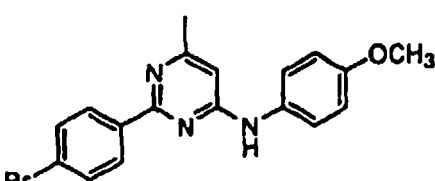
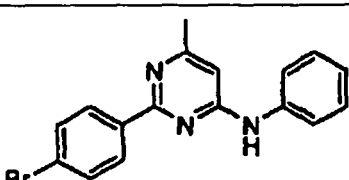
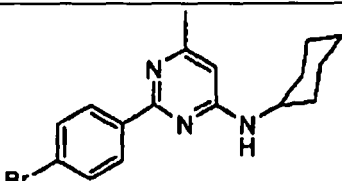
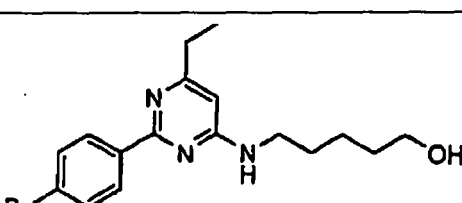
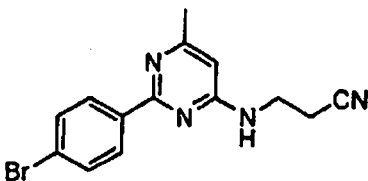
diazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 2,2,2-Tricloroetil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 4-Cloro-fenil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster fenílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 2-Etil-hexil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster propílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster hexílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; (7R,2S,5R)-2-Isopropil-5-metilciclohexil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; (1S,2R,5S)-2-Isopropil-5-metilciclohexil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 2,2-Dimetilpropil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Naftalen-1-il éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 2-Metoxi-fenil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 3-Trifluorometilfenil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Prop-2-inil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; But-2-inil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster pentílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster p-tolílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 2-Cloro-fenil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Naftalen-2-il éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 4-Metoxicarbonil-fenil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 4-Fluoro-fenil éster del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; 3-Metil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]-butan-1-ona; Fenil-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]metanona; 1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]butan-1-ona; 2,2-Dimetil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]propan-1-ona; Ciclopentil-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]metanona; [4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]-p-tolilmetanona; 3,3-Dimetil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]butan-1-ona; 4-{5-[1-(Butano-1-sulfonyl)piperidin-4-iloximetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}piridina; 4-{5-[1-(Propano-1-sulfonyl)piperidin-4-iloximetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}piridina; *tert*-Butilamida del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; *o*-Tolilamida del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster propílico del ácido *trans*-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)ciclohexanocarboxílico; Éster butílico del ácido *trans*-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)ciclohexanocarboxílico; Éster isobutílico del ácido *trans*-4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)ciclohexanocarboxílico; *trans*-4-[5-(4-Propoximetilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-4-[5-(4-Butoximetilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *cis*-4-[5-(3-Butoximetilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *cis*-4-[5-(3-Propoximetilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinilo; 2-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]pirazina; 2-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]pirimidina; (4-Pentilciclohexil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; (4-Pentilciclohexil-metil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[5-(2-cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]amino]piperidina-1-carboxílico; Metil-(4-pentilciclohexil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; Metil-(4-pentilciclohexilmetil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[etil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[propil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[ciclopropilmetil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[butil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[etil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[[5-(2-cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]etilamino]-piperidina-1-carboxílico; Éster ciclopentílico del ácido 4-[metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxílico; 2,2,2-Tricloroetil éster del ácido 4-[[metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil]-piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoximetil)piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)piperazina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)sulfanilpiperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)metanosulfonilpiperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; (4-Pentilciclohexil)amida del ácido 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico; Éster difenílico del ácido [4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]fosfónico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(4-piridin-4-il-tiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-piridin-4-il-tiazol-4-ilmetil)piperidina-1-carboxílico; *trans*-4-[5-(4-Pentil-ciclohexil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]piridina; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(5-piridin-4-il-isoxazol-3-il)etil]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-piridin-4-il-isoxazol-3-ilmetoxi)piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-piridin-4-il-isoxazol-3-ilmetil)piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(1-metil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)etil]piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-[2-(2-metil-5-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)etil]-piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido (*E*)-4-{S-[2-(2-cianopiridin-4-il)vinil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}piperidina-1-carboxílico; Éster *tert*-butílico del ácido 4-{S-[2-(2H-tetrazol-5-il)piridina-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi}piperidina-1-carboxílico; Éster isopropílico del ácido 4-[5-(2-cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-il-metoxilpiperidina-1-carboxílico; y Éster fenílico del ácido 4-[5-(2-cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-carboxílico.

ES 2 327 268 T3

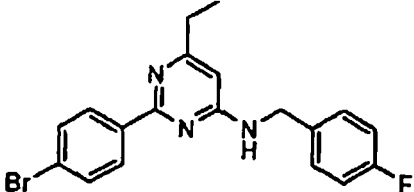
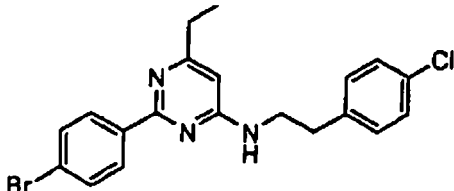
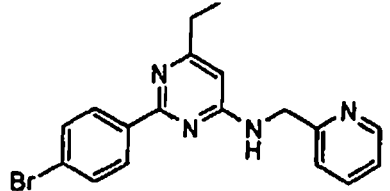
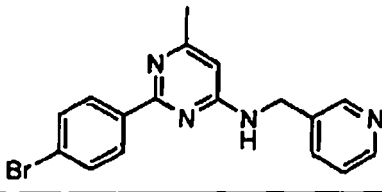
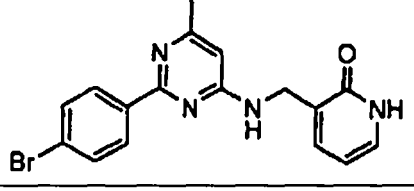
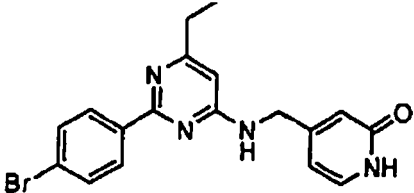
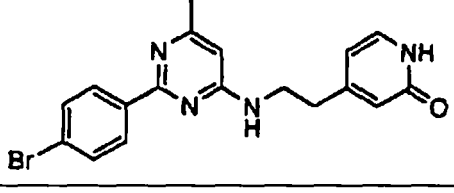
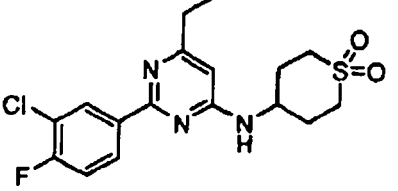
Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 incluyen tiobenzoato de 2-(piridina-4-il)etilo y oleoil L- $\alpha$ -lisofosfatidil-colina, como se describe en el documento EP 1338651.

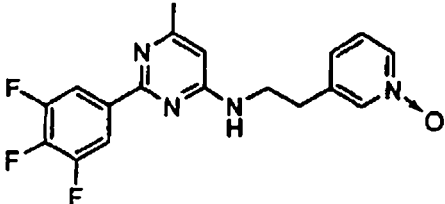
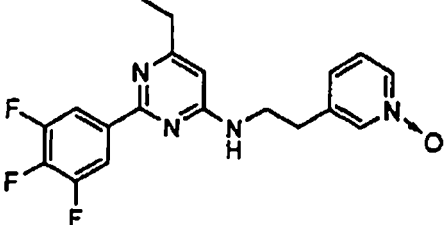
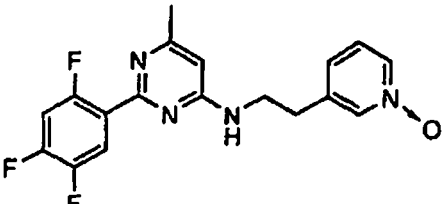
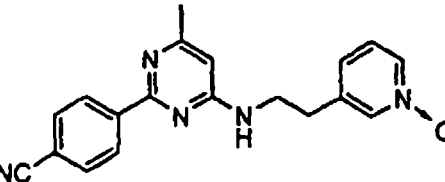
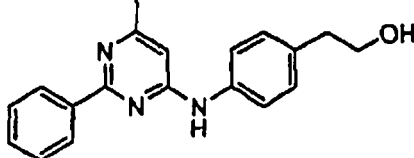
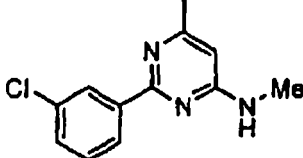
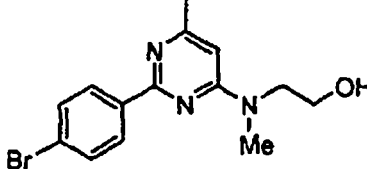
Pueden encontrarse ejemplos de agonistas de GPR119 en la Solicitud Internacional WO 03/026661. Los agonistas de GPR119 descritos en el documento WO 03/026661 incluyen, pero sin limitación, los compuestos de la Tabla C.

TABLA C

Comp. N°	Estructura Química	Nombre Químico
1C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amina
2C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-p-tolil-amina
3C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-(4-metoxi-fenil)-amina
4C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil-amina
5C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-ciclohexil-amina
6C		5-[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-pentan-1-ol
7C		3-[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionitrilo



5 8C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-(4-fluoro-bencil)-amina
10 9C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amina
20 10C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
25 11C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piridin-3-ilmetil-amina
30 12C		3-{{2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino}-metil}-1H-piridin-2-ona
35 13C		4-{{2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino}-metil}-1H-piridin-2-ona
40 14C		4-{{2-[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
45 15C		[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-(1,1-dioxo-hexahidro-116-tiopiran-4-il)-amina

5 10		[6-Metil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina
15		[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina
20		[6-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina
25		4-{4-Metil-6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-2-il}-benzonitrilo
30		2-[4-(6-Metil-2-fenil-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-etanol
35		[2-(3-Cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amina
40		2-{{[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amino}-etanol}; compuesto con metano

ES 2 327 268 T3

Pueden encontrarse ejemplos de agonistas de GPR119 en la Solicitud Internacional JP 2004269468. Los agonistas de GPR119 descritos en el documento JP 2004269468 incluyen, pero sin limitación, los compuestos de la Tabla D.

TABLA D

5

10

15

20

25

30

35

40

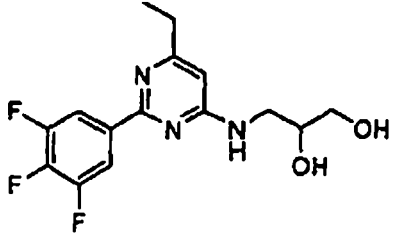
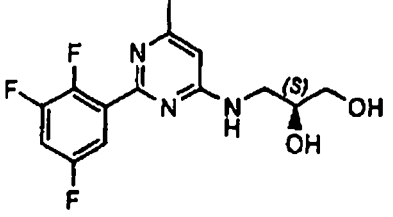
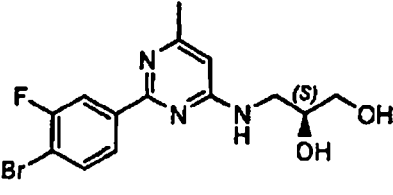
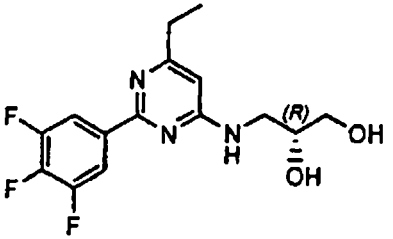
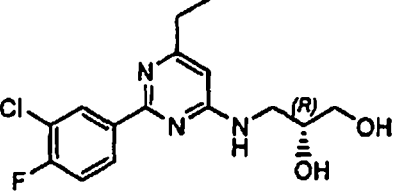
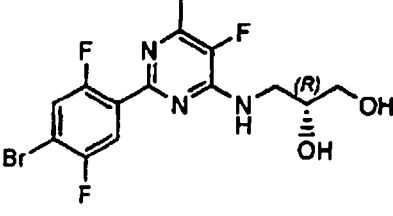
45

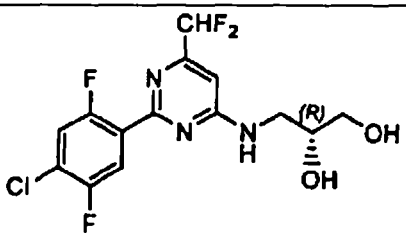
50

55

60

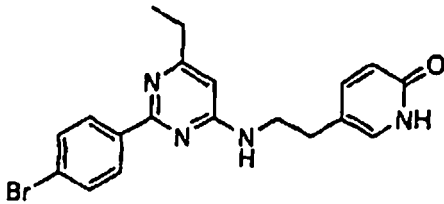
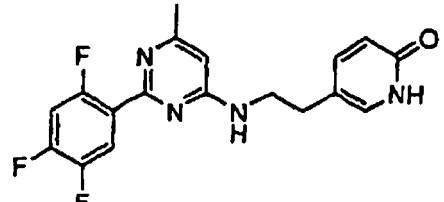
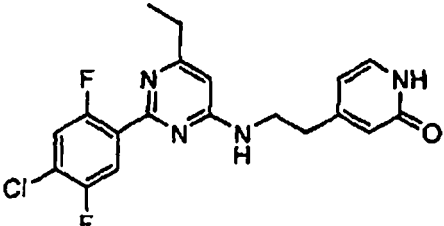
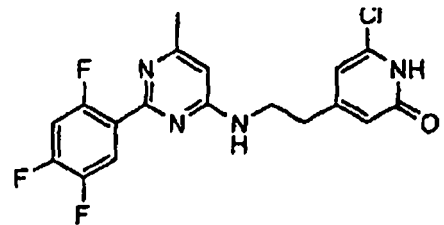
65

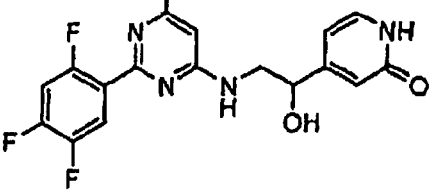
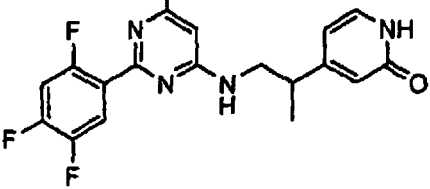
Comp. N°	Estructura Química	Nombre Químico
1D		3-[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
2D		(S)-3-[6-Metil-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
3D		(S)-3-[2-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
4D		(R)-3-[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
5D		(R)-3-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
6D		(R)-3-[2-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol

7D		(R)-3-[2-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-6-difluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

Pueden encontrarse ejemplos de agonistas de GPR119 en la Solicitud Internacional JP 2004269469. Los agonistas de GPR119 descritos en el documento JP 2004269469 incluyen, pero sin limitación, los compuestos de la Tabla E.

TABLA E

Comp. N°	Estructura Química	Nombre Químico
1E		5-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
2E		5-{2-[6-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
3E.		4-{2-[2-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
4E		6-Cloro-4-{2-(6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino)-etil}-1H-piridin-2-ona

5E		4-{1-Hidroxi-2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
6E		4-{1-Metil-2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona

Preferiblemente, el agonista de GPR119 tiene una CE50 de menos de aproximadamente 10  $\mu$ M, menos de aproximadamente 1  $\mu$ M, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 75 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 20 nM, menos de aproximadamente 15 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 4 nM, menos de aproximadamente 3 nM, menos de aproximadamente 2 nM o menos de aproximadamente 1 nM. Preferiblemente, el agonista de GPR119 tiene una CE50 de menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 20 nM, menos de aproximadamente 15 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 4 nM, menos de aproximadamente 3 nM, menos de aproximadamente 2 nM o menos de aproximadamente 1 nM.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un agonista selectivo de GPR119, en el que el agonista selectivo de GPR119 tiene una selectividad por GPR119 sobre el receptor del factor liberador de corticotropina 1 (CRF-1) de al menos aproximadamente 100 veces.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es activo por vía oral.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un agonista de GPR119 humano.

