

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 015**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08700184 .8**
96 Fecha de presentación: **04.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2114931**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **AGONISTAS DE GPCR DE TIPO PIPERIDINA.**

30 Prioridad:
04.01.2007 GB 0700124
08.05.2007 GB 0708740
10.10.2007 GB 0719762

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
PROSIDION LTD
WINDRUSH COURT WATLINGTON ROAD
OXFORD, OX4 6LT, GB

72 Inventor/es:
BERTRAM, Lisa, Sarah;
FYFE, Matthew, Colin, Thor;
JEEVARATNAM, Revathy, Perpetua;
KEILY, John y
SWAIN, Simon, Andrew

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 376 015 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

Agonistas de GPCR de tipo piperidina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a agonistas del receptor acoplado a proteína G (GPCR – siglas en inglés). En particular, la presente invención se dirige a agonistas de GPCR que son útiles para el tratamiento de la obesidad, p. ej. como reguladores de la saciedad, el síndrome metabólico y para el tratamiento de la diabetes.

10 La obesidad se caracteriza por una masa de tejido adiposo excesiva con respecto al tamaño del cuerpo. Clínicamente, la masa grasa del cuerpo se estima por el índice de masa corporal (BMI – siglas en inglés; peso (kg)/altura(m)²) o la circunferencia de la cintura. Se consideran individuos obesos cuando el BMI es mayor que 30 y existen consecuencias médicas establecidas de tener sobrepeso. Durante algún tiempo, ha sido una opinión médica
15 aceptada el que un peso corporal incrementado, especialmente como resultado de grasa del cuerpo abdominal, está asociado con un riesgo incrementado de diabetes, hipertensión, enfermedades del corazón y otras numerosas complicaciones de la salud tales como artritis, apoplejía, enfermedad de la vesícula biliar, problemas musculares y respiratorios, dolor de espalda e incluso determinados cánceres.

20 Estrategias farmacológicas para el tratamiento de la obesidad se han preocupado principalmente con la reducción de la masa de grasa, alterando el equilibrio entre consumo y gasto de energía. Muchos estudios han establecido claramente el vínculo entre la adiposidad y la circuitaría del cerebro implicadas en la regulación de la homeostasis de energía. Evidencias directa e indirecta sugieren que vías serotoninérgicas, dopaminérgicas, adrenérgicas, colinérgicas, endocannabinoides, opioides e histaminérgicas, además de muchas vías de neuropéptidos (p. ej. neuropéptido Y y melanocortinas) están implicadas en el control central del consumo y gasto de energía. Los centros del hipotálamo son también capaces de percibir hormonas periféricas implicadas en el mantenimiento del peso corporal y el grado de adiposidad tal como insulina y leptina, y péptidos derivados del tejido graso.

30 Fármacos dirigidos a la patofisiología asociada con diabetes de tipo I dependiente de insulina y diabetes de tipo II no dependiente de insulina tienen muchos efectos secundarios potenciales y no abordan adecuadamente la dislipidemia e hiperglucemia en una elevada proporción de pacientes. A menudo, el tratamiento está enfocado a necesidades individuales de los pacientes utilizando dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos e insulina, pero existe una continua necesidad de nuevos agentes antidiabéticos, particularmente aquellos que puedan ser mejor tolerados con menos efectos adversos.

35 De manera similar, el síndrome metabólico (síndrome X) coloca a las personas en un alto riesgo de enfermedad arterial coronaria, y se caracteriza por un conjunto de factores de riesgo que incluyen la obesidad central (tejido graso excesivo en la región abdominal), intolerancia a la glucosa, triglicéridos altos y bajo colesterol HDL y una elevada presión arterial. La isquemia del miocardio y la enfermedad microvascular es una morbilidad establecida, asociada con el síndrome metabólico no tratado o deficientemente controlado.
40

Existe una necesidad continua de nuevos agentes anti-obesidad y antidiabéticos, particularmente aquellos que sean bien tolerados con pocos efectos adversos.

45 GPR119 (al que se alude previamente como GPR116) es un GPCR identificado como SNORF25 en el documento WO 00/50562 que describe tanto receptores humanos como de rata. El documento US 6.468.756 describe también el receptor de ratón (números de acceso: AAN95194 (humano), AAN95195 (rata) y ANN95196 (ratón)).

50 En seres humanos, GRP119 es expresado en el páncreas, intestino delgado, colon y tejido adiposo. El perfil de expresión del receptor GPR119 humano indica su potencial utilidad como un objetivo para el tratamiento de la obesidad y diabetes.

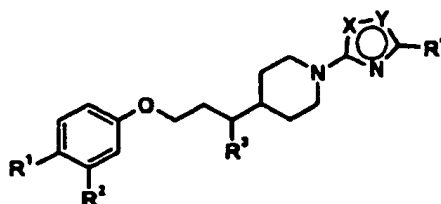
Las solicitudes de patente internacional WO 2005/061489, WO 2006/070208, WO 2006/067531 y WO 2006/067532 describen derivados heterocíclicos en calidad de agonistas del receptor GPR119. Las solicitudes de patente internacional WO 2007/003960, WO 2007/003961, WO 2007/003962 y WO 2007/003964 (publicadas después de la
55 fecha prioritaria de la presente solicitud) describen agonistas del receptor GPR119 adicionales.

La presente invención se refiere a agonistas de GPR119 que son útiles para el tratamiento de la obesidad, p. ej. como reguladores periféricos de la saciedad, síndrome metabólico y para el tratamiento de la diabetes.

60

SUMARIO DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula (I):

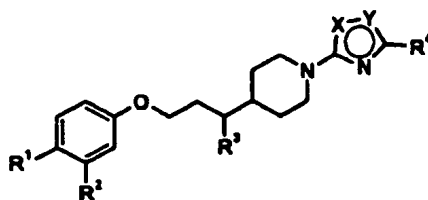


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son agonistas de GPR119 y son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad y diabetes.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde uno de X e Y es O y el otro es N;

R¹ es -CONHR⁵;

R² es hidrógeno, halo o metilo;

R³ es hidrógeno o metilo;

R⁴ es alquilo C₂₋₅; y

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₂₋₃ sustituido con hidroxilo.

En una realización de la invención, X es O, y en otra Y es O.

X es preferiblemente O.

Y es preferiblemente N.

R² es preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo, cada uno de los cuales representa una realización separada de la invención

R² es más preferiblemente metilo o flúor, especialmente metilo.

En una realización de la invención, R³ es hidrógeno, y en otra R³ es metilo. R³ es preferiblemente hidrógeno. Cuando R³ es metilo, el estereocentro creado tiene preferiblemente la configuración (R).

R⁴ es preferiblemente alquilo C₃₋₄, particularmente *n*-propilo, isopropilo o *tert*-butilo, más preferiblemente alquilo C₃, particularmente isopropilo.

Cuando R⁵ es alquilo C₂₋₃ sustituido con hidroxilo, puede estar sustituido con uno o más, p. ej. 1 ó 2, preferiblemente 1 grupo hidroxilo.

R⁵ es preferiblemente alquilo C₁₋₃ o alquilo C₂₋₃ sustituido con hidroxilo, más preferiblemente, alquilo C₂₋₃ sustituido con hidroxilo, p. ej. 2-hidroxietilo, 2-hidroxio-1-metiletilo, 2,3-dihidroxipropilo o 2-hidroxio-1-hidroximetiletilo, preferiblemente 2-hidroxio-1-hidroximetilo o 2-hidroxio-1-metiletilo, incluso más preferiblemente 2-hidroxio-1-metiletilo, especialmente (*R*)-2-hidroxio-1-metiletilo.

Mientras que los grupos preferidos para cada una de las variables han sido generalmente listados anteriormente por separado para cada una de las variables, compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias o cada una de las variables en la fórmula (I) se selecciona de los grupos preferidos, más preferidos o particularmente listados para cada una de las variables. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las

combinaciones de grupos preferidos, más preferidos y particularmente listados.

Compuestos específicos de la invención que se pueden mencionar son los incluidos en los ejemplos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, a menos que se establezca de otro modo, "alquilo" significa cadenas de carbonos que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo y pentilo.

10 El término "halo" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor o cloro, especialmente flúor.

Compuestos descritos en esta memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden, así, dar lugar a diastereoisómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos los diastereoisómeros posibles de este tipo así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos esencialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La fórmula (I) anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en determinadas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procesos de síntesis utilizados para preparar compuestos de este tipo, o al utilizar procesos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de dichos procesos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

20 Cuando el compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo existen en forma de solvatos o formas polimórficas, la presente invención incluye cualesquiera solvatos y formas polimórficas posibles. Un tipo de un disolvente que forma el solvato no está particularmente limitado, en tanto que el disolvente sea farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se pueden utilizar agua, etanol, propanol, acetona o similares.

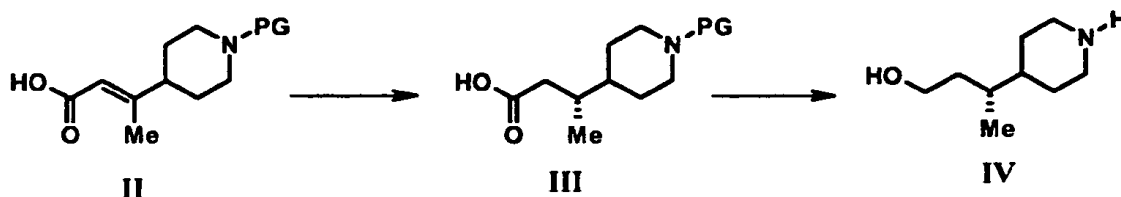
La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases incluyen las derivadas de bases tales como, por ejemplo, sales de potasio y sodio, y similares. Sales derivadas de ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, metanosulfónico, sulfúrico, p-toluenosulfónico, y similares.