Los compuestos determinados por la invención pueden administrarse de cualquier modo adecuado. Las vías de administración adecuadas incluyen administración oral, nasal, rectal, transmucosa, transdérmica o intestinal, suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramuscular, subcutánea e intramedular, así como inyecciones intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intrapulmonar (inhalaada) o intraocular usando métodos conocidos en la técnica. Otras vías de administración adecuadas son en aerosol y formulación de liberación prolongada. Se contemplan expresamente formulaciones de liberación sostenida, particularmente de liberación prolongada, de los medicamentos. En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos se administran por vía oral. Los compuestos pueden prepararse en forma sólida o líquida, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, elixires y similares, aerosoles, soluciones, suspensiones o emulsiones estériles y similares. En ciertas realizaciones, el agonista de GPR119 se administra por vía oral.

Las formulaciones para administración oral pueden estar en forma de soluciones y suspensiones acuosas, además de formulaciones sólidas de comprimidos y cápsulas. Las soluciones y suspensiones acuosas pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o diversos tampones. Se conocen bien y ampliamente otros adyuvantes en la técnica.

Se apreciará que el agonista de GPR119 puede estar presente como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o la prevención de la diabetes o una de afección relacionada con la misma. Dichas preparaciones combinadas pueden estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

Se describe en este documento un producto, que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de la diabetes o una afección relacionada con la misma.

Puede prepararse una composición, que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, por mezcla del agonista de GPR119 y del inhibidor de DPP-IV en conjunto o independientemente con un vehículo, excipiente, aglutinante, diluyente, etc. farmacéuticamente aceptable, como se describe en este do-

## ES 2 327 268 T3

cumento, y administración de la mezcla o mezclas por vía oral o no oral como una composición o composiciones farmacéuticas.

5 Por lo tanto, se apreciará adicionalmente que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV o la composición farmacéutica pueden administrarse en formas de dosificación separadas o en una sola forma de dosificación.

Se aprecia adicionalmente que cuando el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en formas de dosificación separadas, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden administrarse por vías diferentes.

10 Las composiciones farmacéuticas del agonista de GPR119 y del inhibidor de DPP-IV, individualmente o en combinación, pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inmovilización y liofilización convencionales o secado por pulverización.

15 Pueden formularse composiciones farmacéuticas de una forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Están disponibles para los especialistas vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados [véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro *et al.*, eds.), 20ª Edición, 2000, Lippincott Williams y Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe *et al.*, eds.), 4ª Edición, 2003, Pharmaceutical Press. La formulación apropiada depende de la vía de administración seleccionada. El término material "vehículo" o material "excipiente" significa en este documento cualquier sustancia, no propiamente un agente terapéutico, usada como excipiente y/o diluyente y/o adyuvante, o vehículo para suministro de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo separado tal como una cápsula o comprimido adecuado para administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no como limitación, diluyentes, disgregantes, agentes de unión, adhesivos, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, emolientes, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, saborizantes, colorantes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición. Los excipientes aceptables incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, carbonato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, peptina, dextrina, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, almidones, gelatina, materiales celulósicos, tales como ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos y ésteres de alquilo de celulosa, cera de bajo punto de fusión, manteca o polvo de cacao, polímeros, tales como polivinil-pirrolidona, alcohol polivinílico y polietilenglicoles y otros materiales farmacéuticamente aceptables. Los componentes de la composición farmacéutica pueden encapsularse o conformarse en comprimidos para una administración conveniente.

20 La expresión farmacéuticamente aceptable se refiere a las propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico que lo fabrica desde un punto de vista físico/químico respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

25 Cuando el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en formas de dosificación separadas, se entiende que un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para la formulación de un agonista de GPR119 no tiene que ser idéntico a un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para la formulación de un inhibidor de DPP-IV

30 Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Con este fin pueden usarse soluciones de azúcares concentrados que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

35 Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de dos piezas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de dos piezas pueden contener los ingredientes activos en mezcla con una carga tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón y/o un lubricante tal como estearato de talco o de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, cremofor, capmul o mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga. También pueden añadirse estabilizantes a estas formulaciones.

40 Adicionalmente, el agonista de GPR119 e inhibidor de DPP-IV pueden suministrarse usando un sistema de liberación sostenida. Se han establecido y son bien conocidos por los especialistas en la técnica diversos materiales de liberación sostenida. Se prefieren particularmente comprimidos o capsulas de liberación sostenida. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. La forma de dosificación también puede recubrirse mediante las técnicas descritas en las Patentes de Estados Unidos N° 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

45 Se contempla expresamente que una terapia de combinación puede administrarse o proporcionarse en solitario o en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente o fisiológicamente aceptables. El otro com-

puesto farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable no es un agonista de GPR119 y no es un inhibidor de DPP-IV. El otro compuesto farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable es un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en sulfonilurea (por ejemplo, glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida), meglitinida (por ejemplo, repaglinida, nateglinida), biguanida (por ejemplo, metformina), inhibidor de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, epalrestat, miglitol, voglibosa), tiazolidinodiona (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), análogo de insulina (por ejemplo, insulina lispro, insulina aspart, insulina glargina), picolinato de cromo/biotina y un agente biológico (por ejemplo, adiponectina o un fragmento que comprende el dominio globular C-terminal de la misma, o un multímero de adiponectina o dicho fragmento de la misma; o un agonista de un receptor de adiponectina AdipoR1 o AdipoR2, preferiblemente en el que dicho agonista es completamente activo). El agente farmacéutico es preferiblemente metformina. El agente farmacéutico es todavía preferiblemente un agonista para un receptor de adiponectina AdipoR1 o AdipoR2, preferiblemente en el que el agonista es activo por vía oral.

En una terapia de combinación, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden administrarse simultáneamente o a intervalos separados. Cuando se administran simultáneamente, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden incorporarse en una sola composición farmacéutica o en composiciones separadas, por ejemplo, el agonista de GPR119 en una composición y el inhibidor de DPP-IV en otra composición. Cada una de estas composiciones puede formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y comprimirse en comprimidos, o formularse en elixires o soluciones; y como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. El agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden administrarse por vías diferentes. Por ejemplo, el agonista de GPR119 puede administrarse por vía oral mediante un comprimido y el inhibidor de DPP-IV puede administrarse por inhalación.

Cuando se administran por separado, se administran cantidades terapéuticamente eficaces del agonista de GPR119 y del inhibidor de DPP-IV en un programa diferente. Se puede administrar uno antes que el otro siempre que el tiempo entre las dos administraciones esté dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz. Un intervalo terapéuticamente eficaz es un periodo de tiempo que comienza cuando se administra uno de (a) el agonista de GPR119 o (b) el inhibidor de DPP-IV a un mamífero y termina en el límite del efecto beneficioso en el tratamiento de la combinación de (a) y (b).

Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe en este documento una forma de dosificación de la composición farmacéutica, en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe una forma de dosificación de la composición farmacéutica en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto, y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en la disminución de glucosa en sangre en el sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado. El nivel de glucosa podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe una forma de dosificación de la composición farmacéutica en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto, y en el que el efecto es un efecto sinérgico. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe una forma de dosificación de la composición farmacéutica en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto, en el que el efecto es un efecto sinérgico, y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe una forma de dosificación de la composición

farmacéutica, en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto.

5 Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe que también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto, y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

15 Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe una forma de dosificación de la composición farmacéutica en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto, y en el que el efecto es un efecto sinérgico.

20 Se describe en este documento una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describe una forma de dosificación de la composición farmacéutica en la que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto, en el que el efecto es un efecto sinérgico, y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

25 Composiciones farmacéuticas en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad para conseguir su propósito deseado. Se entiende que una composición farmacéutica, como se describe en este documento, es útil para tratar o prevenir la diabetes y afecciones relacionadas con la misma. Se entiende que una composición farmacéutica, como se describe en este documento, es útil para tratar o prevenir una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre.

30 La cantidad de agonista de GPR119 y la cantidad de inhibidor de DPP-IV podrían proporcionarse en cantidades para proporcionar un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado. La determinación de las cantidades de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto está bien dentro de la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada que se proporciona en este documento. La cantidad de agonista de GPR119 y la cantidad de inhibidor de DPP-IV podrían proporcionarse en cantidades para proporcionar un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un sujeto, donde la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado. La determinación de las cantidades de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en la disminución de los niveles de glucosa en sangre en un sujeto, donde la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto, está bien dentro de la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada que se proporciona en este documento.

35 La cantidad de agonista de GPR119 y la cantidad de inhibidor de DPP-IV podrían proporcionarse en cantidades para proporcionar un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto. La determinación de las cantidades de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto está bien dentro de la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada que se proporciona en este documento. La cantidad de agonista de GPCR119 y la cantidad de inhibidor de DPP-IV podrían proporcionarse preferiblemente en cantidades para proporcionar un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto, donde la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto. La determinación de las cantidades de agonista de GPCR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un sujeto, donde la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto, está bien dentro de la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en este documento.

40 Los datos obtenidos de estudios animales, incluyendo, pero sin limitación, estudios usando ratones, ratas, conejos, cerdos y primates no humanos, pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. En general, un especialista en la técnica entiende cómo extrapolar datos *in vivo* obtenidos en un sistema de modelo animal a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un ser humano. En otras circunstancias, estas extrapolaciones no se basan simplemente en los pesos sino más bien incorporan una diversidad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y estado médico del paciente, la gravedad de la



enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinético y de toxicología del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de suministro de fármaco o si se está tratando una patología aguda o crónica o se realiza una profilaxis, o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una patología con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores, como se han citado anteriormente. Por lo tanto, el régimen de dosificación real empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede desviarse de un régimen de dosificación preferido y un especialista en la técnica reconocerá qué dosificación y régimen de dosificación fuera de estos intervalos típicos puede ensayarse y, cuando sea apropiado, puede usarse en los métodos de esta invención.

Un sistema de modelo animal ejemplar y preferido es el ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones (véase, el Ejemplo 1). En este modelo, a modo de ilustración y no como limitación, una cantidad de un agonista de GPR119 en solitario o un inhibidor de DPP-IV en solitario que es terapéuticamente ineficaz es una cantidad del agonista de GPR119 en solitario o del inhibidor de DPP-N en solitario que produce una inhibición del Área Bajo la Curva (AUC) de las oscilaciones glucémicas menor de o igual a aproximadamente el 30%, menor de aproximadamente el 25%, menor de aproximadamente el 20%, menor de aproximadamente el 15%, menor de aproximadamente el 10% o menor de aproximadamente el 5%, más preferiblemente menor de aproximadamente el 25%, menor de aproximadamente el 20%, menor de aproximadamente el 15%, menor de aproximadamente el 10% o menor de aproximadamente el 5%. En este modelo, a modo de ilustración y no como limitación, una cantidad de un agonista de GPR119 en solitario o un inhibidor de DPP-IV en solitario que es terapéuticamente ineficaz es una cantidad del agonista de GPR119 o del inhibidor de DPP-IV en solitario que produce una inhibición del Área Bajo la Curva (AUC) de las oscilaciones glucémicas de aproximadamente el 0-30%, de aproximadamente el 0-25%, de aproximadamente el 0-20%, de aproximadamente el 0-15%, de aproximadamente el 0-10%, o de aproximadamente el 0-5%, más preferiblemente de aproximadamente el 0-25%, de aproximadamente el 0-20%, de aproximadamente el 0-15%, de aproximadamente el 0-10% o de aproximadamente el 0-5%. En este modelo, a modo de ilustración y no como limitación, una cantidad terapéuticamente ineficaz de una combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV es una cantidad de la combinación que produce una inhibición del Área Bajo la Curva (AUC) de las oscilaciones glucémicas superior a aproximadamente el 30%, superior a aproximadamente el 35%, superior a aproximadamente el 40%, superior a aproximadamente el 45%, superior a aproximadamente el 50%, superior a aproximadamente el 55%, superior a aproximadamente el 60%, superior a aproximadamente el 65%, superior a aproximadamente el 70%, superior a aproximadamente el 75%, superior a aproximadamente el 80%, superior a aproximadamente el 85%, superior a aproximadamente el 90% o superior a aproximadamente el 95%, más preferiblemente, superior a aproximadamente el 35%, superior a aproximadamente el 40%, superior a aproximadamente el 45%, superior a aproximadamente el 50%, superior a aproximadamente el 55%, superior a aproximadamente el 60%, superior a aproximadamente el 65%, superior a aproximadamente el 70%, superior a aproximadamente el 75%, superior a aproximadamente el 80%, superior a aproximadamente el 85%, superior a aproximadamente el 90% o superior a aproximadamente el 95%.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse para proporcionar un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto o para proporcionar un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel de glucosa en sangre elevado. Se apreciará que la dosificación exacta de un agonista de GPR119 o de inhibidor de DPP-IV variará dependiendo de la combinación del agonista de GPR119 y del inhibidor de DPP-IV, su potencia, el modo de administración, la edad y peso del paciente y la gravedad de la afección que se trate. La formulación exacta, vía de administración y dosificación pueden seleccionarse por el médico individual en vista del estado del paciente. A modo de ilustración y no como limitación, una cantidad de agonista de GPR119 o de inhibidor de DPP-IV que proporciona un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto o que proporciona un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto es menor de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,005 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal o menor de aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel de glucosa en sangre elevado. En algunas realizaciones, una cantidad de agonista de GPR119 o de inhibidor de DPP-IV que proporciona un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto o que proporciona un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto es menor de aproximadamente 0,001-100 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001-50 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001-10 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001-5 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001-1 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001 a 0,5 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001-0,1 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001-0,05 mg/kg de peso corporal, menor de aproximadamente 0,001-0,01 mg/kg de peso corporal o menor de aproximadamente 0,001-0,005 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel de glucosa en sangre elevado. En algunas realizaciones, una cantidad de agonista de GPR119 o de inhibidor de DPP-IV que proporciona un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto o que proporciona un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto es de aproximadamente 0,001-100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-50 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-10 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-5 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-1 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-0,5 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-0,1 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-0,05 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,001-0,01 mg/kg de

## ES 2 327 268 T3

peso corporal o de aproximadamente 0,001-0,005 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel de glucosa en sangre elevado.

5 Un sistema de modelo animal ejemplar y preferido adicional es el aumento del nivel de GLP-1 en sangre después de una exposición a glucosa en ratones (véase, el Ejemplo 3).

10 La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionen un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto o que proporcionen un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado. También pueden determinarse intervalos de dosificación usando el valor para un intervalo seleccionado de concentración de agonista de GPR119 o el valor para un intervalo seleccionado de concentración de inhibidor de DPP-IV que proporcione un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto o que proporcione un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado. El agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV deberían administrarse usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos dentro del intervalo seleccionado de concentración de agonista de GPR119 y de concentración de inhibidor de DPP-IV, respectivamente, durante el 10-90% del tiempo, preferiblemente entre el 30-99% del tiempo y, más preferiblemente, entre el 50-90% del tiempo. En casos de administración local o captación selectiva, el intervalo de concentración de agonista de GPR119 o el intervalo de concentración de inhibidor de DPP-IV que proporciona un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto o que proporciona un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto, puede no estar relacionado con la concentración plasmática. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

25 La cantidad de composición administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se trate, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, de la forma de administración y del juicio del médico que la prescribe.

30 Se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de la diabetes o de una afección relacionada con la misma que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV.

35 También se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de la diabetes o de una afección relacionada con la misma que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV. Dicho método incluye en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel de glucosa en sangre elevado.

40 Se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de la diabetes o de una afección relacionada con la misma, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV. Dicho método incluye en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

50 En este documento se describe adicionalmente un método de tratamiento o prevención de la diabetes o una afección relacionada con la misma que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV. Dicho método incluye en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto, y en el que el efecto es un efecto sinérgico. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

55 También se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de la diabetes o una afección relacionada con la misma que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV. Dicho método incluye en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto, en el que el efecto es un efecto sinérgico y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en la disminución del nivel de glucosa en sangre en el sujeto. El nivel de glucosa en sangre podría ser un nivel de glucosa en sangre elevado.

65 Una terapia de combinación es útil en el tratamiento o la prevención de la diabetes o de una afección relacionada con la misma en un mamífero incluyendo y, más preferiblemente, en un ser humano. La diabetes a la que se hace referencia podría ser diabetes Tipo 1. La diabetes a la que se hace referencia podría ser diabetes Tipo 2. Una afección relacionada con la diabetes incluye, pero sin limitación, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia

a insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad arterial coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, apoplejía, hipertensión y obesidad.

5

Se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV.

10

Se describe adicionalmente en este documento un método de tratamiento o prevención de una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV. También se describe en este documento dicho método en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

15

Se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV.

20

También se describe dicho método en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

25

Se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV. También se describe dicho método en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto y en el que el efecto es un efecto sinérgico.

30

Se describe en este documento un método de tratamiento o prevención de una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV. También se describe dicho método en el que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV se administran en cantidades suficientes para proporcionar un efecto de aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto, en el que el efecto es un efecto sinérgico, y en el que la cantidad del agonista de GPR119 en solitario y la cantidad del inhibidor de DPP-IV en solitario son terapéuticamente ineficaces en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre en el sujeto.

35

40

Una terapia de combinación es útil en el tratamiento o la prevención de una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero, incluyendo y, más preferiblemente, en un ser humano. Una afección que se mejora por aumento del nivel de GLP-1 en sangre incluye, pero sin limitación, diabetes, una afección relacionada con diabetes, infarto de miocardio, trastorno de aprendizaje, alteración de la memoria y un trastorno neurodegenerativo, donde una afección relacionada con la diabetes incluye, pero sin limitación, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a insulina, insuficiencia de células beta pancreáticas, insuficiencia de células enteroendocrinas, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad arterial coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, aterosclerosis, apoplejía, hipertensión y obesidad, donde un trastorno neurodegenerativo, incluye, pero sin limitación, lesión cerebral excitotóxica causada por ataques epilépticos graves, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada con priones, enfermedad de motoneurona, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal y neuropatía periférica. La diabetes a la que se hace referencia podría ser diabetes Tipo 1. La diabetes a la que se hace referencia podría ser diabetes Tipo 2.

45

50

55

Sin una elaboración adicional, se piensa que un especialista en la técnica puede, usando la descripción anterior, realizar la presente invención en su alcance más completo. La descripción detallada anterior se proporciona para claridad de comprensión solamente y no debería entenderse a partir de la misma ninguna limitación innecesaria, ya que pueden hacerse evidentes para los especialistas en la técnica modificaciones dentro del alcance de la invención.

60

Las invenciones descritas en esta solicitud se realizaron por Arena Pharmaceuticals, Inc, como resultado de actividades emprendidas dentro del ámbito de un acuerdo de investigación conjunta del 20 de diciembre de 2004 entre Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. y Arena Pharmaceuticals, Inc.

65

## Ejemplos

5 Sin una elaboración adicional, se piensa que un especialista en la técnica puede, usando la descripción anterior, realizar la presente invención en su alcance más completo. Los siguientes ejemplos detallados deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como limitaciones de la descripción anterior de ningún modo en absoluto. Los especialistas en la técnica reconocerán inmediatamente variaciones apropiadas de los procedimientos.

### Ejemplo 1

10 *Efecto sinérgico de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV en la disminución de un nivel de glucosa en sangre elevado en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones*

15 Se realizó un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones como se describe en este documento. A ratones en ayunas durante una noche (n = 6 ratones por tratamiento) se les administró mediante sonda oral vehículo (PET), un agonista de GPR119 (AR231453) a 1 mkg (miligramo de compuesto por kilogramo de peso corporal), un inhibidor de DPP-IV (AR247810) a 0,1 mkg, o una combinación del agonista de GPR119 (1 mkg) y del inhibidor de DPP-IV (0,1 mkg). Treinta minutos después, se administró entonces un bolo de glucosa (3 gramos/kg) por vía oral. Se determinaron los niveles de glucosa en plasma a los puntos de tiempo indicados a lo largo de un periodo de dos horas usando sangre (~5 µl) recogida de la hendidura de la cola y un glucosímetro. Se representó gráficamente la curva de las oscilaciones glucémicas basándose en los datos de 6 ratones y proporcionados en valores medios +/- ETM (Figura 1A). Se calculó el Área Bajo la Curva (AUC) de las oscilaciones glucémicas para cada ratón y se describió la inhibición del AUC (%) en la Figura 1B.

25 En este Ejemplo, el agonista de GPR119 administrado a 1 mkg en solitario o el inhibidor de DPP-IV administrado a 0,1 mkg en solitario producían una inhibición del AUC de las oscilaciones glucémicas menor del 15-20% en este modelo de ratón, que se considera terapéuticamente ineficaz para el control glucémico a largo plazo en pacientes diabéticos. Por otro lado, la combinación de ambos compuestos a su dosis terapéuticamente ineficaz (0,1 mkg para el inhibidor de DPP-IV y 1 mkg para el agonista de GPR119 en su Ejemplo) producía una inhibición del AUC superior al 60%. Típicamente, una dosis terapéuticamente eficaz generaría una inhibición del AUC por encima del 30% en este estudio de modelo de ratón, como la observada para el mimético de incretina exendina-4 a ~60%.

30 Tanto el inhibidor de DPP-IV como el agonista de GPR119 en solitario pueden producir una respuesta terapéutica eficaz (a aproximadamente el 40% de la inhibición del AUC) en este tipo de estudio de modelo de ratón, pero solo a dosis significativamente superiores (Figura 1C y Figura 1D, respectivamente).

### Ejemplo 2

35 *Combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para tratar o prevenir la diabetes y afecciones relacionadas con la misma*

40 Se selecciona un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención. Se selecciona un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención.

45 La valoración del agonista de GPR119 con respecto al porcentaje de inhibición del Área Bajo la Curva (AUC) en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratón se determina por un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 mkg (miligramos de compuesto por kilogramo de peso corporal) a aproximadamente 100 mkg. Véase el Ejemplo 1. Se selecciona una dosis del agonista de GPR119 que produce una inhibición del AUC de las oscilaciones glucémicas de aproximadamente el 15-20%. Típicamente, una dosis de agonista de GPR119 que produce una inhibición del AUC del 30% o inferior es terapéuticamente ineficaz en este modelo de ratón.

50 La valoración del inhibidor de DPP-IV con respecto al porcentaje de inhibición del Área Bajo la Curva (AUC) en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratón se determina por un intervalo de dosis de aproximadamente 0,01 mkg (miligramos de compuesto por kilogramo de peso corporal) a aproximadamente 100 mkg. Véase el Ejemplo 1. Se selecciona una dosis del inhibidor de DPP-IV que produce una inhibición del AUC de las oscilaciones glucémicas de aproximadamente el 15-20%. Típicamente, una dosis de inhibidor de DPP-IV que produce una inhibición del AUC del 30% o inferior es terapéuticamente ineficaz en este modelo de ratón.

55 La inhibición del AUC de las oscilaciones glucémicas producida por la combinación de la dosis seleccionada del agonista de GPR119 y la dosis seleccionada del inhibidor de DPP-IV se determina en un ensayo de oGTT en ratón. Se determina la eficacia terapéutica de la combinación del agonista de GPR119 y del inhibidor de DPP-IV. Típicamente, una cantidad de la combinación que produce una inhibición del AUC por encima del 30% es terapéuticamente eficaz en este modelo de ratón. Se determina el sinergismo entre el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV.

60 Los datos obtenidos a partir de este modelo de ratón pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. En general, un especialista en la técnica, entiende cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema de modelo animal a otro, tal como un ser humano. Una combinación de agonista de GPR119 e inhibidor

## ES 2 327 268 T3

de DPP-IV de acuerdo con la presente invención es útil en el tratamiento o la prevención de la diabetes y afecciones relacionadas con la misma.

Se entiende que lo anterior pretende ser ilustrativo y no limitante.

### Ejemplo 3

*Efecto sinérgico de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre después de una exposición a glucosa en ratones*

Ratones macho C57blk/6 (8 semanas de edad) se mantuvieron en ayunas durante 18 horas y se les asignó aleatoriamente a doce grupos con  $n = 6$  por cada grupo. A los ratones se les administró por vía oral vehículo (PET), agonista de GPR119 (10 mg/kg), inhibidor de DPP-IV (1 mg/kg), o una combinación de agonista de GPR119 e inhibidor de DPP-IV, según se indica. El agonista de GPR119 (AR231453) y el inhibidor de DPP-IV (AR247810) usados en este documento eran idénticos a los usados en el Ejemplo 1. Treinta minutos después del tratamiento, se administró un bolo de glucosa a 3 g/kg por vía oral y se recogieron los plasmas a 0 minutos (sin bolo de glucosa) y a 2 minutos y 5 minutos después del bolo de glucosa. Se determinaron los niveles de GLP-1 en plasma usando un kit de ELISA de GLP-1 adquirido en Linco Research Laboratory [kit de ELISA de Péptido Similar al Glucagón 1 (Activo), N° de Catálogo EGLP-35K].

Se descubrió que la administración de un agonista de GPR119 junto con un inhibidor de DPP-IV producía un efecto sinérgico en el aumento del nivel de GLP-1 en sangre. Véase la Figura 2.

### Ejemplo 4

*Ensayo de melanóforos para determinar la actividad agonista de GPR119*

Se mantuvieron melanóforos en cultivo como se describe por Potenza *et al* [Pigment Cell Research (1992) 5: 372-378] y se transfectaron con un vector de expresión que codifica un receptor GPR119 (GPR119; por ejemplo, GPR119 humano, N° de Acceso de GenBank® AAP72125 y alelos del mismo) usando electroporación. Después de la electroporación, las células transfectadas se siembran en placas de 96 pocillos para el ensayo. Después, se deja que las células crezcan durante 48 horas, tanto para que se recuperen del procedimiento de electroporación como para que alcancen niveles de expresión de receptor máximos.

El día del ensayo, el medio de cultivo de las células se sustituye con tampón sin suero que contiene melatonina 10 nM. La melatonina actúa a través de un GPCR acoplado a Gi endógeno en los melanóforos disminuyendo los niveles de AMPc intracelular. En respuesta a niveles de AMPc disminuidos, los melanóforos translocan su pigmento hacia el centro de la célula. El efecto neto de esto es un aumento significativo en la lectura de absorbancia de la monocapa de células en el pocillo, medida a 600-650 nM.

Después de una incubación de 1 hora en melatonina, las células presentan el pigmento completamente agregado. En este punto se recoge una lectura de absorbancia basal. Después se añaden a la placa diluciones seriadas de compuestos de ensayo y los compuestos que tienen actividad agonista de GPR119 producen aumentos en los niveles de AMPc intracelular. En respuesta a estos niveles de AMPc aumentados, los melanóforos translocan su pigmento de nuevo hacia la periferia celular. Después de una hora, las células estimuladas presentan su pigmento completamente disperso. La monocapa de células en el estado disperso absorbe mucha más luz en el intervalo de 600-650 nm. El aumento medido en la absorbancia en comparación con la lectura basal permite cuantificar el grado de estimulación del receptor y representar una curva de respuesta a la dosis.

Se encuentran materiales y métodos relacionados con el ensayo de melanóforos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.462.856 y 6.051.386, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Otros ensayos para identificar un compuesto como un agonista de GPR119 serán fácilmente evidentes para el especialista (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7, a continuación).

### Ejemplo 5

*Clonación de longitud completa de GPR119 humano endógeno*

Se clonó un polinucleótido que codifica el GPR119 humano endógeno mediante PCR usando los cebadores específicos de GPR119:

5'-GTCCTGCCACTTCGAGACATGG-3' (SEC ID N°: 3; sentido, ATG como codón de inicio)

5'-GAAACTTCTCTGCCCTTACCGTC-3' (SEC ID N°: 4; antisentido, 3' del codón de terminación)

y ADN genómico humano como molde. Se usó la ADN polimerasa TaqPlus Precisión™ (Stratagene) para la amplificación mediante el siguiente ciclo, repitiéndose de la etapa 2 a la etapa 4 35 veces: 94°C, 3 minutos; 94°C, 1

## ES 2 327 268 T3

minuto; 58°C, 1 minuto; 72°C, 2 minutos; 72°C, 10 minutos. Se aisló un fragmento de PCR de 1,0 Kb del tamaño predicho y se clonó en el vector pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y se secuenció completamente usando el kit de ADN secuencia de T7 (Amersham). Véase, la SEC ID N°: 1 para la secuencia de ácido nucleico y la SEC ID N°: 2 para la secuencia de aminoácidos deducida.

### 5 Ejemplo 6

#### *Expresión de receptor*

10 Aunque están disponibles una diversidad de células en la técnica para la expresión de receptores acoplados a proteína G, se prefiere más que se utilicen células de mamífero o melanóforos. Los siguientes son ilustrativos; a los especialistas en la técnica se les atribuye la capacidad de determinar las técnicas que son preferentemente beneficiosas para las necesidades del especialista. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 4, anteriormente, ya que se refiere a melanóforos.

#### 15 a. *Transfección Transitoria*

El día uno, se siembran en placas 6 x 10<sup>6</sup>/placa de 10 cm de células 293. El día dos, se preparan dos tubos de reacción (las proporciones que siguen para cada tubo son por placa): el tubo A se prepara por mezcla de 4 µg de ADN (por ejemplo, vector pCMV; vector pCMV con ADNc de receptor, etc.) en 0,5 ml de DMEM sin suero (Gibco BRL); el tubo B se prepara por mezcla de 24 µl de lipofectamina (Gibco BRL) en 0,5 ml de DMEM sin suero. Los Tubos A y B se mezclan por inversión (varias veces), seguido de incubación a temperatura ambiente durante 30-45 min. La mezcla se denomina como la “mezcla de transfección”. Se lavan las células 293 sembradas en placas con PBS 1X, seguido de adición de 5 ml de DMEM sin suero. Se añade 1 ml de la mezcla de transfección a las células, seguido de incubación durante 4 h a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5%. La mezcla de transfección se retira por aspiración, seguido de la adición de 25 10 ml de DMEM/Suero Bovino Fetal al 10%. Las células se incuban a 37°C/CO<sub>2</sub> al 5%. Después de una incubación de 48 h, las células se recogen y se utilizan para análisis.