30 Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados para el uso farmacéutico, se proporcionan preferiblemente en una forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura, en especial al menos 98% pura (los % son en peso para una base en peso).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar tal como se describe más abajo. PG representa un grupo protector. G es un oxadiazol sustituido según se define anteriormente, y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son también como se definen anteriormente.

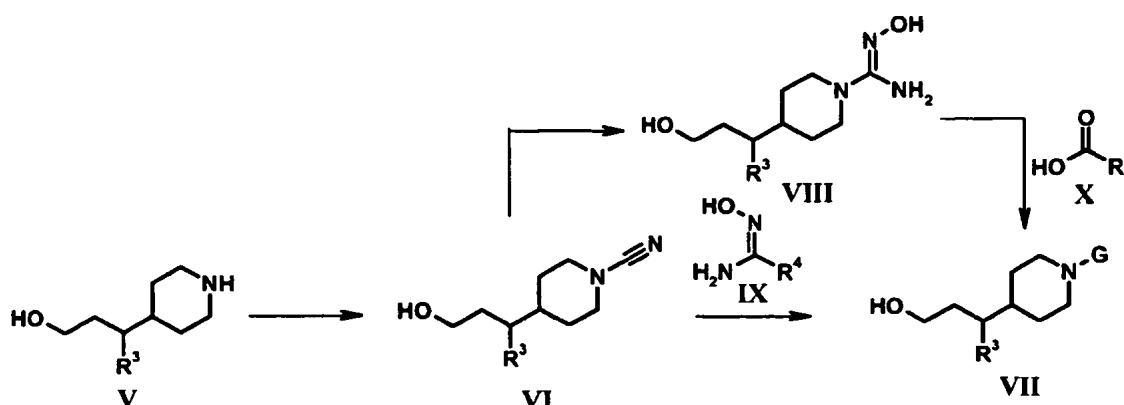
40 Compuestos de fórmula (II), en que PG es un grupo protector adecuado, se pueden fácilmente preparar a partir de compuestos conocidos (Esquema 1). Por ejemplo, el éster etílico del compuesto (II), en que PG es Boc, ha sido previamente reseñado (patente de EE.UU. 6.518.423). La hidrogenación bajo condiciones convencionales proporcionará el compuesto racémico de fórmula (III). La reducción quiral del alqueno bajo condiciones adecuadas tales como una hidrogenación en presencia de un catalizador quiral proporciona compuestos de fórmula (III) en un elevado exceso enantiomérico. Un ejemplo de un catalizador adecuado es $[Rh(\text{norbornadieno})_2]BF_4$ y (S)-1-[(R)-2-(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenil]-etilbis(2-metilfenil)fosfina. Compuestos de fórmula (IV) pueden entonces obtenerse mediante reducción de los ácidos carboxílicos de fórmula (III) bajo condiciones convencionales, por ejemplo borano en un disolvente adecuado tal como THF. La separación del grupo protector se consigue luego bajo condiciones bien conocidas para los expertos en la técnica.

Esquema 1



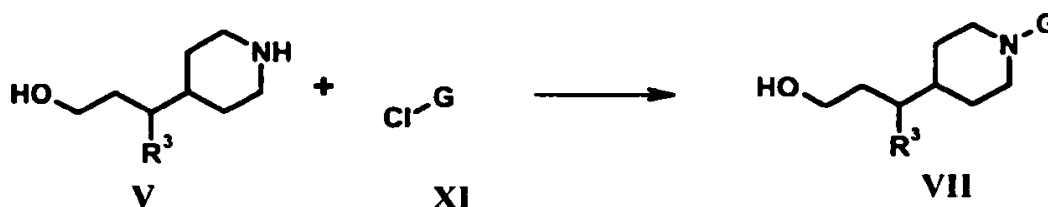
El compuesto de fórmula (V), en que $R^3 = H$, es un compuesto conocido (Esquema 2, Siegel M. G. et al. Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639). Compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, el tratamiento de compuestos de fórmula (V) con bromuro de cianógeno, seguido de condensación de la cianamida (VI) resultante con un compuesto de fórmula (IX) bajo condiciones convencionales, proporciona compuestos de fórmula (VII) en que X es O. Compuestos de fórmula (IX) están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos utilizando técnicas bien conocidas. Alternativamente, la síntesis del oxadiazol regioisomérico, en que Y es O, se puede conseguir calentando compuestos de fórmula (VI) con hidroxilamina para dar N-hidroxiguanidinas de fórmula (VIII) que se pueden condensar con un ácido carboxílico de fórmula (X) bajo condiciones adecuadas. Ácidos de fórmula (X) están comercialmente disponibles.

Esquema 2



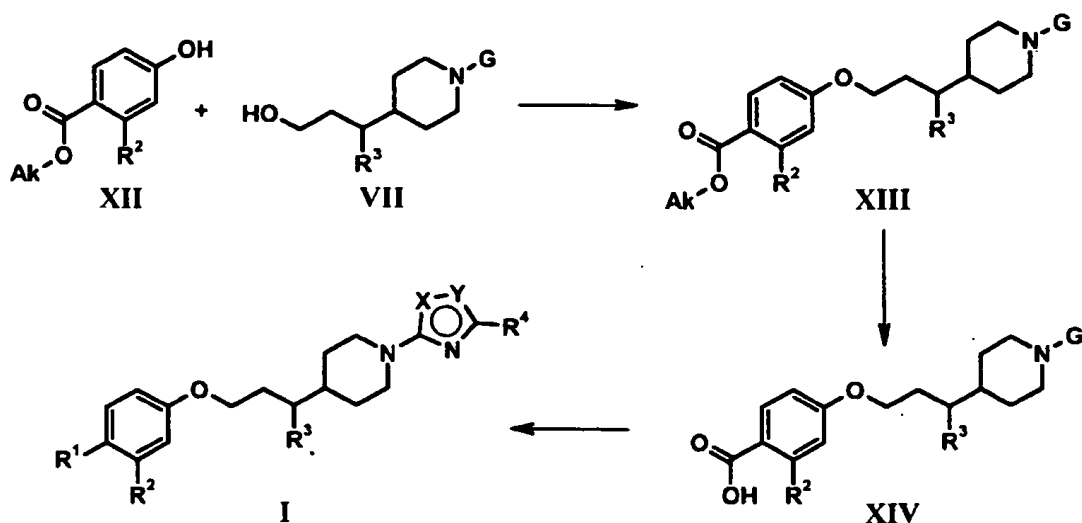
Compuestos de la fórmula (VII) también se pueden preparar mediante condensación de amina (V) con un cloruro de ozadiazol de fórmula (XI) tal como se ilustra en el Esquema 3 (Buscemi, S. et al. JCS Perkin 1: Org and Bioorg. Chem. 1988, 1313 y Adembri, G, et al. JSC Perkin I: Org. and Bioorg. Chem. 1981, 1703).

Esquema 3



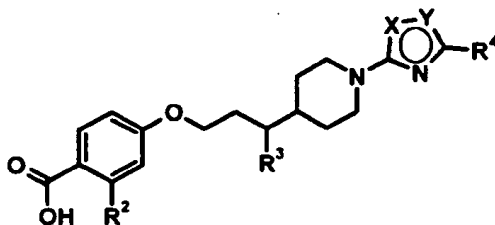
Compuestos de fórmula (I) se pueden producir según se esboza en el Esquema 4. Compuestos de fórmula (XII) se forman a partir de los ácidos benzoicos comercialmente disponibles bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, tratar el correspondiente ácido benzoico con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno y metanol, a aproximadamente la temperatura ambiente, proporciona los ésteres de fórmula (XII). Combinar compuestos de fórmula (XII) y fórmula (VII) utilizando condiciones de Mitsunobu, por ejemplo en un disolvente adecuado tal como THF, entre 0°C y la temperatura ambiente, seguido de la adición de trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato proporciona compuestos de fórmula (XIII). La hidrólisis del éster de fórmula (XIII) bajo condiciones convencionales, por ejemplo utilizado hidróxido de litio acuoso a aproximadamente la temperatura ambiente, proporciona ácidos carboxílicos de fórmula (XIV). La formación del enlace amida bajo condiciones convencionales, bien conocidas por los expertos en la técnica, proporciona los compuestos de fórmula (I) deseados.

Esquema 4



5 Otros compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos análogos a los descritos anteriormente o por métodos conocidos per se. En los ejemplos se encuentran detalles adicionales para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se define antes, que comprende acoplar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

15 con una amina de fórmula $R^5\text{NH}_2$, en donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X e Y son como se definen para la fórmula (I).

En este aspecto de la invención, se entiende que el procedimiento puede emplear un derivado activado del compuesto de fórmula (XIV), p. ej. un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido, un anhídrido mixto o un éster activado.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de modo individual o como bancos de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos y, más preferiblemente, 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Los bancos de compuestos se pueden preparar mediante una estrategia combinatoria de "corte y mezcla" o mediante múltiples síntesis paralelas utilizando la química en disolución o en fase sólida, utilizando procesos conocidos por los expertos en la técnica.

25 Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I) se pueden proteger grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, p. ej. grupos hidroxilo, carboxilo y amino. Los grupos protectores se pueden separar en cualquier fase en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) o pueden estar presentes en el compuesto final de la fórmula (I). Un comentario exhaustivo de los modos en los que se pueden proteger diversos grupos funcionales lábiles y métodos para escindir a los derivados protegidos resultantes se dan, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Chemistry, T. W. Greene y P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, Nueva York, 2ª edición.

30

Cualesquiera nuevos compuestos intermedios tales como los definidos anteriormente pueden ser de utilidad en la síntesis de compuestos de fórmula (I) y, por lo tanto, se incluyen también dentro del alcance de la invención, por ejemplo compuestos de las fórmulas (XIII) y (XIV) o una sal o derivado protegido de los mismos.

5 Tal como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles como agonistas de GPR119, p. ej. para el tratamiento y/o profilaxis de la obesidad y la diabetes. Para un uso de este tipo, los compuestos de fórmula (I) se administraron generalmente en forma de una composición farmacéutica.

10 La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un producto farmacéutico.

La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

15 Preferiblemente, la composición está constituida por un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Además de ello, la invención proporciona también una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades al modular el GPR119, dando como resultado un tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad, p. ej. regulando la saciedad, o para el tratamiento de la diabetes, que comprende un soporte farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, opcionalmente, otros ingredientes o adyuvantes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración por vía oral, rectal, tópica y parenteral (incluida subcutánea, intramuscular o intravenosa), a pesar de que la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedante particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se esté administrando el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en
30 forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualesquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

35 En la práctica, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un soporte farmacéutico de acuerdo con técnicas de mezcla farmacéuticas convencionales. El soporte puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparado deseado para la administración, p. ej. oral o parenteral (incluida intravenosa).

40 Así, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de unidades discretas, adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una disolución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes recogidas anteriormente, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede administrar por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones
45 se pueden preparar por cualesquiera de los métodos de farmacia. En general, métodos de este tipo incluyen una etapa de asociar el ingrediente activo con el soporte que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan al mezclar uniforme e íntimamente el ingrediente activo con soportes líquidos o soportes sólidos finamente divididos o ambos. El producto se puede luego configurar convenientemente a la presentación deseada.

50 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

55 El soporte farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Ejemplos de soportes sólidos incluyen lactosa, caolín, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de soportes líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Ejemplos de soportes gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

60 En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral se puede emplear cualesquiera medios farmacéuticos convenientes. Por ejemplo, se pueden utilizar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saboreantes,

conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparados líquidos orales tales como suspensiones, elixires y disoluciones; mientras que soportes tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares se pueden utilizar para formar preparados sólidos orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación orales preferidas por las cuales se emplean soportes farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Un comprimido que contiene la composición de esta invención se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en una forma libremente fluente tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada uno de los comprimidos contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo, y cada sello o cápsula contiene preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

Por ejemplo, una formulación prevista para la administración por vía oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de agente activo, mezclado con una cantidad apropiada y conveniente de material de soporte que puede variar desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Formas de dosificación unitarias contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 2 g del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención, adecuadas para la administración por vía parenteral, se pueden preparar en forma de disoluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede estar incluido un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Además, puede estar incluido un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención, adecuadas para uso inyectable, incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles. Además de ello, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles de este tipo. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para una fácil capacidad de inyección. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; así, preferiblemente, deben preservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El soporte puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej. glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de los mismos.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para el uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema ungüento, loción, polvo espolvoreable o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso en dispositivos transdermales. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a través de métodos de procesamiento convencionales. Como un ejemplo, una crema o ungüento se prepara mezclando material hidrófilo y agua, junto con aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.

Composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal, en donde el soporte es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Soportes adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente utilizados en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente mezclando primero la composición con el o los soportes reblandecidos o fundidos, seguido de enfriamiento rápido y conformación en moldes.

Además de los ingredientes de soporte antes mencionados, las formulaciones farmacéuticas arriba descritas pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de soporte adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes saboreantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes) y similares. Además de ello, pueden estar incluidos otros adyuvantes para hacer a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido. Composiciones que contienen el compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden preparar en forma de polvo o de concentrado líquido.

Generalmente, niveles de dosificación del orden de 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones arriba indicadas o, alternativamente, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente y día. Por ejemplo, la obesidad se puede tratar eficazmente mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal al día o, alternativamente, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente y día.

Ha de entenderse, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que esté siendo sometida a terapia.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que juega un papel GPR119. Enfermedades o afecciones en las que GPR119 juega un papel incluyen la obesidad y diabetes.

En el contexto de la presente solicitud, el uso de compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de la obesidad pretende abarcar enfermedades o afecciones tales como obesidad y otros trastornos alimentarios asociados con una ingesta excesiva de alimentos, p. ej. mediante reducción del apetito y del peso corporal, mantenimiento de la reducción del peso y prevención de la recuperación y diabetes (incluidas diabetes tipo 1 y tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, complicaciones cardiovasculares y dislipidemia). Y el tratamiento de una sensibilidad anormal a grasas ingeridas, conducen a dispepsia funcional. Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL e hipertensión.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en el tratamiento de afecciones caracterizadas por una baja masa ósea tales como osteopenia, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad periodontal, pérdida de hueso alveolar, pérdida de hueso por osteotomía, pérdida de hueso idiopática juvenil, enfermedad de Paget, pérdida de hueso debido a cáncer metastásico, lesiones osteolíticas, curvatura de la columna vertebral y pérdida de estatura.

La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la regulación de la saciedad, el tratamiento de la obesidad, el tratamiento de diabetes, incluida diabetes tipo 1 y tipo 2, particularmente diabetes tipo 2, y para el tratamiento de síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL o hipertensión.

La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una afección según se define arriba.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección según se define arriba.

En las realizaciones de la invención, el término "tratamiento" incluye tratamiento tanto terapéutico como profiláctico.

Los compuestos de fórmula (I) pueden exhibir ventajosas propiedades en comparación con agonistas de GPR119 conocidos, por ejemplo los compuestos pueden exhibir una potencia o estabilidad mejoradas, o una solubilidad mejorada, mejorando así las propiedades de absorción y biodisponibilidad, u otras propiedades ventajosas para compuestos a utilizar como productos farmacéuticos.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos. Los otros compuestos terapéuticamente activos pueden ser para uso en el tratamiento de la misma enfermedad o afección que los compuestos de fórmula (I), o una enfermedad o afección diferente. Los compuestos terapéuticamente activos se pueden administrar de forma simultánea, secuencialmente o por separado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar con otros compuestos activos para uso en el tratamiento de la obesidad y/o diabetes, por ejemplo insulina y análogos de insulina, inhibidores de lipasa gástrica, inhibidores de lipasa pancreática, sulfonilureas y análogos, biguanidas, agonistas α_2 , glitazonas, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- α/γ mixtos, agonistas de RXR, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, agonistas de GLP-1, p. ej. análogos y miméticos de GLP-1, agonistas β ,

- inhibidores de fosfodiesterasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de glucógeno fosforilasa, agentes antiobesidad, p. ej. inhibidores de lipasa pancreática, antagonistas de MCH-1 y antagonistas de CB-1 (o agonistas inversos), antagonistas de anilina, inhibidores de lipoxigenasa, análogos de somostatina, activadores de glucocinasa, antagonistas de glucagón, agonistas de la señalización de insulina, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de la gluconeogénesis, agentes antilipolíticos, inhibidores de GSK, agonistas del receptor de galanina, agentes anoréxicos, agonistas del receptor CCK, leptina, fármacos anti-obesidad serotoninérgicos/dopaminérgicos, inhibidores de la reabsorción, p. ej. sibutramina, antagonistas de CRF, proteínas de unión de CRF, compuestos tiromiméticos, inhibidores de aldosa reductasa, antagonistas del receptor de glucocorticoides, inhibidores de NHE-1 o inhibidores de sorbitol deshidrogenasa.
- La terapia de combinación que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente anti-obesidad representa un aspecto adicional de la invención.
- La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de la obesidad en un mamífero tal como un ser humano, uso que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente anti-obesidad a un mamífero que lo necesita.
- La invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente antiobesidad para uso en el tratamiento de la obesidad.
- La invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en combinación con otro agente anti-obesidad, para el tratamiento de la obesidad.
- El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el o los otros agentes anti-obesidad se pueden co-administrar o administrar secuencialmente o por separado.
- La co-administración incluye la administración de una formulación que incluye tanto el compuesto de fórmula (I) como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el o los otros agentes anti-obesidad, o la administración simultánea o separada de diferentes formulaciones de cada uno de los agentes. En los casos en los que los perfiles farmacológicos del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el o los otros agentes anti-obesidad lo permitan, se puede preferir la co-administración de los dos agentes.
- La invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente anti-obesidad en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
- La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente anti-obesidad y un soporte farmacéuticamente aceptable. La invención comprende también el uso de composiciones de este tipo en los métodos arriba descritos.
- Agonistas de GPR 119 son de particular uso en combinación con agentes anti-obesidad de acción central.
- El otro agente anti-obesidad para uso en las terapias de combinación de acuerdo con este aspecto de la invención es preferiblemente un modulador CB-1, p. ej. un antagonista o agonista inverso de CB-1. Ejemplos de moduladores de CB-1 incluyen SR141716 (rimonabant) y SLV-319 ((4S)-(-)-3-(4-clorofenil)-N-metil-N-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida); así como los compuestos descritos en los documentos EP576357, EP656354, WO 03/018060, WO 03/020217, WO 03/020314, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027076, WO 03/040105, WO 03/051850, WO/03051851, WO 03/053431, WO 03/063781, WO 03/075660, WO 03/077847, WO 03/078413, WO 03/082190, WO 03/082191, WO 03/082833, WO 03/084930, WO 03/084943, WO 03/086288, WO 03/087037, WO 03/088968, WO 04/012671, WO 04/013120, WO 04/026301, WO 04/029204, WO 04/034968, WO 04/035566, WO 04/037823, WO 04/052864, WO 04/58145, WO 04/058255, WO 04/060870, WO 04/060888, WO 04/069837, WO 04/069837, WO 04/072076, WO 04/072077, WO 04/078261 y WO 04/0108728, y las referencias descritas en los mismos.
- Otras enfermedades o afecciones en las que se ha sugerido que GPR119 juega un papel incluyen las descritas en los documentos WO 00/50562 y US 6.468.756, por ejemplo trastornos cardiovasculares, hipertensión, trastornos respiratorios, anomalías en la gestación, trastornos gastrointestinales, trastornos inmunológicos, trastornos músculo-esqueléticos, depresión, fobias, ansiedad, trastornos del humor y enfermedad de Alzheimer.