#### b. *Líneas Celulares Estables*

30 Se siembran aproximadamente 12 x 10<sup>6</sup> células 293 en una placa de cultivo de tejidos de 15 cm. Se cultivan en Medio DME Rico en Glucosa que contiene suero fetal bovino al diez por ciento y piruvato sódico al uno por ciento, L-glutamina y antibióticos. Veinticuatro horas después de la siembra de células 293 (o a una confluencia de ~80%), las células se transfectan usando 12 µg de ADN (por ejemplo, vector pCMV-neo<sup>r</sup> con ADNc de receptor). Los 12 µg de ADN se combinan con 60 µl de lipofectamina y 2 ml de Medio DME Rico en Glucosa sin suero. El medio se aspira de las placas y las células se lavan una vez con medio sin suero. El ADN, la lipofectamina y la mezcla de medio se añaden a la placa junto con 10 ml de medio sin suero. Después de la incubación a 37°C durante de cuatro a cinco horas, el medio se aspira y se añaden 25 ml de medio que contiene suero. Veinticuatro horas después de la transfección, el medio se aspira de nuevo y se añade medio recién preparado con suero. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio se aspira y se añade medio con suero que contiene geneticina (fármaco G418) a una concentración final de aproximadamente 12 x 10<sup>6</sup> células 293 que se siembran en una placa de cultivo de tejidos de 15 cm. Se cultivan en medio DME Rico en Glucosa que contiene suero fetal bovino al diez por ciento y piruvato sódico al uno por ciento, L-glutamina y antibióticos. Veinticuatro horas después de la siembra en placas de células 293 (o a una confluencia de ~80%), las células se transfectan usando 12 µg de ADN (por ejemplo, vector pCMV con ADNc de receptor). Los 12 µg de ADN se combinan con 60 µl de lipofectamina y 2 ml de Medio DME Rico en Glucosa sin suero. El medio se aspira de las placas y las células se recogen una vez con medio sin suero. El ADN, la lipofectamina y la mezcla de medio se añaden a la placa junto con 10 ml de medio sin suero. Después de la incubación a 37°C durante de cuatro a cinco horas, el medio se aspira y se añaden 25 ml de medio que contiene suero. Veinticuatro horas después de la transfección, el medio se aspira de nuevo y se añade medio recién preparado con suero. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio se aspira y se añade medio con suero que contiene geneticina (fármaco G418) a una concentración final de 500 µg/ml. Las células transfectadas experimentan ahora una selección para células transfectadas positivamente que contienen el gen de resistencia a G418. El medio se sustituye cada cuatro a cinco días a medida que se produce la selección. Durante la selección, las células se cultivan para generar combinaciones estables o se dividen para una selección clonal estable.

### 55 Ejemplo 7

#### *Ensayos para explorar compuestos candidatos como agonistas de GPCR119*

Están disponibles una diversidad de enfoques para explorar compuestos candidatos como agonistas de GPCR119. Los siguientes son ilustrativos; a los especialistas en la técnica se les atribuye la capacidad para determinar las técnicas que son preferentemente beneficiosas para las necesidades del especialista. Son bien conocidos para el especialista ensayos para explorar compuestos como agonistas de un receptor acoplado a proteína G (véase, por ejemplo, Solicitud Internacional WO 02/42641).

#### 65 1. *Ensayos de Unión a Membrana: Ensayo de [<sup>35</sup>S]GTPγS*

Cuando un receptor acoplado a proteína G está en su estado activo, como resultado de unión a ligando o activación constitutiva, el receptor se acopla a una proteína G y estimula la liberación de GDP y la posterior unión de GTP a la

## ES 2 327 268 T3

proteína G. La subunidad alfa del complejo de proteína G-receptor actúa como una GTPasa e hidroliza lentamente el GTP a GDP, punto en el que el receptor normalmente se desactiva. Los receptores activados continúan intercambiando GTP por GDP. El análogo de GTP no hidrolizable, [<sup>35</sup>S]GTPγS, pueden utilizarse para demostrar una unión aumentada de [<sup>35</sup>S]GTPγS a membranas que expresan receptores activados. La ventaja de usar la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS para medir la activación es que: (a) es genéricamente aplicable a todos los receptores acoplados a proteína G; (b) es proximal a la superficie de la membrana, haciendo menos probable coger moléculas que afecten a la cascada intracelular.

El ensayo utiliza la capacidad de receptores acoplados a proteína G para estimular la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS a membranas que expresan los receptores pertinentes. El ensayo es genérico y tiene aplicación en el descubrimiento de fármacos en todos los receptores acoplados a proteína G.

### *Preparación de Membrana*

En algunas realizaciones, membranas que comprenden un receptor acoplado a proteína G de la invención y para el uso en la identificación de compuestos candidatos como, por ejemplo, agonistas del receptor, se preparan preferiblemente de la forma siguiente:

#### *a. Materiales*

El “Tampón de Raspado de Membranas” está compuesto por HEPES 20 mM y EDTA 10 mM, pH 7,4; el “Tampón de Lavado de Membrana” está compuesto por HEPES 20 mM y EDTA 0,1 mM, pH 7,4; el “Tampón de Unión” está compuesto por HEPES 20 mM, NaCl 100 mM y MgCl<sub>2</sub> 10 mM, pH 7,4.

#### *b. Procedimiento*

Todos los materiales se mantendrán en hielo durante todo el procedimiento. En primer lugar, se aspirarán los medios de una monocapa confluyente de células, seguido de aclarado con 10 ml de PBS frío, seguido de aspiración. Después de eso, se añadirán 5 ml de Tampón de Raspado de Membranas para raspar las células; esto se seguirá de transferencia del extracto celular a tubos de centrifuga de 50 ml (centrifugados a 20.000 rpm durante 17 minutos a 4°C). Después de eso, el sobrenadante se aspirará y el sedimento se resuspenderá en 30 ml de Tampón de Lavado de Membranas seguido de centrifugación a 20.000 rpm durante 17 minutos a 4°C. Después se aspirará el sobrenadante y el sedimento se resuspenderá en Tampón de Unión. Esto se homogeneizará después usando un homogeneizador Brinkman Polytron™ (ráfagas de 15-20 segundos hasta que todo el material esté en suspensión). Esto se denomina en este documento “Proteína de Membrana”.

### *Ensayo de Proteínas de Bradford*

Después de la homogeneización, se determinará la concentración de proteína de las membranas usando el Ensayo de Proteínas de Bradford (la proteína puede diluirse hasta aproximadamente 1,5 mg/ml, dividirse en alícuotas y congelarse (-80°C) para un uso posterior; cuando se congela, el protocolo de uso será el siguiente: el día del ensayo, la Proteína de Membrana congelada se descongela a temperatura ambiente, seguido de agitación vorticial y después se homogeneiza con un Polytron a aproximadamente 12 x 1.000 rpm durante aproximadamente 5-10 segundos; se señala que para preparaciones múltiples, el homogeneizador debería limpiarse minuciosamente entre la homogeneización de diferentes preparaciones).

#### *a. Materiales*

Tampón de Unión (como anteriormente); Reactivo Colorante de Bradford; se utilizará Patrón de Proteína de Bradford siguiendo las instrucciones del fabricante (Biorad, n° de cat. 500-0006).

#### *B. Procedimiento*

Se prepararán tubos por duplicado, uno incluyendo la membrana y otro como “blanco” de control. Cada uno contenía 800 μl de Tampón de Unión. Después de eso, se añadirán 10 μl de Patrón de Proteína de Bradford (1 mg/ml) a cada tubo y después se añadirán 10 μl de Proteína de membrana a un solo tubo (no el blanco). Después de eso, se añadirán 200 μl de Reactivo Colorante de Bradford a cada tubo, seguido de agitación vorticial de cada uno. Después de cinco (5) minutos, los tubos se volverán a agitar vorticialmente y el material de los mismos se transferirá a cubetas. Después las cubetas se leerán usando un espectrofotómetro CECIL 3041 a una longitud de onda de 595.

### *Ensayo de Identificación*

#### *a. Materiales*

El Tampón de GDP consiste en 37,5 ml de Tampón de Unión y 2 mg de GDP (Sigma, n° cat. G-7127), seguido por una serie de diluciones en Tampón de Unión para obtener GDP 0,2 μM (la concentración final de GDP en cada pocillo era de GDP 0,1 μM); cada pocillo que comprende un compuesto candidato tiene un volumen final de 200 μl que consiste en 100 μl de Tampón de GDP (concentración final, GDP 0,1 μM), 50 μl de Proteína de Membrana en

## ES 2 327 268 T3

Tampón de Unión y 50  $\mu$ l de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S (0,6 nM) en Tampón de Unión (2,5  $\mu$ l [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S por 10 ml de Tampón de Unión).

### b. Procedimiento

5 Los compuestos candidatos se explorarán preferiblemente usando un formato de placa de 96 pocillos (éstos pueden estar congelados a -80°C). La Proteína de Membrana (o membranas con el vector de expresión menos el GPCR Diana como control), se homogeneizará brevemente hasta que esté en suspensión. Después se determinará la concentración de proteína usando el Ensayo de Proteínas de Bradford expuesto anteriormente. La Proteína de Membrana (y el control) se diluirá después hasta 0,25 mg/ml en Tampón de Unión (concentración de ensayo final, 12,5  $\mu$ g/pocillo). Después de eso, se añadieron 100  $\mu$ l de Tampón de GDP a cada pocillo de un Wallac Scintistrip™ (Wallac). Después se usará un cabezal de pipeteo de agujas (*pin tool*) de 5  $\mu$ l para transferir 5  $\mu$ l de un compuesto candidato a dicho pocillo (es decir, 5  $\mu$ l en un volumen de ensayo total de 200  $\mu$ l es una proporción de 1:40, de modo que la concentración de exploración final del compuesto candidato es de 10  $\mu$ M). De nuevo, para evitar la contaminación, después de cada etapa de transferencia el cabezal de pipeteo de agujas debería aclararse en tres depósitos que comprenden agua (1X), etanol (1X) y agua (2X) -debería sacudirse el exceso de líquido del cabezal de pipeteo después de cada aclarado y secarse con papel y pañuelos tipo Kimwipes. Después de eso, se añadirán 50  $\mu$ l de Proteína de Membrana a cada pocillo (también se utilizó un pocillo de control que comprende membranas sin el GPCR Diana) y se preincubarán durante 5-10 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, se añadirán 50  $\mu$ l de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S (0,6 nM) en Tampón de Unión a cada pocillo, seguido de incubación en un agitador durante 60 minutos a temperatura ambiente (de nuevo, en este ejemplo, las placas se cubrieron con papel de aluminio). Después, el ensayo se interrumpirá por centrifugación de las placas a 4000 RPM durante 15 minutos a 22°C. Las placas se aspirarán después con un colector de 8 canales y se sellarán con tapas de placas. Las placas se leerán después en un Wallac 1450 usando el ajuste "Prot. n° 37" (según las instrucciones del fabricante).

### 2. Ensayo de Adenilil Ciclasa

Un kit de Adenilil Ciclasa Flash Plate™ (New England Nuclear; N° Cat. SMP004A) diseñado para ensayos basados en células puede modificarse para el uso con membranas plasmáticas brutas. Los pocillos de la Flash Plate pueden contener un recubrimiento de centelleo que también contiene un anticuerpo específico que reconoce el AMPc. El AMPc generado en los pocillos puede cuantificarse mediante una competición directa por la unión de un indicador de AMPc radiactivo al anticuerpo de AMPc. Lo siguiente sirve como un breve protocolo para la medición de cambios en los niveles de AMPc en células completas que expresan los receptores.

35 En ciertas realizaciones, se utiliza un kit de Adenilil Ciclasa Flash Plate™ modificado (New England Nuclear; N° Cat. SMP004A) para la identificación de compuestos candidato como, por ejemplo, agonistas de GPR119 de acuerdo con el siguiente protocolo.

40 Se recogen células transfectadas con un receptor acoplado a proteína G de la invención aproximadamente tres días después de la transfección. Se preparan membranas por homogeneización de células suspendidas en tampón que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4 y MgCl<sub>2</sub> 10 mM. La homogeneización se realiza en hielo usando un Brinkman Polytron™ durante aproximadamente 10 segundos. El homogeneizado resultante se centrifuga a 49.000 x g durante 15 minutos a 4°C. El sedimento resultante se resuspende después en tampón que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4 y EDTA 0,1 mM, se homogeneiza durante 10 segundos, seguido de centrifugación a 49.000 x g durante 15 minutos a 4°C. El sedimento resultante se almacena después a -80°C hasta que se utiliza. El día de la exploración de identificación directa, el sedimento de membrana se descongela lentamente a temperatura ambiente, se resuspende en tampón que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4 y MgCl<sub>2</sub> 10 mM para dar una concentración final de proteína de 0,60 mg/ml (las membranas resuspendidas se colocan en hielo hasta el uso).

50 Se preparan patrones de AMPc y Tampón de Detección (que comprende 2  $\mu$ Cl de {[<sup>125</sup>I]AMPc indicador (100  $\mu$ l) en 11 ml de Tampón de Detección] y se mantienen de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se preparó Tampón de Ensayo fresco para la exploración y contenía HEPES 20 mM, pH 7,4 y MgCl<sub>2</sub> 10 mM, fosfocreatina 20 mM (Sigma), creatina fosfoquinasa 0,1 unidades/ml (Sigma), GTP 50  $\mu$ M (Sigma) y ATP 0,2 mM (Sigma); el Tampón de Ensayo se almacenó después en hielo hasta que se utilizó.

55 Se añaden compuestos candidatos, preferiblemente, por ejemplo a pocillos de una placa de 96 pocillos (3  $\mu$ l/pocillo; concentración de ensayo final 12  $\mu$ M), junto con 40  $\mu$ l de Proteína de Membrana (30  $\mu$ g/pocillo) y 50  $\mu$ l de Tampón de Ensayo. Esta mezcla se incubó después durante 30 minutos a temperatura ambiente, con agitación suave.

60 Después de la incubación se añadieron 100  $\mu$ l de Tampón de Detección a cada pocillo, seguido de incubación durante 2-24 horas. Después se realizó un recuento de las placas en un lector de placas Wallac MicroBeta™ usando "Prot. n° 31" (según las instrucciones del fabricante).

### 3. Ensayo de Indicador CRE-Luc

65 Se sembraron en placas células 293 y 293T en placas de 96 pocillos a una densidad de 2 x 10<sup>5</sup> células por pocillo y se transfectaron usando Reactivo Lipofectamina (BRL) al día siguiente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se preparó una mezcla de ADN/lípido para cada transfección de 6 pocillos de la forma siguiente: 260 ng de ADN



plasmídico en 100  $\mu$ l de DMEM se mezclan suavemente con 2  $\mu$ l de lípido en 100  $\mu$ l de DMEM (los 260 ng de ADN plasmídico consisten en 200 ng de un plásmido indicador 8xCRE-Luc, 50 ng de pCMV que comprende un receptor acoplado a proteína G de la invención o pCMV en solitario, y 10 ng de un plásmido de expresión de GPRS [GPRS en pcDNA3 (Invitrogen)]. El plásmido indicador 8xCRE-Luc se preparó de la forma siguiente: se obtuvo el vector SRIF- $\beta$ -gal por clonación del promotor de somatostatina de rata (-71/+51) en el sitio BgIV-HindIII en el Vector p $\beta$ gal-Basic (Clontech). Se obtuvieron ocho (8) copias de elemento de respuesta a AMPc mediante PCR a partir de un molde de adenovirus AdpCF126CCRE8 [véase, Suzuki *et al.*, Hum Gene Ther (1996) 7: 1883-1893] y se clonó en el vector SRIF- $\beta$ -gal en el sitio Kpn-BgIV, dando como resultado el vector indicador 8xCRE- $\beta$ -gal. El plásmido indicador 8xCRE-Luc se generó por sustitución del gen de la beta-galactosidasa en el vector indicador 8xCRE- $\beta$ -gal con el gen de luciferasa obtenido del vector pGL3-basic (Promega) en el sitio HindTII-BamHI. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente, la mezcla de ADN/lípido se diluye con 400  $\mu$ l de DMEM y se añaden 100  $\mu$ l de la mezcla diluida a cada pocillo. Se añaden 100  $\mu$ l de DMEM con FCS al 10% a cada pocillo después de una incubación de 4 h en una incubadora de cultivos celulares. Al día siguiente, las células transfectadas se cambian con 200  $\mu$ l/pocillo de DMEM con FCS al 10%. Ocho (8) horas después, los pocillos se cambian a 100  $\mu$ l/pocillo de DMEM sin rojo fenol, después de un lavado con PBS. Se mide la actividad luciferasa al día siguiente usando el kit de ensayo de gen indicador LucLite™ (Packard), siguiendo las instrucciones del fabricante, y se lee en un contador de centelleo y luminiscencia 1450 MicroBeta™ (Wallac).