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos que son para fines ilustrativos del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

5

Materiales y métodos

La cromatografía en columna se llevó a cabo en SiO₂ (malla 40-63), a menos que se especifique de otro modo. Los datos de LCMS se obtuvieron como sigue: columna Atlantis 3 μ C₁₈ (3,0 x 20,0 mm, caudal = 0,85 mL/min) eluyendo con una disolución de H₂O-CH₃CN que contiene HCO₂H al 0,1% a lo largo de 6 min con detección UV a 220 nm. Información del gradiente: 0,0-0,3 min: 100% H₂O; 0,3-4,25 min; pendiente de hasta 10% de H₂O-90% de CH₃CN; 4,25-4,4 min: pendiente de hasta 100% de CH₃CN; 4,4-4,9 min: mantener en 100% de CH₃CN; 4,9-6,0 min: volver a 100% de H₂O. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando una fuente de ionización por electroproyección en los modos de iones positivo (ES⁺) o negativo (ES⁻).

15

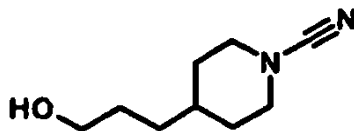
Abreviaturas y acrónimos: Ac: acetilo, *n*-Bu: *n*-butilo; *t*-Bu: *terc*-butilo; DIAD: diisopropil-azodicarboxilato; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; DMF: dimetilformamida; EDCI: hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Et: etilo; h: hora(s); HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; IH: isohexano; iPr: isopropilo; Me: metilo; Ph: fenilo; RP-HPLC: cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa; RT: tiempo de retención; THF: tetrahidrofurano.

20

La síntesis de los siguientes compuestos ha sido descrita en otros documentos: 3-*terc*-butil-5-cloro-[1,2,4]oxadiazol: documento WO 95/05368; 4-((*E*)-2-etoxicarbonil-1-metil-vinil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: patente de EE.UU. 6.518.423; N-hidroxiisobutiramidina: J. Org. Chem. 2003, 68, 7316-7321; 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo: J. Comb. Chem. 2002, 3, 177-180; 3-piperidin-4-il-propan-1-ol y 4-(3-hidroxiopropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639. Todos los otros compuestos estaban disponibles de fuentes comerciales.

25

Preparación 1: 4-(3-hidroxiopropil)piperidina-1-carbonitrilo



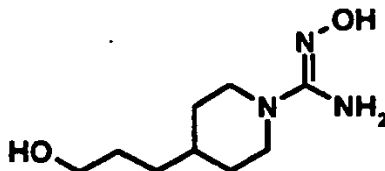
30

Una suspensión de NaHCO₃ (35,2 g, 0,42 mol) en H₂O (70 mL) se añadió a una disolución agitada de 3-piperidin-4-ilpropan-1-ol (20,0 g, 0,14 mol) en CH₂Cl₂ a 0°C. Una disolución de BrCN (17,8 g, 0,17 mol) en CH₂Cl₂ (19 mL) se añadió a la reacción a lo largo de 1 min y luego se continuó agitando a 0°C durante 0,5 h. Después, la reacción se agitó a 20°C durante 2 h antes de lavarla con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La disolución en CH₂Cl₂ se secó (MgSO₄), filtró y concentró en vacío para proporcionar un aceite que se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ antes de ser filtrado a través de una almohadilla de SiO₂, eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título: m/z (ES⁺) = 169,1 [M+H]⁺.

35

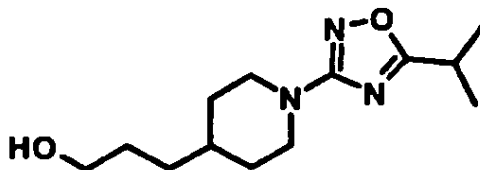
Preparación 2: N-hidroxi-4-(3-hidroxiopropil)piperidina-1-carboxamida

40

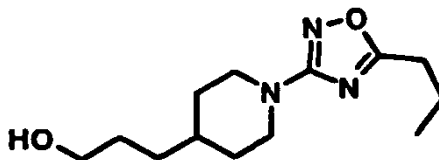


45

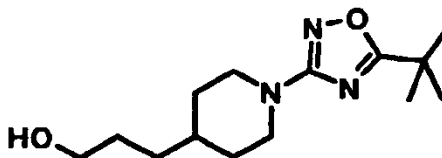
Una mezcla de 4-(3-hidroxiopropil)piperidina-1-carbonitrilo (**Preparación 1**, 3,00 g, 17,8 mmol), K₂CO₃ (2,46 g, 17,8 mmol) y H₂NOH·HCl (2,48 g, 35,7 mmol) en EtOH (20 mL) y H₂O (30 mL) se calentó a reflujo durante 16 h. El EtOH se separó en vacío y luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 veces). Después, la fase acuosa se saturó con NaCl, antes de ser extraída de nuevo con EtOAc (5 veces). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, antes de ser secados (MgSO₄), filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título: m/z (ES⁺) = 202,1 [M+H]⁺.

Preparación 3: 3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]propan-1-ol

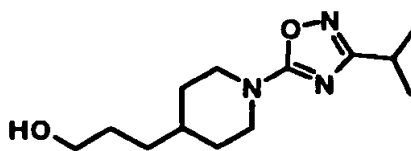
5 DIPEA (3,25 g, 25,2 mmol), *N*-hidroxi-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamida (**Preparación 2**, 1,54 g, 7,6 mmol) y HOBt (1,29 g, 8,4 mmol) se añadieron a una disolución agitada de ácido isobutírico (0,67 g, 7,6 mmol) en DMF anhidra (10 mL). Después de 10 min, se añadió EDCI (1,76 g, 9,2 mmol) y luego se continuó agitando durante 16 h. La reacción se diluyó con H₂O y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, H₂O y salmuera antes de ser secados (MgSO₄). La filtración y evaporación del disolvente proporcionó un aceite amarillo que se trató con PhMe. La mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. Tras el enfriamiento, la reacción se purificó mediante cromatografía en columna (1H-EtOAc; 2:3) para dar el compuesto del título: m/z (ES⁺) = 254,1 [M+H]⁺.

Preparación 4: 3-[1-(5-propil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]propan-1-ol

15 Este compuesto se preparó a partir de *N*-hidroxi-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamida (**Preparación 2**) y ácido butírico, utilizando un proceso similar al esbozado en la **Preparación 3**: m/z (ES⁺) = 254,1 [M+H]⁺.

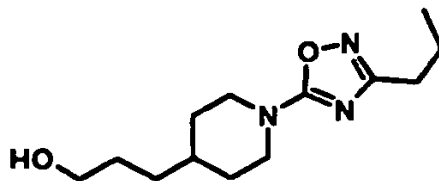
Preparación 5: 3-[1-(5-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]propan-1-ol

25 Este compuesto se preparó a partir de *N*-hidroxi-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamida (**Preparación 2**) y ácido píválico, utilizando un proceso similar al esbozado en la **Preparación 3**: m/z (ES⁺) = 268,1 [M+H]⁺.

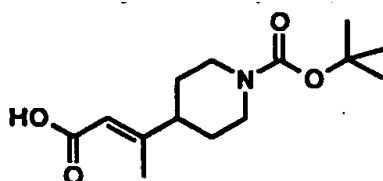
Preparación 6: 3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol

30 ZnCl₂ (1 M en Et₂O, 145 mL, 145 mmol) se añadió a lo largo de 20 min a una disolución agitada de 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonitrilo (**Preparación 1**, 20,3 g, 121 mmol) y *N*-hidroxiisobutiramida (14,8 g, 145 mmol) en EtOAc (290 mL) y THF (270 mL). Después de 2 h, el precipitado blanco que se había formado se recogió y se lavó con THF-EtOAc (1:1, 50 mL). Este precipitado se disolvió en EtOH (550 mL) y HCl 12M (70 mL) y luego la disolución se agitó con calentamiento hasta 70°C durante 16 h. El EtOH se separó en vacío, el resto se diluyó con H₂O y luego el pH se ajustó a 7 con NaHCO₂ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces) y luego los extractos reunidos se lavaron con salmuera antes de ser secados (MgSO₄). La filtración y separación del disolvente proporcionó el compuesto del título: m/z (ES⁺) = 254,1 [M+H]⁺.

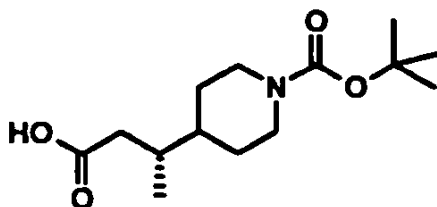
40

Preparación 7: 3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol

- 5 Este compuesto se preparó condensando 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonitrilo (**Preparación 1**) con *N*-hidroxibutiramidina utilizando un proceso similar al esbozado en la **Preparación 6**: m/z (ES^+) = 254,2 [$M+H$]⁺.