### Ejemplo 8

#### Compuesto radiomarcado

En ciertas realizaciones, se radiomarca un compuesto que se sabe que es un ligando de un receptor acoplado a proteína G de la invención. Puede usarse un compuesto radiomarcado como se describe en este documento en un ensayo de exploración para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, puede evaluarse un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) por su capacidad para reducir la unión del ligando conocido radiomarcado al receptor, por su capacidad para reducir la formación del complejo entre el ligando conocido radiomarcado y el receptor. Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación  $^3\text{H}$  (también escrito como T),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{77}\text{Br}$ . Generalmente los más útiles serán compuestos que incorporan  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

Se entiende que un "compuesto radiomarcado" es un compuesto que tiene incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  y  $^{82}\text{Br}$ . En algunas realizaciones, el radionúclido es  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ . Además, debería entenderse que todos los átomos representados en los compuestos que se sabe que son ligandos de un receptor acoplado a proteína G de la invención pueden ser el isótopo que aparece más comúnmente de dichos átomos o el radioisótopo o isótopo no radiactivo más escaso.

Son bien conocidos en la técnica métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos incluyendo los aplicables a los compuestos que se sabe que son ligandos de un receptor acoplado a proteína G de la invención e incluyen incorporar niveles de actividad de tritio en moléculas diana, incluyendo: A. Reducción Catalítica con Gas Tritio - Este procedimiento produce normalmente productos de alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados. B. Reducción con Borohidruro de Sodio [ $^3\text{H}$ ] - Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares. C. Reducción con Hidruro de Litio y Aluminio [ $^3\text{H}$ ] - Este procedimiento ofrece productos a actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares. D. Marcaje por Exposición a Gas Tritio - Este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a gas tritio en presencia de un catalizador adecuado. E. N-Metilación usando Yoduro de Metilo [ $^3\text{H}$ ] - Este procedimiento se emplea habitualmente para preparar productos de O-metilo o N-metilo ( $^3\text{H}$ ) por tratamiento de precursores apropiados con yoduro de metilo de alta actividad específica ( $^3\text{H}$ ). Este método permite en general una alta actividad específica, tal como de aproximadamente 80-87 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de  $^{125}\text{I}$  en moléculas diana incluyen: A. Reacciones de Sandmeyer y similares - Este procedimiento transforma un aril o heteroaril amina en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato y, posteriormente, en un compuesto marcado con  $^{125}\text{I}$  usando Na  $^{125}\text{I}$ . Se describió un procedimiento representado por Zhu, D. - G. y colaboradores en J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948. B. Orto- $^{125}\text{I}$ Yodación de fenoles - Este procedimiento permite la incorporación de  $^{125}\text{I}$  en la posición orto de un fenol como se describe por Collier, T. L. y colaboradores en J. Labelled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266. C. Intercambio de aril y heteroaril bromuro con  $^{125}\text{I}$  - Generalmente este método es un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del aril o heteroaril bromuro en el intermedio de tri-alquilestaño correspondiente usando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de tri-alquilestaño o hexalquildiestaño [por ejemplo, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SnSn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. Se describió un procedimiento representado por Bas, M. - D. y colaboradores en J. Labelled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Las técnicas anteriores pretenden ser ilustrativas y no limitantes. Son bien conocidas para el especialista otras técnicas para el radiomarcaje de un compuesto que se sabe que es un ligando de un receptor acoplado a proteína G de la invención.

## Ejemplo 9

*Ensayo de unión a receptor*

5 Un compuesto de ensayo puede evaluarse por su capacidad para reducir la formación del complejo entre un compuesto que se sabe que es un ligando de un receptor acoplado a proteína G de la invención y el receptor. En ciertas realizaciones, el ligando conocido está radiomarcado. El ligando conocido radiomarcado puede usarse en un ensayo de exploración para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, puede evaluarse un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) por su capacidad para reducir la unión del ligando conocido radiomarcado con el receptor, por su capacidad para reducir la formación del complejo entre el ligando conocido radiomarcado y el receptor.

*Protocolo de Ensayo para Detectar el Complejo entre un Compuesto que se Sabe que es un Ligando de un Receptor Acoplado a Proteína G de la Invención y el Receptor*15 *A. Preparación del Receptor*

Se transfectaron transitoriamente células 293 con 10  $\mu\text{g}$  de un vector de expresión que comprendía un polinucleótido que codifica un receptor acoplado a proteína G de la invención usando 60  $\mu\text{l}$  de Lipofectamina (por placa de 15 cm). Las células transfectadas transitoriamente se cultivan en la placa durante 24 horas (confluencia del 75%) con un cambio de medio y se retiran con 10 ml/placa de tampón Hepes-EDTA (Hepes 20 mM + EDTA 10 mM, pH 7,4). Después, las células se centrifugan en una centrífuga Beckman Coulter durante 20 minutos, 17.000 rpm (rotor JA-25.50). Posteriormente, el sedimento se resuspende en Hepes 20 mM + EDTA 1 mM, pH 7,4 y se homogeneiza con un homogeneizador Dounce de 50 ml y se centrifuga de nuevo. Después de retirar el sobrenadante, los sedimentos se almacenan a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta que se usen en el ensayo de unión. Cuando se usan en el ensayo, las membranas se descongelan en hielo durante 20 minutos y después se añaden 10 ml de tampón de incubación (Hepes 20 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4). Después, las membranas se agitan vorticialmente para resuspender el sedimento de membrana bruto y se homogeneizan con un homogeneizador Brinkmann PT-3100 Polytron durante 15 segundos en el ajuste 6. La concentración de proteína de membrana se determina usando el ensayo de proteínas de Bradford BRL.

30 *B. Ensayo de Unión*

Para la unión total, se añade un volumen total de 50  $\mu\text{l}$  de membranas apropiadamente diluidas (diluidas en tampón de ensayo que contiene Tris HCl 50 mM (pH 7,4),  $\text{MgCl}_2$  10 mM y EDTA 1 mM; 5-50  $\mu\text{g}$  de proteína) a placas de microtitulación de polipropileno de 96 pocillos, seguido de adición de 100  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo y 50  $\mu\text{l}$  de un ligando conocido radiomarcado. Para la unión inespecífica, se añaden 50  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo en lugar de 100  $\mu\text{l}$ , y se añaden 50  $\mu\text{l}$  adicionales de dicho ligando conocido 10  $\mu\text{M}$  que no está radiomarcado antes de que se añadan 50  $\mu\text{l}$  de dicho ligando conocido radiomarcado. Después, las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60-120 minutos. La reacción de unión se interrumpe por filtrado de las placas de ensayo a través de una placa de filtración Microplate Devices GF/C Unifilter con un recolector de placas de 96 pocillos Brandell seguido de lavado con Tris HCl 50 mM frío, pH 7,4 que contiene NaCl al 0,9%. Después, el fondo de la placa de filtración se sella, se añaden 50  $\mu\text{l}$  de Optiphase Supermix a cada pocillo, la parte superior de las placas se sella y las placas se cuentan en un contador de centelleo Trilux MicroBeta. Para determinar si se forma menos cantidad del complejo entre dicho ligando conocido radiomarcado y dicho receptor en presencia de un compuesto de ensayo, en lugar de añadir 100  $\mu\text{l}$  de tampón de ensayo, se añaden 100  $\mu\text{l}$  de dicho compuesto de ensayo apropiadamente diluido a los pocillos apropiado, seguido de adición de 50  $\mu\text{l}$  de dicho ligando conocido radiomarcado.

Un nivel de unión específica del ligando conocido radiomarcado en presencia del compuesto de ensayo menor que un nivel de unión específica del ligando conocido radiomarcado en ausencia del compuesto de ensayo es indicativo de que se está formando menos cantidad del complejo entre dicho ligando conocido radiomarcado y dicho receptor en presencia del compuesto de ensayo que en ausencia del compuesto de ensayo.

## Ejemplo 10

55 *Expresión de GPR119 en intestino*

La expresión de ARNm de GPR119 en diversos tejidos se determinó usando un Ensayo de Protección frente a ARNasas (RPA).

60 Se obtuvo en el mercado ARN tisular de ratón (Clontech). Se clonó un fragmento protegido de 255 pb de GPR119 de ratón en el vector de clonación pCRII- TOPO (Invitrogen). La secuencia del fragmento protegido de 255 pb era la siguiente (los nucleótidos que comprenden la región codificante de GPR119 de ratón están subrayados):

65

5'-CTGGCCTGCCAGTAATGGCCAGAACGGTGCTGTGACTCTGAGCCTATAGCACAT  
 CTAATCCTGTCCCATGAGAATCTGAGCTCGCCATCCAGCATGCCTTTGTAAAGTGGGA  
 5 AGTGCTGCTACCTCACCATGGAGTCATCCTTCTCATTGGAGTGATCCTTGCTGTCC  
 TAACCATCCTCATCATTGCTGTTAATGCACTGGTAGTTGTGGCTATGCTGCTATCAA  
 TCTACAAGAATGATGGTGTGGCCTTTGCTT-3' (SEC ID N°: 5)

10

El tamaño de la sonda de longitud completa era de 356 pb. El plásmido se linealizó con BamHI y se purificó en gel usando el Kit Sephaglass Bandprep (Amersham). Después de la purificación en gel del fragmento, se generó una ribosonda por transcripción *in vitro* con el uso de ARN polimerasa de T7 (Kit Ambion Maxiscript). La sonda se purificó mediante electroforesis en gel de acrilamida y se hibridó con 20  $\mu$ g de ARN total a 45°C durante una noche. Los híbridos se digirieron con ARNasa al día siguiente y se procesaron en un gel de acrilamida al 5% para detectar los resultados (Ambion, Kit RPA III). Todos los procedimientos para la transcripción *in vitro* y las reacciones de RPA fueron siguiendo las instrucciones del fabricante.

15

El nivel más alto de expresión de GPR119 se encontró en los islotes pancreáticos, aunque se descubrió que también se expresaba GPR119 en colon y, en menor grado, en intestino delgado. Véase la Figura 3.

20

#### Ejemplo 11

##### *Expresión de GPR119 en la línea celular enteroendocrina GLUTag*

25

Se usó un análisis de transferencia de Northern para determinar el nivel de expresión de ARNm de GPR119 en GLUTag (sublínea *Fla*; véase el Ejemplo 12 a continuación), HIT-T15 (una línea de células beta pancreáticas de hámster; ATCC N° CRL-1777) y NCI-H716 (una línea de células endocrinas humanas, ATCC N° CRL-251). La GLUTag es un línea de células enteroendocrinas de ratón que secreta GLP-1 [Brubaker *et al.*, *Endocrinology* (1998) 139: 4108-4114].

30

Se extrajo el ARN de células de cultivos tisulares usando ARN Bee (Tel-Test). Se separaron diez (10)  $\mu$ g de ARN total en una electroforesis en gel de agarosa al 0,8% y se transfirieron sobre una membrana de nylon (Amersham). La transferencia de ARN se hibridó con una sonda de ADNc de GPR119 de ratón marcada con  $^{32}$ P (véase, por ejemplo, GPR119 de ratón, N° de Acceso de GenBank® AY288423), seguido de un nuevo sondaje con una sonda de ADNc marcada con  $^{32}$ P para ARNm de preproglucagón de ratón como control. Las señales de hibridación se visualizaron mediante autorradiografía.

35

Se descubrió que las células GLUTag (sublínea *Fla*; véase el Ejemplo 12 a continuación) expresan GPR119 y preproglucagón. Véase la Figura 4.

40

#### Ejemplo 12

##### *El agonista de GPR119 eleva el ampc intracelular en células GLUTag*

45

La GLUTag es una línea de células enteroendocrinas de ratón que secreta GLP-1 [Brubaker *et al.*, *Endocrinology* (1998) 139: 4108-4114]. Se determinó el efecto de un agonista de GPR119 sobre el nivel de AMPc intracelular en células enteroendocrinas GLUTag (sublínea *Fla*). La sublínea *Fro* de GLUTag se usó como control negativo. El análisis de transferencia de Northern (*recuadro*) usando ADNc de GPR119 de ratón como sonda (véase, por ejemplo, GPR119 de ratón, N° de Acceso de GenBank® AY288423) indicaba que la sublínea *Fla* de GLUTag expresa GPR119, mientras que la sublínea *Fro* de GLUTag no expresa GPR119 de forma detectable.

50

Se sembraron células GluTag (GLUTag-*Fla* y GLUTag-*Fro*) a una confluencia de ~85% en una placa de cultivo de tejidos de 15 cm con medio de cultivo habitual. Al día siguiente, las células se retiraron por raspado con Tampón de Raspado frío (HEPES 20 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4) y se sedimentaron por centrifugación a 1000 rpm durante 17 min a 4°C. Los sedimentos celulares se lavaron con Tampón de Lavado de Membranas frío (HEPES 20 mM, EDTA 0,1 mM, pH 7,4) y se centrifugaron de nuevo como anteriormente. Los sedimentos de membrana se resuspendieron en Tampón de Unión frío (HEPES 20 Mm, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4) y se homogeneizaron dos veces usando un homogeneizador Polytron™ (Modelo N° PT3100; Brinkman) a 7000 rpm durante 10 segundos. Se determinó la concentración de proteína mediante un Ensayo de Bradford. Se diluyeron las membranas celulares hasta una concentración de proteína de 0,2 mg/ml en Tampón de Unión. (La concentración de ensayo final era de 10  $\mu$ g/pocillo).

60

El ensayo de ciclase se realizó con un kit de Adenilil Ciclase Flash Plate™ (New England Nuclear, N° Cat. SMP004A). Los pocillos de la Flash Plate™ contienen un recubrimiento de centelleo que también contiene un anticuerpo específico que reconoce AMPc. El AMPc generado en los pocillos puede cuantificarse mediante una competición directa por la unión de indicador de AMPc radiactivo al anticuerpo de AMPc.

65

## ES 2 327 268 T3

Se describen en este documento detalles del ensayo de ciclase como se realizó. Se prepararon patrones de AMPc y Tampón de Detección (que comprendía 1  $\mu$ Ci de [125I]-AMPc indicador (50  $\mu$ l) en 11 ml de Tampón de Detección) y se mantuvieron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se preparó agonista de GPR119 AR231453 fresco y se realizaron diluciones seriadas en 50  $\mu$ l de Tampón de Reconstitución 2x recién preparado (Fosfocreatina 20 mM, Creatina Fosfoquinasa 20 unidades/50  $\mu$ l, GTP 20  $\mu$ M, ATP 0,2 mM, IBMX 1 mM). Se ensayaron ocho dosis de agonista de GPR119, desde 10  $\mu$ M hasta 1,27 nM. El ensayo se realizó en una Flash Plate de 96 pocillos. El agonista de GPCR119 y los patrones de AMPc se añadieron primero a los pocillos apropiados. Las membranas celulares se añadieron después a los pocillos y la placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron 100  $\mu$ l de la Mezcla de Detección que contenía  $^3$ H-AMPc indicador a cada pocillo. Las placas se incubaron durante dos horas adicionales, después de las cuales se realizó un recuento de las muestras en un contador de centelleo Wallac MicroBeta. Después se extrapolaron los valores de AMPc/pocillo a partir de una curva patrón de AMPc que estaba contenida dentro de cada placa de ensayo.

Se descubrió que el agonista de GPCR119 eleva el nivel de AMPc intracelular en células GLUTag-Fla que expresan GPR119, pero no en células GLUTag-Fro que no expresan GPR119. Se descubrió que el agonista de GPR119 eleva el AMPc en células GLUTag con una CE50 de aproximadamente 4,3 nM. Véase la Figura 5.