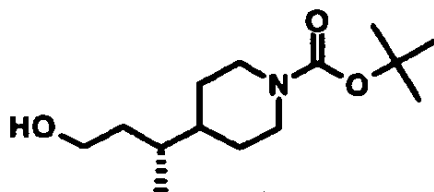
Preparación 8: 4-((*E*)-2-carboxi-1-metilvinil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 10 Una disolución de 4-((*E*)-2-etoxicarbonil-1-metilvinil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,7 g, 62,9 mmol) en MeOH (90 mL) y H₂O (25 mL) se trató con NaOH 2 M (94,5 mL, 189,0 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, el MeOH se separó bajo presión reducida y luego el resto se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se separó y acidificó hasta pH 2 con HCl 12 M, antes de ser extraído con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron y luego el resto se recristalizó en EtOAc-1H para proporcionar el compuesto del título: m/z (ES^-) = 268,3 [$M-H$]⁻.

Preparación 9: 4-((*R*)-2-carboxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

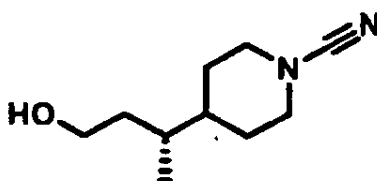
- 20 4-((*E*)-2-carboxi-1-metilvinil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 8**, 130,0 g, 0,483 mol) se colocó en un matraz de hidrogenación bajo una atmósfera de Ar y luego se agregó MeOH desgasificado (400 mL). [Rh(norbornadieno)₂]BF₄ (1,80 g, 4,81 mmol) y (*S*)-1-[(*R*)-2-(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenil]etilbis(2-metilfenil)fosfina (2,90 g, 5,08 mmol) se dispusieron en un matraz de Schlenk separado bajo Ar, antes de ser tratados con MeOH desgasificado (200 mL). Esta mezcla de catalizadores se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente antes de ser transferida, a través de una cánula, al matraz de hidrogenación. El matraz de Schlenk se aclaró con más MeOH desgasificado (100 mL). Estos líquidos de lavado se transfirieron al matraz de hidrogenación y luego se añadió más MeOH desgasificado (300 mL). El matraz de hidrogenación se selló, el Ar fue reemplazado por H₂ y la presión se ajustó a 1,05 bar. La mezcla de reacción se calentó hasta 35°C y se inició una agitación/sacudimiento. Después de 30 48 h, la reacción se detuvo y una muestra representativa de la muestra de reacción se analizó mediante HPLC y ¹H RMN. La conversión era del 100% y la pureza enantiomérica del (*R*)-ácido bruto era 98,2%, según se confirmó por el siguiente método de HPLC: columna: CHIRALPAK AD-H (previamente utilizada con disolventes con contenido en CF₃CO₂H) 4,6 x 250 mm; disolvente: C₆H₁₄-*i*PrOH (97:3 isocrático); temperatura: 20°C; caudal: 1 mL/min; detección UV (210, 230 nm); muestra: 100 μL de disolución de reacción disueltos con 1 mL de MeOH. Tiempos de retención: 35 (*S*)-ácido: 19,3 min, (*R*)-ácido: 20,6 min, ácido enoico de partida: 22,1 min. Proceso de aislamiento: El MeOH se evaporó y luego el producto de hidrogenación bruto se disolvió en *t*-BuOMe y se extrajo con NaOH acuoso. La fase acuosa se añadió a una mezcla de HCl 1 M y EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, luego los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El compuesto del título se aisló después de la filtración y separación completa del disolvente.

40

Preparación 10: 4-((*R*)-3-hidroxi-1-metilpropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M, 15,7 mL, 15,7 mmol) se añadió gota a gota a lo largo de 5 min a una disolución agitada de 4-((*R*)-2-carboxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Preparación 9**, 1,70 g, 6,3 mmol) en THF anhidro a 0°C. Después de 1 h, la reacción se trató con Et_2O y luego con HCl 2 M. La capa orgánica se lavó con salmuera antes de ser secada (Na_2SO_4). La filtración, evaporación del disolvente y cromatografía en columna ($\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:3) proporcionó el compuesto del título: RT = 3,17 min; m/z (ES^+) = 258,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

10

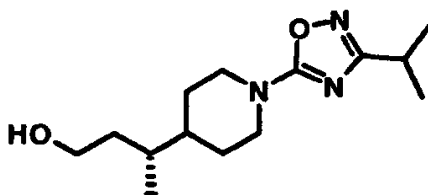
Preparación 11: 4-((*R*)-3-hidroxi-1-metilpropil)piperidina-1-carbonitrilo

15 Una mezcla de 4-((*R*)-3-hidroxi-1-metilpropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (**Preparación 10**, 6,2 g, 14,9 mmol) y HCl 4 M en dioxano (10 mL) se agitaron a la temperatura ambiente. Después de 3 h, los disolventes se separaron a presión reducida para proporcionar la sal hidrocloreto de (*R*)-3-piperidin-4-il-butan-1-ol: δ_{H} ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 0,83 (d, 3H), 1,19-1,28 (m, 1H), 1,38-1,59 (m, 5H), 1,64-1,76 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,35-3,60 (m, 4H). Una mezcla agitada de este compuesto (0,93 g, 4,8 mmol) y NaHCO_3 (1,61 g, 19,2 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{H}_2\text{O}$ (4:1, 15 mL) a 0°C se trató con una disolución de BrCN (0,61 g, 5,8 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La reacción se agitó a 20°C durante 2 h antes de ser repartida entre H_2O y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se separó y secó (MgSO_4). La filtración, evaporación del disolvente y cromatografía de resolución rápida (EtOAc) proporcionaron el compuesto del título: RT = 2,45 min; m/z (ES^+) = 183,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

20

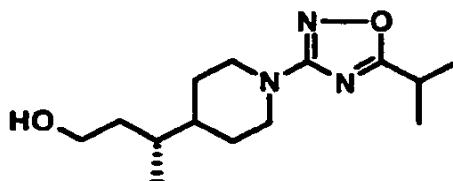
Preparación 12: (*R*)-3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]butan-1-ol

25



La condensación de 4-((*R*)-3-hidroxi-1-metilpropil)piperidina-1-carbonitrilo (**Preparación 11**, 0,53 g, 2,9 mmol) con *N*-hidroxiisobutiramidina (0,36 g, 3,5 mmol), empleando procesos similares a los esbozados en la **Preparación 6**, proporcionaron el compuesto del título. RT = 2,92 min; m/z (ES^+) = 268,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

30

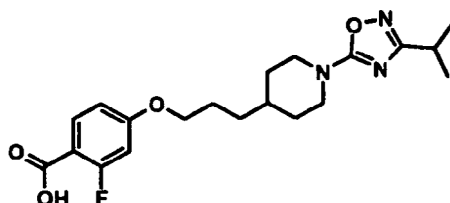
Preparación 13: (*R*)-3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)]piperidin-4-il]butan-1-ol

Una mezcla de 4-((*R*)-3-hidroxi-1-metilpropil)piperidina-1-carbonitrilo (**Preparación 11**, 1,00 g, 5,02 mmol) y NH_2OH (al 50% en peso en H_2O , 0,63 mL, 10,4 mmol) en EtOH (10 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró azeotropizando con PhMe (3 veces), para proporcionar un aceite amarillo pálido, viscoso. Una mezcla de este aceite, EDCI (1,20 g, 6,22 mmol), HOBt (0,77 g, 5,70 mmol), ácido isobutírico (0,50 mL, 5,44

35

mmol) y DIPEA (2,70 mL, 15,54 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se agitó durante 16 h antes de ser repartida entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, antes de ser secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. El resto se calentó a reflujo en PhMe durante 3 h y luego los disolventes se separaron en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (EtOAc-CH₂Cl₂, 2:3) para proporcionar el compuesto del título: RT = 3,20 min; *m/z* (ES⁺) = 268,1 [*M*+H]⁺.

Preparación 14: Ácido 2-fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-benzoico

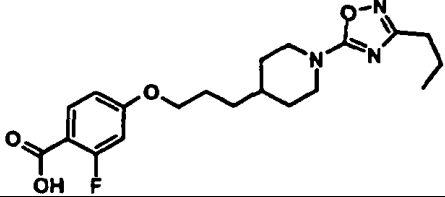
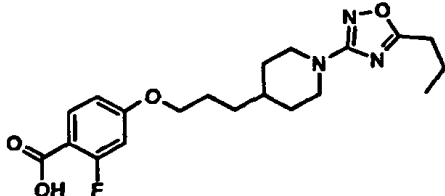
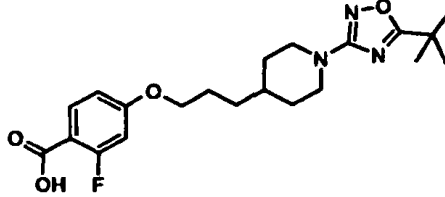
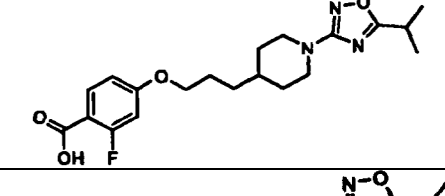
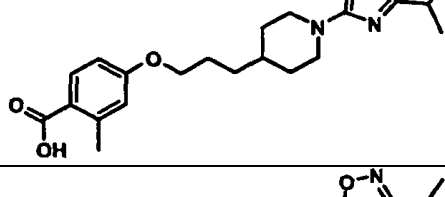
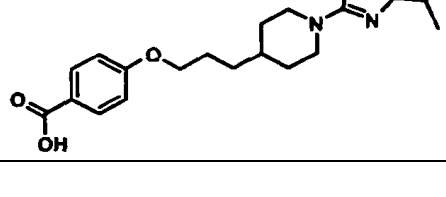