### Ejemplo 13

*El agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 en células GLUTag*

Se sembraron células GLUTag-Fla (véase el Ejemplo 12, anteriormente) en placas de 24 pocillos el día uno en medio de cultivo completo (DMEM/FBS al 10%). El día dos el medio de cultivo se sustituyó con un medio bajo en glucosa (DMEM/Glucosa 3 mM/FBS al 10%). El día tres las células se lavaron dos veces con PBS IX. Las células GLUTag-Fla lavadas se estimularon con agonista de GPR119 (AR231453) a diversas concentraciones o con forskolina (1  $\mu$ M) como control positivo en DMEM sin suero con glucosa 15 mM durante una hora a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5% en una incubadora de cultivos tisulares. Después se recogieron los sobrenadantes y se aclararon por centrifugación a 500 g y a 4°C durante 5 minutos. Se determinó el GLP-1 liberado al sobrenadante mediante ELISA usando reactivos adquiridos en LINCO Research Laboratory [Kit de ELISA de Péptido Similar al Glucagón 1 (Activo). N° Cat. EGLP-3SK].

Se descubrió que las células GLUTag-Fla secretan GLP-1 cuando se estimulan con agonista de GPR119. Véase la Figura 6.

### Ejemplo 14

*Efecto del agonista de GPR119 AR244061 y de inhibidores de DPP-IV en la disminución de nivel glucosa en sangre en un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones*

Se realizó un ensayo de tolerancia oral a la glucosa (oGTT) en ratones C57BL/6J de 7-8 semanas de edad como se describe en este documento. A ratones en ayunas durante una noche (n = 8 ratones por grupo de tratamiento) se les administró mediante sonda oral vehículo, un agonista de GPR119 (AR244061, diferente al usado en el Ejemplo 1), un inhibidor de DPP-IV (MK-0431, LAF237 o FE107542), o una combinación del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV. Se administró el agonista de GPR119 AR244061 a 10 mpk o 30 mpk (miligramos de compuesto por kilogramo de peso corporal). Se administraron los inhibidores de DPP-IV MK-0431 y LAF237 a 1 mpk y se administró el FE107542 a 10 mpk. Una hora después de la dosificación de compuesto, se administró un bolo de glucosa (2 gramos/kg) por vía oral y se recogieron muestras de sangre de la cola para medir la glucosa en sangre a los 0, 30, 60 y 120 minutos. Los resultados obtenidos para MK-0431 se muestran en la Figura 7; los resultados obtenidos para LAF237 se muestran en la Figura 8; y los resultados obtenidos para FE107542 se muestran en la Figura 9. Para cada grupo de tratamiento, se representó gráficamente la curva de oscilaciones glucémicas y se presenta con la concentración de glucosa en sangre dada en valores medios +/- error típico de la media (ETM). Se calculó el Área Bajo la Curva (AUC) de las oscilaciones glucémicas y se describió como AUC (% de control de vehículo).

A partir de la inspección de la Figura 7, Figura 8 y Figura 9, es evidente que mientras que a las concentraciones usadas tanto el agonista de GPR119 (un agonista de GPR119 diferente del usado en el Ejemplo 1) como el inhibidor de DPP-IV en solitario (para cada uno de tres inhibidores de DPP-IV diferentes) proporcionaban un control glucémico medible, la combinación del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV proporcionaba un nivel de control glucémico dependiente de la dosis por encima del proporcionado por el agonista de GPR119 o el inhibidor de DPP-IV en solitario.

Aunque la memoria descriptiva anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos suministrados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención incluye todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones habituales, como se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

**Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- WO 04065380 A [0008] [0044] [0045] [0169]
- WO 04076413 A [0008] [0172]
- EP 1338651 A [0008] [0214]
- WO 0031259 A [0008]
- WO 0242461 A [0026] [0031 ] [0293]
- US 2004001267 W[0169] [0169] [0171]
- US 2004005555 W [0172] [0172] [0174] [0175] [0176] [0177] [0178]
- US 2004022327 W [0179] [0181] [0182] [0183] [0184] [0185] [0186] [01871] [0188] [0189] [0190]
- WO 05007647 A [0179]
- US 2004022417 W [0191] [0191] [0193] [0194] [0195] [0196] [0197] [0198] [0199] [0200] [0201] [0202] [0203] [0204] [0205] [0206]
- WO 05007658 A [0191]
- US 577354 P [0207] [0207] [0209] [0210]
- GB 2004050046 W[0211] [0211] [0213]
- WO 2005061489 A [0211]
- WO 03026661 A [0215] [0215]
- JP 2004269468 B [0216] [0216]
- JP 2004269469 B [0217] [0217]
- US 4256108 A [0235]
- US 4166452 A [0235]
- US 4265874 A [0235]
- US 5462856 A [0287]
- US 6051386 A [0287]
- WO 60643086 A [0337]
- WO 60683172 A [0337]
- WO 60726880 A [0337]

**Bibliografía no relativa a patentes citada en la descripción**

- NAUCK *et al. Drug News Perspect*, 2003, vol. 16, 413-422 [0004]
- ZANDER *et al. Lancet*, 2002, vol. 359, 824-830 [0004]
- BOSE *et al. Diabetes*, 2005, vol. 54, 146-151 (0005)
- DURING *et al. Nat Med*, 2003, vol. 9, 1173-1179 [0005]
- GREIG *et al. Ann N Y Acad Sci*, 2004, vol. 1035, 290-315 [0005]
- NAUCK *et al. Diabetes*, 2004, vol. 53 (3), 190-196 [0006]
- MENTLEIN. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005, vol. 14, 57-64 [0007]
- KENAKIN, T. *Life Sciences*, 1988, vol. 43, 1095 [0010]
- Indirect Mechanisms' of Synaptic Transmission. Neuron To Brain. Sinauer Associates, Inc, 1992 [0011]
- Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission. From Neuron To Brain. Sinauer Associates, Inc, 1992 [0011]
- OFFERMANN'S SIMON. *J Biol Chem*, 1995, vol. 270, 15175-80 [0012]
- MILLIGAN; REES. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 1999, vol. 20, 118-24 [0012]
- OFFERMANN'S *et al. J Biol Chem*, 1995, vol. 270, 15175-15180 [0031]
- MILLIGAN *et al. Trends in Pharmaceutical Sciences*, 1999, vol. 20, 118-124 [0031]

## ES 2 327 268 T3

- **KOPELMAN**. *Nature*, 2000, vol. 404, 635-643 [0082]
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2000 [0230]
- 5 • Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, 2003 [0230]
- **POTENZA** *et al.* *Pigment Cell Research*, 1992, vol. 5, 372-378 [0284]
- **SUZUKI** *et al.* *Hum Gene Ther*, 1996, vol. 7, 1883-1893 [0310]
- 10 • **ZHU**, D.-G. *J. Org. Chem.*, 2002, vol. 67, 943-948 [0314]
- **COLLIER**, T. L. *J. Labelled Compd Radiopharm.*, 1999, vol. 42, S264-5266 [0314]
- 15 • **BAS**, M.-D. *J. Labelled Compd Radfopharm*, 2001, vol. 44, S280-S282 [0314]
- **BRUBAKER** *et al.* *Endocrinology*, 1998, vol. 139, 4108-4114 [0324] [0327].

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Método *ex vivo* de identificación de secretagogos de GLP-1 que comprende

- 5 (a) poner en contacto un compuesto de ensayo con una célula hospedadora o una membrana de una célula hospedadora que exprese un receptor acoplado a proteína G, en el que dicho receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
- 10 (i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;
- (ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;
- 15 (iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y
- (iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y
- 20 (b) determinar la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo que consiste en AMP cíclico (AMPc), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad MAP quinasa, actividad MAPK/ERK quinasa quinasa 1 (MEKK1) y Ca<sup>2+</sup>; o a través del uso de un Ensayo de melanóforos, a través del uso de un ensayo indicador, o a través de la medición de la unión de GTPS a una membrana que comprende dicho GPCR;
- 25 en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1;
- 30 (c) poner en contacto un compuesto que estimule la funcionalidad del receptor en la etapa (b) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y
- (d) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 en la célula enteroendocrina de mamífero;
- 35 en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

40 2. Método *ex vivo* de identificación de secretagogos de GLP-1 que comprende

- (a) poner en contacto un compuesto de ensayo con una célula hospedadora o una membrana de una célula hospedadora que exprese un receptor acoplado a proteína G, en el que dicho receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
- 45 (i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;
- (ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;
- 50 (iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y
- (iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y
- 55 (b) determinar la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor mediante la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo que consiste en AMP cíclico (AMPc), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad MAP quinasa, actividad MAPK/ERK quinasa quinasa 1 (MEKK1) y Ca<sup>2+</sup>; o mediante el uso de un Ensayo de melanóforos, mediante el uso de un ensayo indicador o mediante medición de la unión de GTPγS a una membrana que comprende dicho GPCR;
- 60 en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1;
- 65 (c) determinar el nivel en sangre de GLP-1 en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiéndose administrado a dicho mamífero un compuesto que estimule la funcionalidad del receptor en la etapa (b);

## ES 2 327 268 T3

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

3. Método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el mamífero es un mamífero no humano.

4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la célula hospedadora comprende un vector de expresión, comprendiendo dicho vector de expresión un polinucleótido que codifica el receptor acoplado a proteína G.

5. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha determinación es a través de la medición del nivel de AMP cíclico (AMPC).

6. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha determinación es a través del uso de un Ensayo de melanóforos, a través del uso de un ensayo indicador o a través de la medición de la unión de GTP $\gamma$ S a una membrana que comprende dicho GPCR.

7. Método de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el receptor acoplado a proteína G es recombinante.

8. Método *ex vivo* para identificar secretagogos de GLP-1 que comprende:

(a) poner en contacto un receptor acoplado a proteína G con un ligando conocido, opcionalmente marcado, para el receptor en presencia o ausencia de compuestos de ensayo, en el que dicho receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;

(ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;

(iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y

(iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y

(b) detectar el complejo entre el receptor y el ligando conocido; y

(c) determinar si se forma menos de dicho complejo en presencia del compuesto de ensayo que en ausencia del compuesto de ensayo;

en el que dicha determinación es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1;

(d) poner en contacto un compuesto en presencia del cual se forma *in vitro* menos de dicho complejo en la etapa (c) con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(e) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

9. Método *ex vivo* para identificar secretagogos de GLP-1 que comprende

(a) poner en contacto un receptor acoplado a proteína G con un ligando conocido, opcionalmente marcado, para el receptor en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo, en el que dicho receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;

(ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;

(iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y



## ES 2 327 268 T3

(iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y

(b) detectar el complejo entre el receptor y el ligando conocido; y

(c) determinar si se forma menos de dicho complejo en presencia del compuesto de ensayo que en ausencia del compuesto de ensayo;

en el que dicha determinación es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1;

(d) determinar el nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiéndose administrado a dicho mamífero un compuesto en presencia del cual se forma menos de dicho complejo en la etapa (c);

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

10. Método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho mamífero es un mamífero no humano.

11. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en el que el receptor acoplado a proteína G es recombinante.

12. Método de identificación de agonistas de GPR119 que tengan el efecto de secretagogos de GLP-1, que comprende

(a) poner en contacto un agonista de GPR119 *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(b) determinar si el agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

en el que la capacidad del agonista de GPR119 para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa de que el agonista es un secretagogo de GLP-1.

13. Método de identificación de agonistas de GPR119 que tengan el efecto de secretagogos de GLP-1, que comprende

(a) determinar el nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiéndose administrado a dicho mamífero un agonista de GPR119;

en el que la capacidad del agonista de GPR119 para aumentar el nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa de que el agonista es un secretagogo de GLP-1.

14. Método de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el agonista de GRP119 es un agonista de GRP119 humano.

15. Método de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el agonista de GRP119 es activo por vía oral.

16. Método de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el agonista de GRP119 es un agonista selectivo de GPR119.

17. Método de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el agonista de GRP119 tiene una EC50 de menos de 10  $\mu$ M.

18. Método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el dicho mamífero es un mamífero no humano.

19. Uso de un receptor acoplado a proteína G para identificar secretagogos de GLP-1 en un método *ex vivo*, que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto un compuesto de ensayo con una célula hospedadora o una membrana de una célula hospedadora que exprese dicho receptor acoplado a proteína G, en el que dicho receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;

(ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;

## ES 2 327 268 T3

- (iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y
- 5 (iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y
- (b) determinar la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo que consiste en AMP cíclico (AMPC), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad MAP quinasa, actividad MAPK/ERK quinasa quinasa 1 (MEKK1) y  $Ca^{2+}$ ; o a través del uso de un Ensayo de melanóforos, a través del uso de un ensayo indicador, o a través de la medición de la unión de  $GTP\gamma S$  a una membrana que comprende dicho GPCR;
- 10
- 15 en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.
20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el método comprende además las etapas de:
- (c) poner en contacto un compuesto que estimule *in vitro* la funcionalidad del receptor en la etapa (b) con una célula enteroendocrina de mamífero; y
- (d) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;
- 25 en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicho método comprende además la etapa de:
- (c) determinar el nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiéndose administrado a dicho mamífero un compuesto que estimula la funcionalidad del receptor en la etapa (b);
- 30 en el que la capacidad del compuesto de ensayo para aumentar el nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.
22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho mamífero es un mamífero no humano.
23. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que la célula hospedadora comprende un vector de expresión, comprendiendo dicho vector de expresión un polinucleótido que codifica el receptor acoplado a proteína G.
24. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que dicha determinación es a través de la medición de AMP cíclico (AMPC).
25. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que dicha determinación es a través del uso de un Ensayo de melanóforos, a través del uso de un ensayo indicador o a través de la medición de la unión de  $GTP\gamma S$  a una membrana que comprende dicho GPCR.
26. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que el receptor acoplado a proteína G es recombinante.
27. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que el compuesto que estimula la funcionalidad del receptor en la etapa (b) es un agonista de GPR119 del GPR119 humano.
28. Uso de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el agonista de GPR119 tiene una  $EC_{50}$  de menos de  $10\ \mu M$ .
29. Uso de un receptor acoplado a proteína G para identificar secretagogos de GLP-1 en un método *ex vivo* que comprende
- (a) poner en contacto dicho receptor acoplado a proteína G con un ligando conocido, opcionalmente marcado, para el receptor en presencia o ausencia de un compuesto de ensayo, en el que dicho receptor acoplado a proteína G comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
- 65

## ES 2 327 268 T3

- (i) los aminoácidos 1-335 de la SEC ID N°: 2;
- (ii) los aminoácidos 2-335 de la SEC ID N°: 2;
- 5 (iii) la secuencia de aminoácidos de un receptor acoplado a proteína G codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos, hibridando dicha secuencia de nucleótidos en condiciones rigurosas con la complementaria de la SEC ID N°: 1; y
- 10 (iv) un fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a proteína G de cualquiera de (i) a (iii); y
- (b) detectar el complejo entre el receptor y el ligando conocido; y
- 15 (c) determinar si se forma menos de dicho complejo en presencia del compuesto de ensayo que en ausencia del compuesto de ensayo;

en el que dicha determinación es indicativa de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

30. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el método comprende además las etapas de:

- 20 (d) poner en contacto un compuesto en presencia del cual se forma menos de dicho complejo en la etapa (c) *in vitro* con una célula enteroendocrina de mamífero; y
- 25 (e) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

31. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que dicho método comprende además las etapas de:

- 35 (d) determinar el nivel de GLP-1 en sangre en una muestra biológica obtenida de un mamífero, habiéndose administrado a dicho mamífero un compuesto en presencia del cual se forma menos de dicho complejo en la etapa (c);

en el que la capacidad del compuesto de ensayo para aumentar el nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa además de que el compuesto de ensayo es un secretagogo de GLP-1.

32. Uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que dicho mamífero es un mamífero no humano.

40 33. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en el que dicha determinación es a través de la medición del nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo que consiste en AMP cíclico (AMPC), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad MAP quinasa, actividad MAPK/ERK quinasa quinasa 1 (MEKK1) y  $Ca^{2+}$ .

45 34. Uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que se aumenta el nivel de LAMPc.