DIAD (20,2 mL, 102,8 mmol) se añadió a una disolución agitada de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (13,43 g, 79,1 mmol), 3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propan-1-ol (**Preparación 6**, 20,00 g, 79,1 mmol) y PPh₃ (24,85 g, 95,0 mmol) en THF anhidro. Después de 30 min, el disolvente se separó en vacío y luego el resto se trituró con 1H-Et₂O. El producto sólido se filtró y se lavó con Et₂O. Los líquidos de lavado reunidos y el filtrado se concentraron a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (EtOAc-1H, 1:4) para generar 2-fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-benzoato de metilo. Este compuesto se agitó con LiOH·H₂O (33,2 g, 791 mmol) en MeOH (400 mL) y H₂O (100 mL) durante 16 h. El MeOH se separó por evaporación bajo presión reducida y luego el resto se repartió entre NaOH 2 M y Et₂O. La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 antes de ser extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), filtraron, concentraron y recristalizaron en EtOAc para proporcionar el compuesto del título: δ_H (CDCl₃) 1,26-1,40 (m, 8H), 1,46-1,62 (m, 3H), 1,81-1,93 (m, 4H), 2,95 (sept, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,16-4,22 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 8,01 (t, 1H), *m/z* (ES⁺) = 392,0 [*M*+H]⁺.

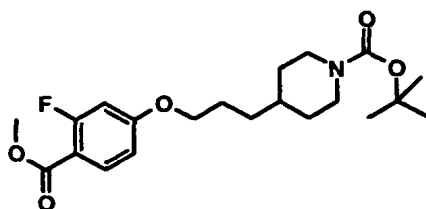
Los ácidos listados en la **Tabla 1** se sintetizaron mediante condensación de Mitsunobu del fenol apropiado con el alcohol apropiado, seguido de saponificación, empleando procesos similares a los esbozados en la **Preparación 14**.

Tabla 1

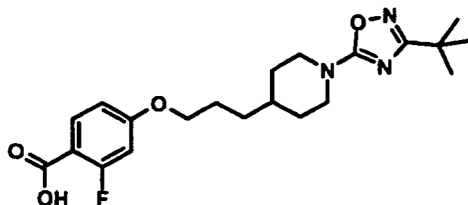
Prep.	Estructura	Nombre	Espectros
15		Ácido 2-fluoro-4-((<i>R</i>)-3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)]piperidin-4-il]butoxi)-benzoico	<i>m/z</i> (ES ⁻) = 404,5 [<i>M</i> -H] ⁻
16		Ácido 4-((<i>R</i>)-3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]butoxi)-2-metilbenzoico	<i>m/z</i> (ES ⁻) = 400,5 [<i>M</i> -H] ⁻
17		Ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico	δ _H (CDCl ₃) 1,26-1,40 (m, 7H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,81-1,92 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,94 (sept, 1H), 3,02-3,13 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,15-4,21 (m, 2H), 6,78-6,81 (m, 2H), 8,07 (d, 1H)

18		Ácido 2-fluoro-4-{3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	m/z (ES^+) = 392,0 [$M+H$] ⁺
19		Ácido 2-fluoro-4-{3-[1-(5-propil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	m/z (ES^+) = 392,0 [$M+H$] ⁺
20		Ácido 4-{3-[1-(5- <i>terc</i> -butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-fluorobenzoico	m/z (ES^-) = 404,4 [$M-H$] ⁻
21		Ácido 2-fluoro-4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	m/z (ES^+) = 392,3 [$M+H$] ⁺
22		Ácido 4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico	m/z (ES^-) = 386,4 [$M-H$] ⁻
23		Ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	m/z (ES^+) = 374,0 [$M+H$] ⁺

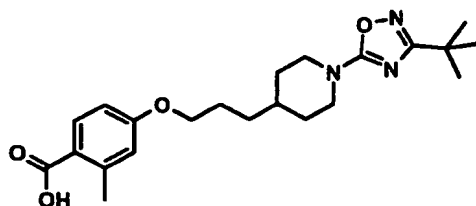
Preparación 24: 4-[3-(3-fluoro-4-metoxycarbonilfenoxi)propil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 Este compuesto se preparó mediante condensación de Mitsunobu de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo con 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo mediante un proceso similar al esbozado en la **Preparación 14**: m/z (ES^+) = 396,3 [$M+H$]⁺.

Preparación 25: Ácido 4-{3-[1-(3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-2-fluorobenzoico

Una disolución 4-[3-(3-fluoro-4-metoxicarbonilfenoxi)propil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Preparación 24**, 3,49 g, 8,83 mmol) se agitó con HCl 4 M en dioxano (25 mL) durante 1 h a 20°C. El disolvente se separó y luego el residuo se trituró con Et₂O para proporcionar la sal hidrocloreto de 2-fluoro-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)benzoato de metilo: m/z (ES⁺) = 296,1 [M+H]⁺. Una disolución agitada de este compuesto (1,25 g, 3,8 mmol) y K₂CO₃ (1,33 g, 9,5 mmol) en DMF anhidra (15 mL) se trató con una disolución de 3-*tert*-butil-5-cloro-[1,2,4]oxadiazol (0,76 g, 4,75 mmol) en DMF anhidra (10 mL). Después de 1 h, se añadió H₂O y luego la mezcla se extrajo con Et₂O. Los extractos etéreos se lavaron con HCl 1 M antes de ser secados (MgSO₄). La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron 4-{3-[1-(3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-2-fluorobenzoato de metilo: m/z (ES⁺) = 420,1 [M+H]⁺. La saponificación de este éster, empleando un método similar al esbozado en la **Preparación 14**, proporcionó el compuesto del título: m/z (ES⁻) = 404,5 [M-H]⁻.

Preparación 26: Ácido 4-{3-[1-(3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico

Este compuesto se preparó a partir de 4-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo y 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo, empleando procesos similares a los delineados en las **Preparaciones 24** y **25**: m/z (ES⁻) = 400,5 [M-H]⁻.

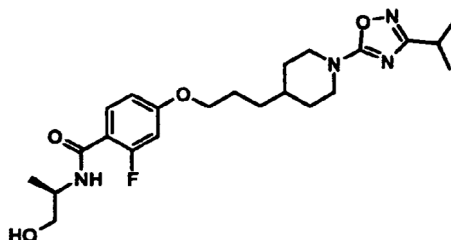
Los ácidos benzoicos catalogados en la **Tabla 2** se prepararon también empleando procesos similares a los esbozados en las **Preparaciones 24** y **25**.

25

Tabla 2

Prep.	Estructura	Nombre	Espectros
27		Ácido 4-{3-[1-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico	m/z (ES ⁺) = 402,2 [M+H] ⁺
28		Ácido 2-metil-4-{3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	m/z (ES ⁺) = 388,2 [M+H] ⁺
29		Ácido 4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)]piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico	m/z (ES ⁺) = 374,2 [M+H] ⁺

Ejemplo 1: 2-fluoro-N-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}benzamida



5 HOBt·H₂O (8,76 g, 63,9 mmol) se añadió a una disolución agitada de ácido 2-fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}benzoico (**Preparación 14**, 20,00 g, 51,2 mmol) y EDCI (12,21 g, 63,9 mmol) en THF (400 mL). Después de 1 h, se añadió (*R*)-2-amino-1-propanol (7,68 g, 102,4 mmol) y luego se continuó agitando a la temperatura ambiente durante 4 h. El THF se separó en vacío y luego el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La disolución en CH₂Cl₂ se lavó con NaOH 1 M (2 veces) y HCl 1 M antes de ser secada (MgSO₄). La

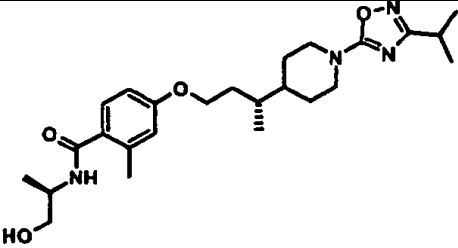
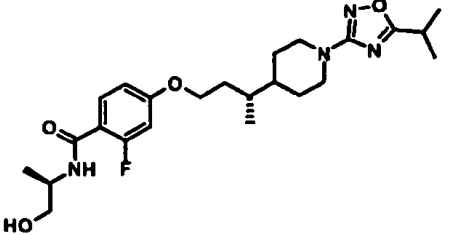
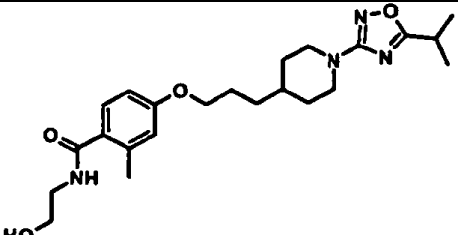
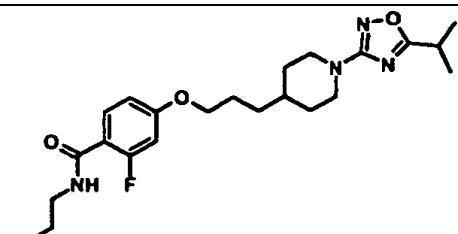
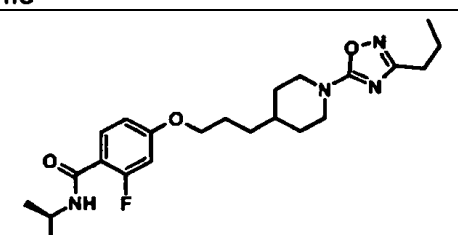
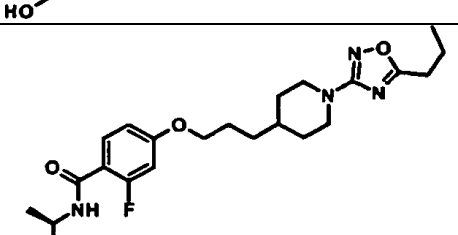
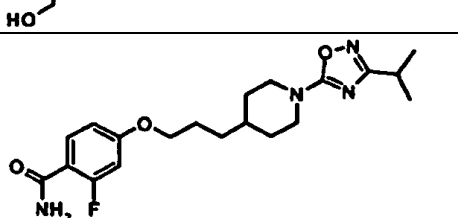
10 filtración, evaporación del disolvente y recristalización en EtOAc proporcionó el compuesto del título: δ_H (CDCl₃) 1,27-1,39 (m, 11H), 1,47-1,61 (m, 3H), 1,80-1,92 (m, 4H), 2,81 (t, 1H), 2,93 (sept, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 8,06 (t, 1H); *m/z* (ES⁺) = 449,1 [M+H]⁺.