50 35. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en el que dicha determinación es a través del uso de un Ensayo de melanóforos, a través del uso de un ensayo indicador, o a través de la medición de la unión de  $GTP\gamma S$  a una membrana que comprende dicho GPCR.

36. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en el que el receptor acoplado a proteína G es recombinante.

55 37. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en el que el compuesto de ensayo es un agonista de GPR119 del GPR119 humano.

60 38. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, en el que el agonista de GPR119 tiene una  $CE_{50}$  de menos de  $10 \mu M$ .

39. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 9, en el que dicha célula hospedadora es una célula enteroendocrina de la línea celular GLUTag-Fro.

65 40. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 12, en el que dicha célula enteroendocrina era de la línea celular GLUTag-Fro.

## ES 2 327 268 T3

41. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicha célula hospedadora es una célula enteroendocrina de la línea celular GLUTag-Fro.

5 42. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 20 ó 30, en el que dicha célula enteroendocrina es de la línea celular GLUTag-Fro.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1B

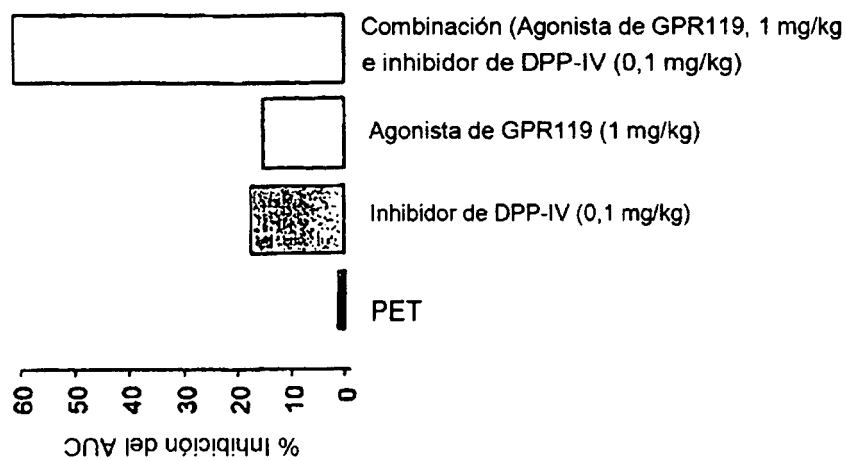


Figura 1A

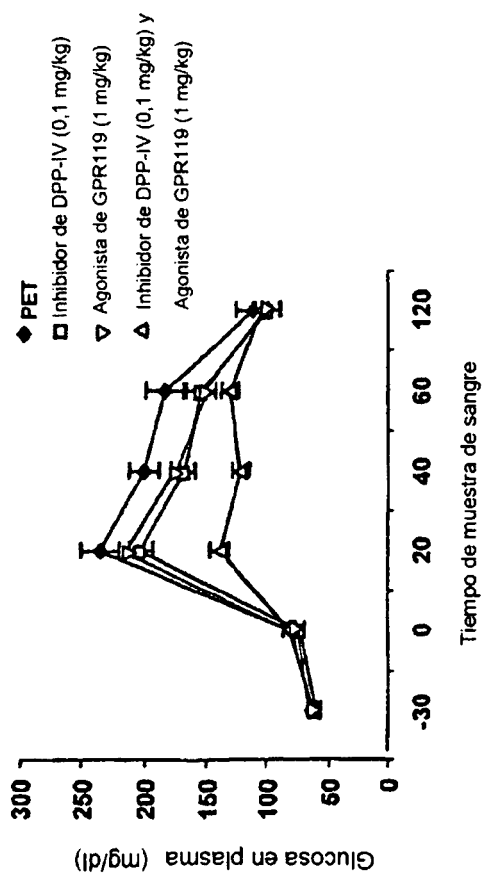


Figura 1C

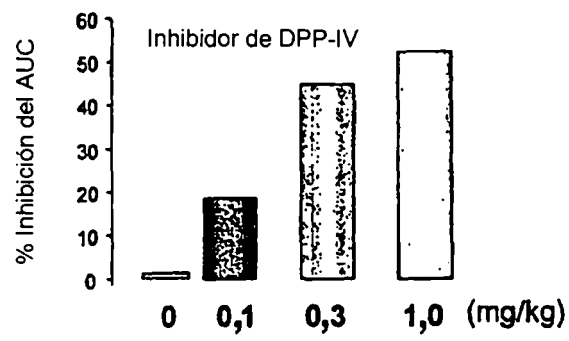


Figura 1D

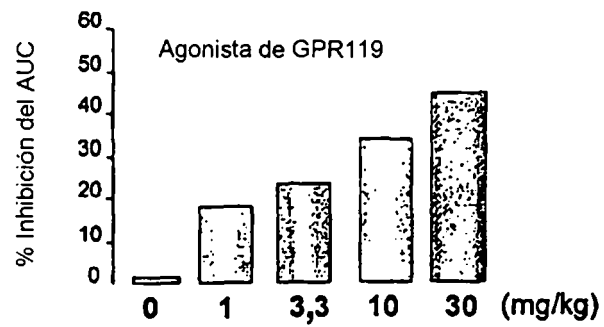


Figura 2

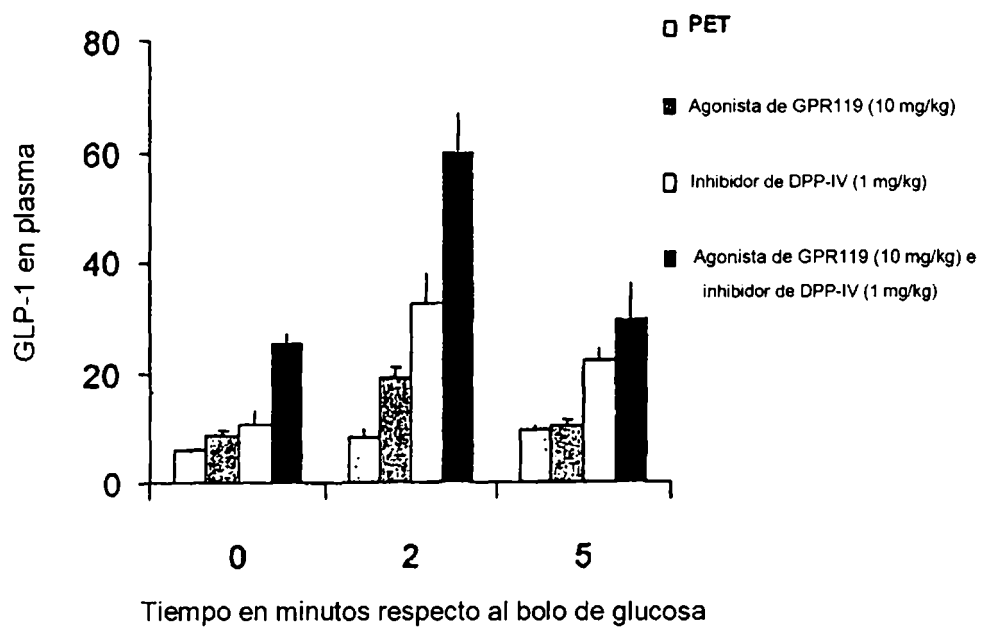


Figura 3. Expresión de GPR119 en intestino

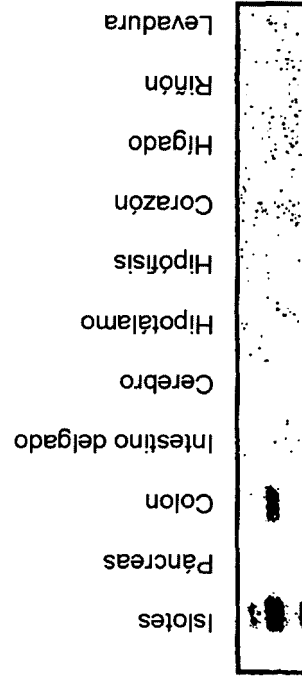




Figura 4. Expresión de GPR119 en células GLUTag

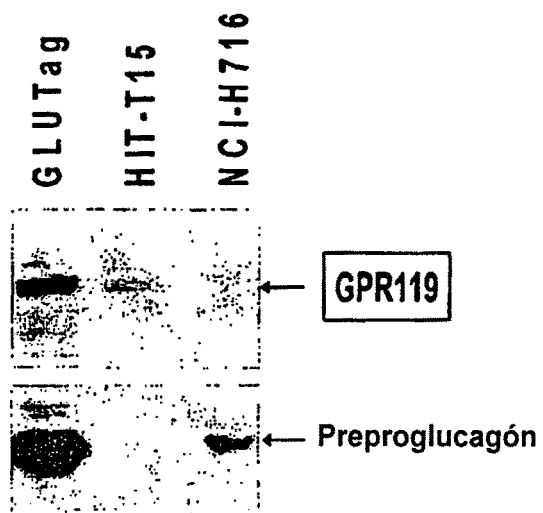


Figura 5. El agonista de GPR119 eleva el AMPc en células GLUTag

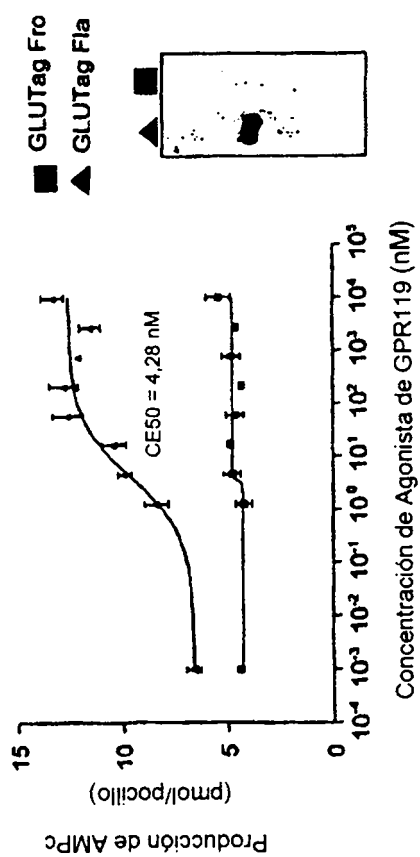
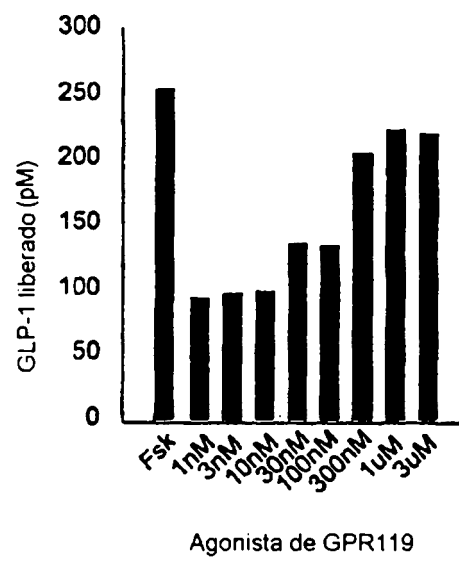
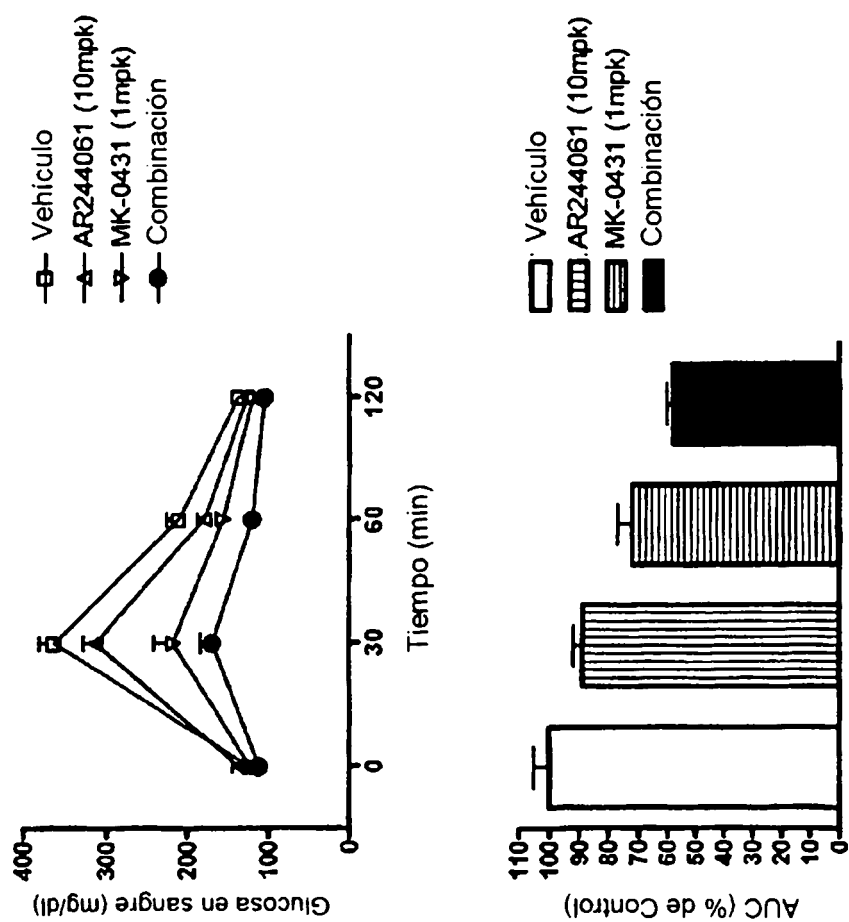


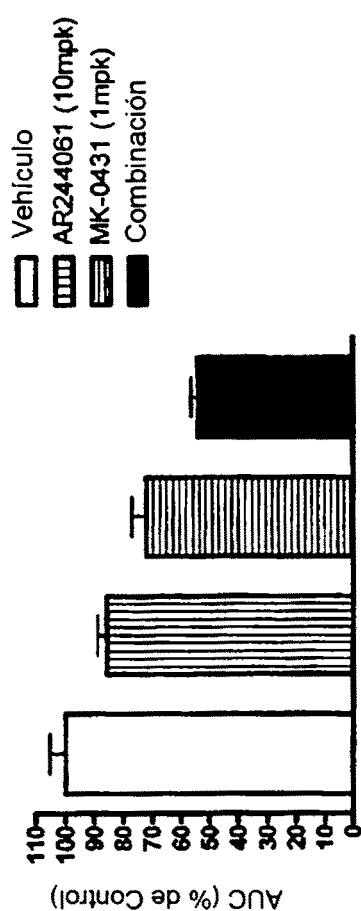
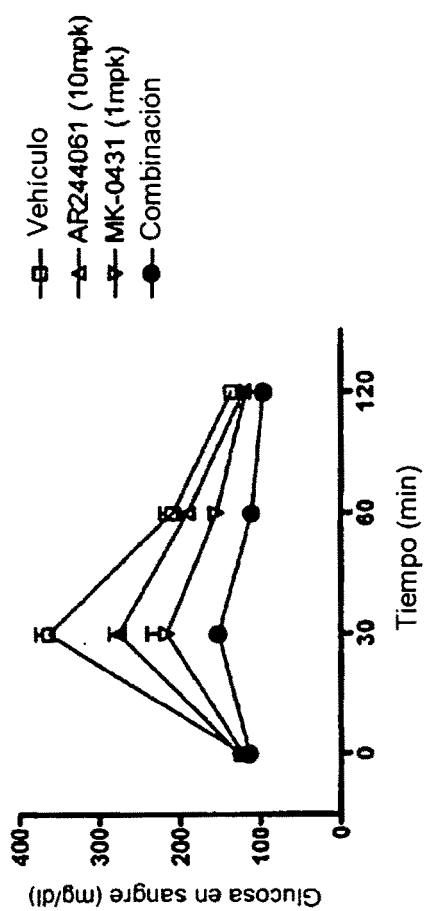
Figura 6. El agonista de GPR119 estimula la secreción de GLP-1 en células GLUTag



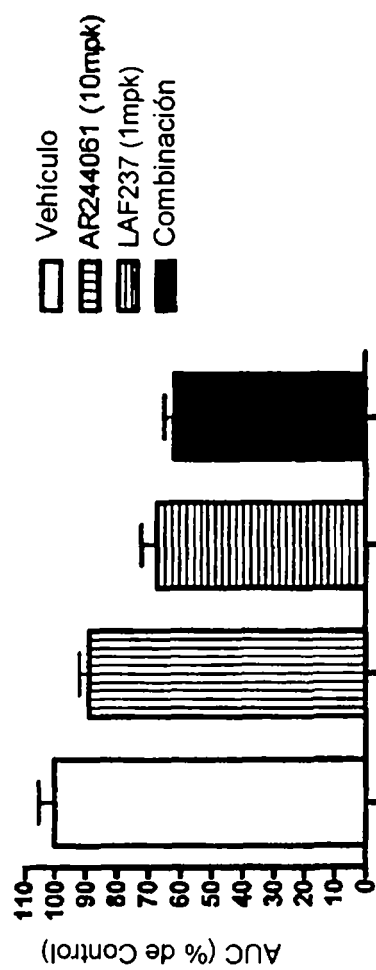
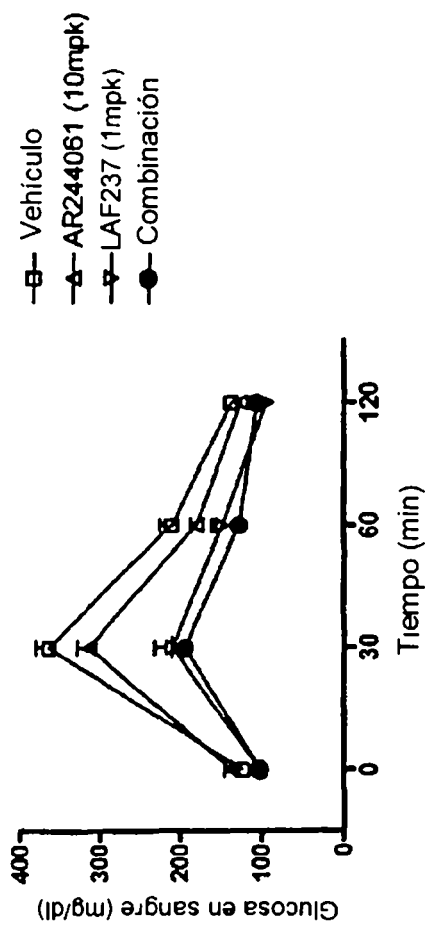
**Figura 7A.**  
**Combinación 1 de Agonista de GPR119 AR244061**  
**y MK-0431**



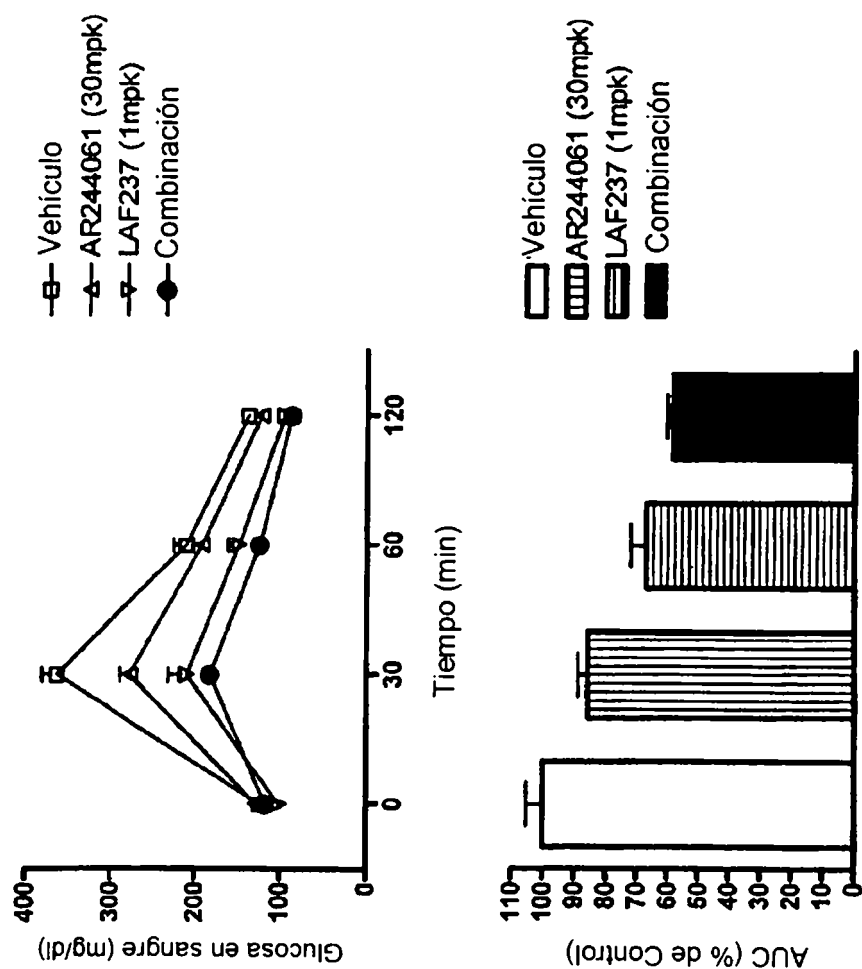
**Figura 7B.**  
**Combinación 2 de Agonista de GPR119 AR244061**  
**y MK-0431**



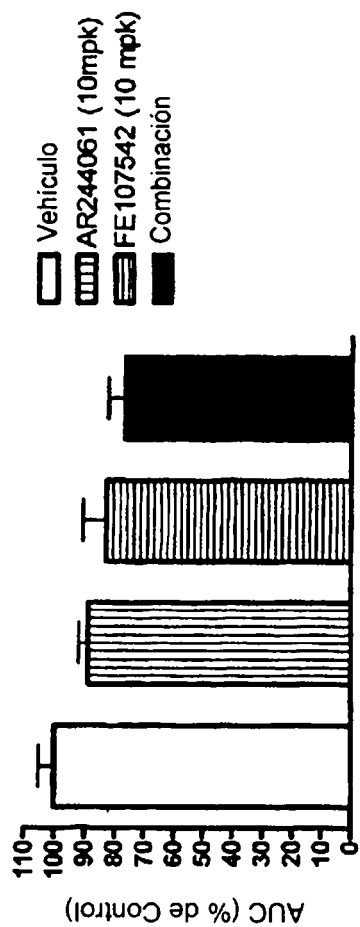
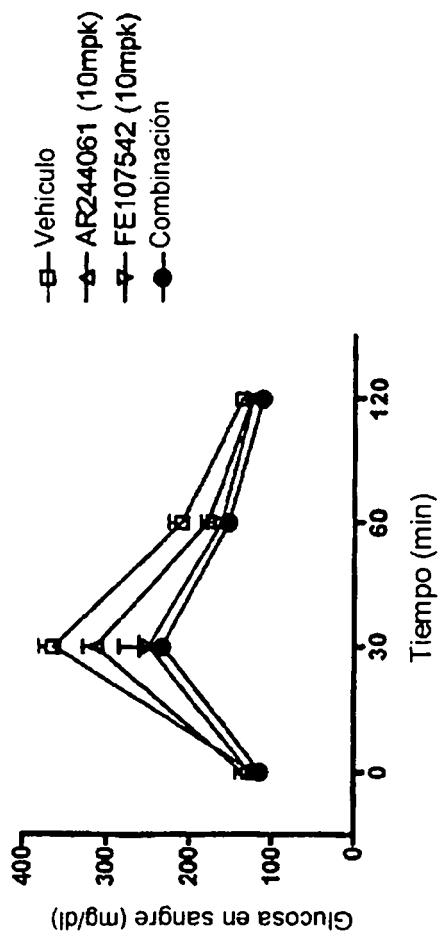
**Figura 8A.**  
**Combinación 1 de Agonista de GPR119 AR244061**  
**y LAF237**



**Figura 8B.**  
**Combinación 2 de Agonista de GPR119 AR244061**  
**y LAF237**

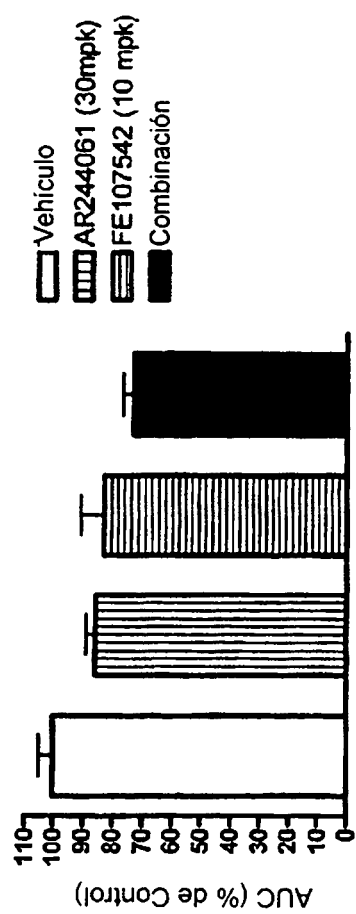
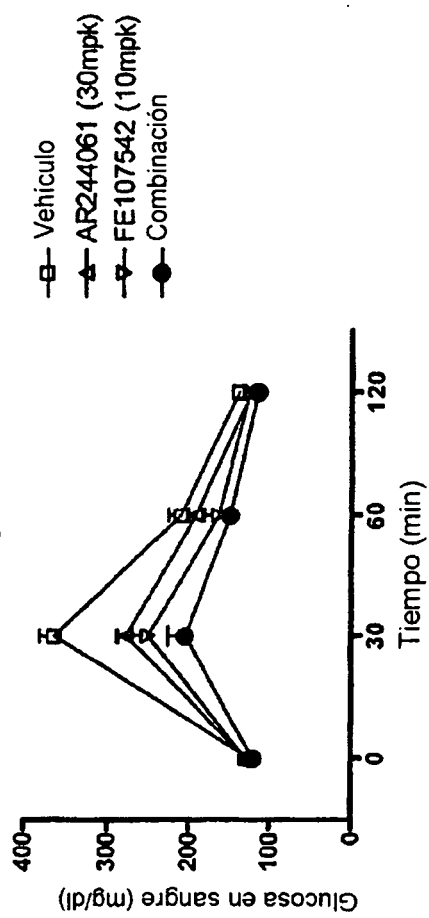


**Figura 9A.**  
**Combinación 1 de Agonista de GPR119 AR244061**  
**y FE107542**





**FIGURA 9B.**  
**Combinación 2 de Agonista de GPR119 AR244061**  
**y FE107542**



# ES 2 327 268 T3

## LISTA DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.  
5 Chu, zhi-Liang  
Leornard, James  
Al-Shamma, Hussien  
Jones, Robert M.

10 <120> TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y AFECCIONES RELACIONADAS CON LA MISMA Y PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES QUE SE MEJORAN POR AUMENTO DEL NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE

15 <130> 107.WO1

<150> 60/643.086  
<151> 10-01-2005

20 <150> 60/683.172  
<151> 19-05-2005

25 <150> 60/726.880  
<151> 14-10-2005

<160> 5

30 <170> PatentIn versión 3.2

<210> 1  
<211> 1008  
35 <212> ADN  
<213> *Homo sapien*

40 <400> 1

atggaatcat	ctttctcatt	tggagtgate	cttgctgtcc	tggcctccct	catcattgct	60
actaacacac	tagtggctgt	ggctgtgctg	ctgttgatcc	acaagaatga	tggtgtcagt	120
ctctgcttca	ccttgaatct	ggctgtggct	gacaccttga	ttggtgtggc	catctctggc	180
ctactcacag	accagctctc	cagcccttct	cggccacac	agaagaccct	gtgcagcctg	240
cggatggcat	ttgtcacttc	ctccgcagct	gcctctgtcc	tcacggtcac	gctgatcacc	300
tttgacaggt	accttgccat	caagcagccc	ttccgctact	tgaagatcat	gagtgggttc	360
gtggccgggg	cctgcattgc	cgggctgtgg	ttagtgtctt	acctcattgg	cttctcccca	420
ctcggaatcc	ccatgttcca	gcagactgcc	tacaaagggc	agtgcagctt	ctttgctgta	480
tttcaccctc	acttcgtgct	gaccctctcc	tgcggtggct	tcttcccagc	catgctcctc	540
tttgtcttct	tctactgcga	catgctcaag	attgcctcca	tgcacagcca	gcagattcga	600
aagatggaac	atgcaggagc	catggctgga	ggttatcgat	ccccacggac	tcccagcgac	660
ttcaaagctc	tccgtactgt	gtctgttctc	attgggagct	ttgctctatc	ctggaccccc	720
ttccttatca	ctggcattgt	gcaggtggcc	tgccaggagt	gtcacctcta	cctagtgtctg	780
gaacggtacc	tgtggctgct	cggcgtgggc	aactccctgc	tcaaccact	catctatgcc	840
tattggcaga	aggaggtgct	actgcagctc	taccacatgg	ccctaggagt	gaagaagggtg	900
ctcacctcat	tcctctctt	tctctcggcc	aggaattgtg	gcccagagag	gcccagggaa	960
agttcctgtc	acatcgttac	tatctccagc	tcagagtttg	atggctaa		1008

ES 2 327 268 T3

<210> 2

<211> 335

<212> PRT

5 <213> *Homo sapien*

<400> 2

10 Met Glu Ser Ser Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser  
1 5 10 15

15 Leu Ile Ile Ala Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu  
20 25 30

Ile His Lys Asn Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala  
35 40 45

20 Val Ala Asp Thr Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp  
50 55 60

25 Gln Leu Ser Ser Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu  
65 70 75 80

30 Arg Met Ala Phe Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val  
85 90 95

Met Leu Ile Thr Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg  
100 105 110

35 Tyr Leu Lys Ile Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly  
115 120 125

40 Leu Trp Leu Val Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro  
130 135 140

45 Met Phe Gln Gln Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val  
145 150 155 160

Phe His Pro His Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro  
165 170 175

50 Ala Met Leu Leu Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala  
180 185 190

55 Ser Met His Ser Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met  
195 200 205

60

65

ES 2 327 268 T3

Ala Gly Gly Tyr Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu  
 210 215 220  
 5 Arg Thr Val Ser Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro  
 225 230 235  
 10 Phe Leu Ile Thr Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu  
 245 250 255  
 15 Tyr Leu Val Leu Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser  
 260 265 270  
 20 Leu Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu  
 275 280 285  
 25 Gln Leu Tyr His Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe  
 290 295 300  
 30 Leu Leu Phe Leu Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu  
 305 310 315 320  
 Ser Ser Cys His Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly  
 325 330 335

<210> 3  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 35 <213> Artificial  
 <220>  
 40 <223> Cebador  
 <400> 3

gtcctgccac ttcgagacat gg

32

<210> 4  
 <211> 23  
 50 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 55 <223> Cebador  
 <400> 4

gaaacttctc tgccttacc gtc

23

<210> 5  
 <211> 225  
 65 <212> ADN  
 <213> Artificial

# ES 2 327 268 T3

<220>

<223> Sonda

5 <400> 5

	<b>ctggcctgcc agtaatggcc agaacgggtc tgtgactctg agcctatagc acatctaate</b>	<b>60</b>
10	<b>ctgtcccatg agaatctgag ctcgccatcc agcatgcctt tgtaagtgga agtgctgcta</b>	<b>120</b>
	<b>cctcaccatg gagtcatcct tctcatttgg agtgatcctt gctgtcctaa ccatcctcat</b>	<b>180</b>
	<b>cattgctgtt aatgcaactgg tagttgtggc tatgctgcta tcaatctaca agaatgatgg</b>	<b>240</b>
15	<b>tgttggcctt tgctt</b>	<b>255</b>

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65