15 Las amidas listadas en la **Tabla 3** se sintetizaron condensando el ácido apropiado con la amina apropiada, empleando procesos similares a los esbozados en el **Ejemplo 1**.

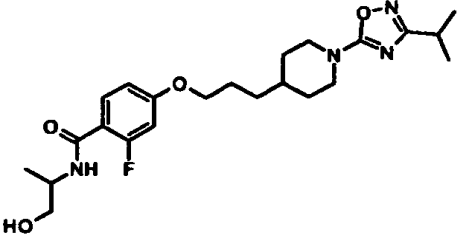
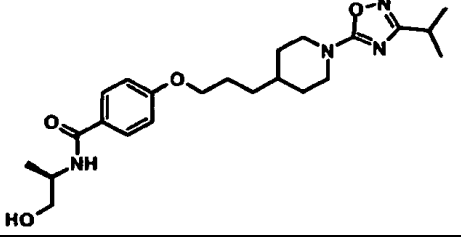
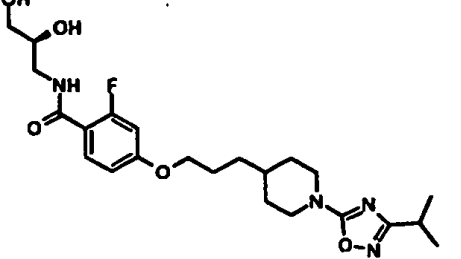
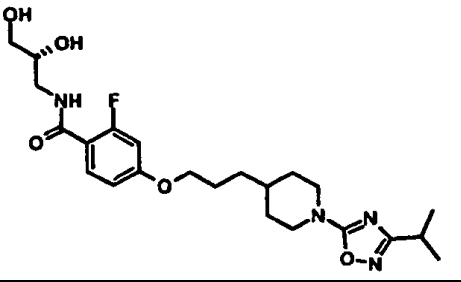
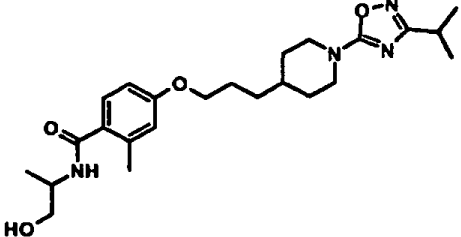
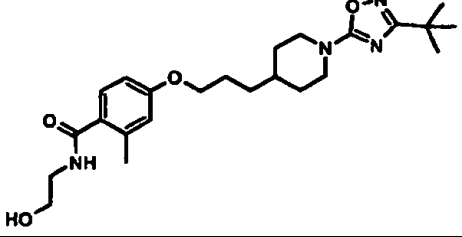
Tabla 3

Ej.	Estructura	Nombre	Espectros
2		4-{3-[1-(3- <i>terc</i> -butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-fluoro- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletil)benzamida	RT = 3,61 min; <i>m/z</i> (ES ⁺) = 463,1 [M+H] ⁺
3		4-{3-[1-(3- <i>terc</i> -butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metilbenzamida	RT = 3,54 min; <i>m/z</i> (ES ⁺) = 459,1 [M+H] ⁺
4		4-{3-[1-(3- <i>terc</i> -butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}- <i>N</i> -etil-2-fluorobenzamida	RT = 4,02 min; <i>m/z</i> (ES ⁺) = 433,1 [M+H] ⁺

5		4-{3-[1-(3- <i>tert</i> -butil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-2-fluoro- <i>N</i> -(2- hidroxi-etil)-benzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,17-1,55 (m, 14H), 1,69-1,82 (m, 4H), 2,60 (t, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,95-7,05 (m ancho, 1H), 7,99 (t, 1H)
6		4-{3-[1-(5- <i>tert</i> -butil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-2-fluoro- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2- hidroxi-1-metiletil)-benzamida	RT = 3,89 min; m/z (ES ⁺) = 507,5 [<i>M</i> +HCO ₂] ⁺
7		2-fluoro- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1- metiletil)-4-{3-[1-(5-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,62 min; m/z (ES ⁺) = 449,1 [<i>M</i> +H] ⁺
8		<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletil)-4- {3-[1-(5-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,52 min; m/z (ES ⁺) = 445,1 [<i>M</i> +H] ⁺
9		2-fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-etil)-4-{3- [1-(3-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,36 min; m/z (ES ⁺) = 435,0 [<i>M</i> +H] ⁺
10		<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletil)-4- {3-[1-(3-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,23-1,39 (m, 11H), 1,45-1,62 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,72 (t, 1H), 2,93 (sept, 1H), 3,01-3,11 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,99 (t, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,84-5,90 (m ancho, 1H), 6,71-6,78 (m, 2H), 7,38 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 445,1

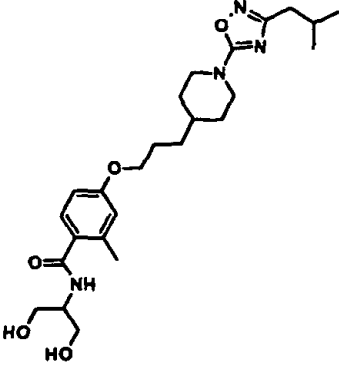
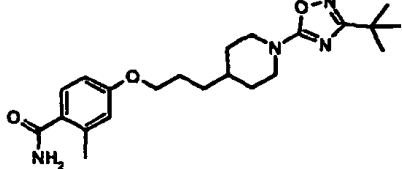
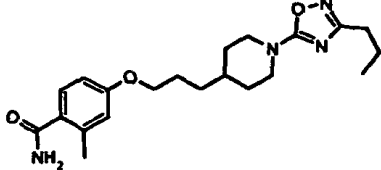
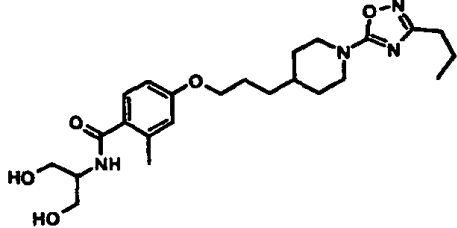
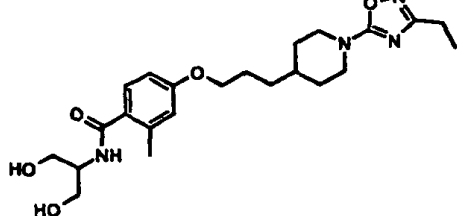
			[M+H] ⁺
11		<i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletil)-4- {(<i>R</i>)-3-[1-(3-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin- 4-il]butoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,54 min; m/z (ES ⁺) = 459,2 [M+H] ⁺
12		2-fluoro- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1- metiletil)-4- {(<i>R</i>)-3-[1-(5- isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)- piperidin-4-il]butoxi}- benzamida	RT = 3,84 min; m/z (ES ⁺) = 463,1 [M+H] ⁺
13		<i>N</i> -(2-hidroxi-1-etil)-4-{3-[1-(5- isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)- piperidin-4-il]propoxi}-2- metilbenzamida	RT = 3,44 min; m/z (ES ⁺) = 431,1 [M+H] ⁺
14		2-fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-1-etil)-4-{3- [1-(5-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,51 min; m/z (ES ⁺) = 435,0 [M+H] ⁺
15		2-fluoro- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1- metiletil)-4-{3-[1-(3-propil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,49 min; m/z (ES ⁺) = 449,0 [M+H] ⁺
16		2-fluoro- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-hidroxi-1- metiletil)-4-{3-[1-(5-propil- [1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,61 min; m/z (ES ⁺) = 449,0 [M+H] ⁺
17		2-fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin- 4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,62 min; m/z (ES ⁺) = 391,1 [M+H] ⁺

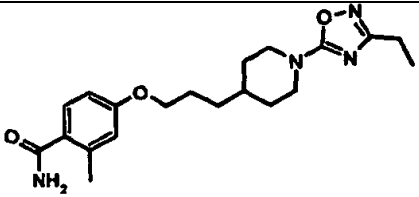
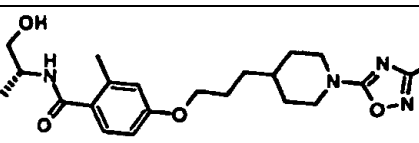
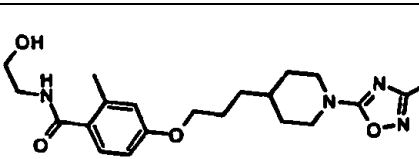
18		4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,54 min; m/z (ES ⁺) = 387,1 [M+H] ⁺
19		N-(2-hidroxi-etil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,24-1,39 (m, 8H), 1,44-1,62 (m, 3H), 1,80-1,91 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,60-2,65 (ancho, 1H), 2,93 (sept, 1H), 3,01-3,12 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,14-4,21 (m, 2H), 6,18-6,24 (m ancho, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,39 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 431,0 [M+H] ⁺
20		2-fluoro-4-{(R)-2-hidroxi-propil}-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,45 min; m/z (ES ⁺) = 449,0 [M+H] ⁺
21		2-fluoro-N-{(S)-2-hidroxi-propil}-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzamida	m/z (ES ⁺) = 449,2 [M+H] ⁺
22		N-{(R)-2-hidroxi-propil}-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,25-1,40 (m, 10H), 1,44-1,62 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,45-2,51 (m, 4H), 2,92 (sept, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 1H), 3,99-4,20 (m, 5H), 6,16-6,21 (m ancho, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,40 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 445,1 [M+H] ⁺

23		2-fluoro-N-{2-hidroxi-1-metiletil-4-[3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi]-benzamida	m/z (ES ⁺) = 449,1 [M+H] ⁺
24		N-((<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletil)-4-[3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi]-benzamida	RT = 3,45 min; m/z (ES ⁺) = 431,0 [M+H] ⁺
25		N-((<i>S</i>)-2,3-dihidroxi-1-metiletil)-2-fluoro-4-[3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi]-benzamida	RT = 2,82 min; m/z (ES ⁺) = 465,2 [M+H] ⁺
26		N-((<i>R</i>)-2,3-dihidroxi-1-metiletil)-2-fluoro-4-[3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi]-benzamida	RT = 2,85 min; m/z (ES ⁺) = 465,1 [M+H] ⁺
27		N-(2-hidroxi-1-metiletil)-4-[3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi]-2-metilbenzamida	m/z (ES ⁺) = 445,1 [M+H] ⁺
28		4-[3-[1-(3- <i>terc</i> -butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi]-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-2-metilbenzamida	RT = 3,55 min; m/z (ES ⁺) = 445,2 [M+H] ⁺

29		N-(2-hidroxi-1-hidroximetiletil)-4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,25-1,35 (m, 2H), 1,38 (d, 6H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,77-1,90 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,65-2,70 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,05-3,18 (sept, 1H), 3,90-4,05 (m, 8H), 4,15-4,21 (m, 1H), 6,55 (d ancho, 1H), 6,72-6,80 (m, 2H), 7,42 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 461,3 [M+H] ⁺
30		2-fluoro-N-((S)-2-hidroxi-1-metiletil-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,55 min; m/z (ES ⁺) = 449,3 [M+H] ⁺
31		4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,56 min; m/z (ES ⁺) = 388,3 [M+H] ⁺
32		N-((S)-2,3-dihidroxi-propil)-4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,38 min; m/z (ES ⁺) = 461,3 [M+H] ⁺
33		4-t(R)-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]butoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,65 min; m/z (ES ⁺) = 401,2 [M+H] ⁺

34		2-fluoro-N-(2-hidroxi-1-hidroxi metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,25-1,40 (m, 8H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,80-1,94 (m, 4H), 2,52-2,57 (m, 2H), 2,88-2,98 (sept, 1H), 3,02-3,13 (m, 2H), 3,92-4,05 (m, 6H), 4,15-4,28 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H), 7,36-7,43 (m ancho, 1H), 8,05 (t, 1H); m/z (ES ⁺) = 465,2 [M+H] ⁺
35		N-(2-hidroxi-1-hidroxi metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	δ_H ((CD ₃) ₂ SO) 1,15-1,25 (m, 8H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,48-1,61 (m ancho, 1H), 1,73-1,82 (m, 4H), 2,78-2,88 (sept, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 4H), 3,85-4,02 (m, 5H), 4,61 (t, 2H), 6,76-6,81 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 461,3 [M+H] ⁺
36		N-((S)-2,3-dihidroxi propil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,25-1,40 (m, 8H), 1,45-1,62 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,90-3,11 (m, 5H), 3,60-3,70 (m, 4H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 4,14-4,21 (m, 2H), 6,19-6,25 (ancho, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 7,39 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 461,2 [M+H] ⁺
37		4-{3-[1-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,68 min; m/z (ES ⁺) = 401,2 [M+H] ⁺
38		N-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,65 min; m/z (ES ⁺) = 459,2 [M+H] ⁺

39		N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-4-{3-[1-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	δ_{H} (CDCl ₃) 1,02 (d, 6H), 1,24-1,39 (m, 2H), 1,45-1,65 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,42 (d, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,65-2,71 (m, 2H), 3,02-3,13 (m, 2H), 3,91-4,03 (m, 6H), 4,14-4,21 (m, 3H), 6,51-6,59 (ancho, 1H), 6,71-6,80 (m, 2H), 7,42 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 475,3 [M+H] ⁺
40		4-{3-[1-(3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,72 min; m/z (ES ⁺) = 401,3 [M+H] ⁺
41		2-metil-4-{3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,48 min; m/z (ES ⁺) = 387,2 [M+H] ⁺
42		N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2-metil-4-{3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-benzamida	RT = 3,23 min; m/z (ES ⁺) = 461,2 [M+H] ⁺
43		4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-2-metilbenzamida	RT = 3,15 min; m/z (ES ⁺) = 447,2 [M+H] ⁺

44		4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,35 min; m/z (ES ⁺) = 373,2 [M+H] ⁺
45		4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-N-((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-2-metilbenzamida	RT = 3,33 min; m/z (ES ⁺) = 431,4 [M+H] ⁺
46		4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-2-metilbenzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,23-1,35 (m, 4H), 1,42-1,63 (m, 5H), 1,80-1,87 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,58 (q, 2H), 3,01-3,09 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,10-4,18 (m, 2H), 6,12-6,22 (ancho, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,37 (d, 1H); m/z (ES ⁺) = 417,2 [M+H] ⁺

Los compuestos de la invención también se pueden preparar utilizando una modificación del proceso descrito en el Ejemplo 1, en donde el disolvente es diclorometano mas que THF, el HOBt-H₂O se hace reaccionar con el EDCI antes de la adición del ácido carboxílico, y una amina adicional tal como trietilamina se añade durante la formación del enlace amida con el fin de evitar la necesidad de utilizar un exceso del componente amina, p. ej. (R)-2-amino-1-propanol.

La actividad biológica de los compuestos de la invención se puede someter a ensayo en los siguientes sistemas de ensayo:

10 Ensayo Informador de Levadura

Los ensayos informadores a base de células de levadura se han descrito previamente en la bibliografía (por ejemplo, véanse Miret J. J. *et al*, 2002, J. Biol. Chem., 277:6881-6887; Campbell R.M. *et al*, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:2413-2418; King K. *et al*, 1990, Science, 250:121-123); documento WO 99/14344; documento WO 00/12704; y documento US 6.100.042). En síntesis, las células de levadura se han manipulado mediante ingeniería de forma que se ha suprimido la proteína G-alfa (GPA1) de levadura endógena, y se ha sustituido por quimeras de proteínas G construidas usando múltiples técnicas. Adicionalmente, se ha suprimido el GPCR Ste3 de levadura endógeno para permitir una expresión heteróloga de un GPCR de mamífero de elección. En la levadura, los elementos de la vía de transducción de señalización de feromonas, que están conservados en células eucarióticas (por ejemplo, la vía de proteína quinasa activada por mitógeno), conduce la expresión de Fus1. Colocando a β -galactosidasa (LacZ) bajo el control del promotor Fus1 (Fus1p), se ha desarrollado un sistema mediante el cual la activación del receptor conduce a una lectura enzimática.

Células de levadura se transformaron mediante una adaptación del método de acetato de litio descrito por Agatep *et al*. (Agatep, R. *et al*, 1998, Transformation of *Saccharomyces cerevisiae* by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier). En síntesis, se hicieron crecer células de levadura toda la noche en placas de triptona de levadura (YT). Se pipeteó en

un tubo Eppendorf ADN de una sola cadena soporte (10 µg), 2 µg de cada uno de dos plásmidos informadores Fus1p-LacZ (uno con un marcador de selección URA, y otro con TRP), 2 µg de GPR119 (receptor humano o de ratón) en vector de expresión de levadura (2 µg origen de replicación) y un tampón acetato de litio/polietilenglicol/TE. El plásmido de expresión de levadura que contiene el control de receptor/sin receptor tiene un marcador LEU. Las células de levadura se inocularon en esta mezcla, y la reacción transcurre a 30°C durante 60 min. Las células de levadura se sometieron entonces a un choque térmico a 42°C durante 15 min. Las células se lavaron entonces y se extendieron sobre placas de selección. Las placas de selección son medio de levadura definido sintético menos LEU, URA y TRP (SD-LUT). Tras incubación a 30°C durante 2-3 días, las colonias que crecen en las placas de selección se ensayaron entonces en el ensayo de LacZ.

A fin de realizar ensayos enzimáticos fluorométricos para β-galactosidasa, las células de levadura que portan el receptor de GPR119 humano o de ratón se hicieron crecer durante una noche en medio líquido SD-LUT hasta una concentración insaturada (es decir, las células seguían todavía dividiéndose y no habían alcanzado aún la fase estacionaria). Se diluyeron en medio de reciente aportación hasta una concentración óptima de ensayo, y 90 µl de células de levadura se añadieron a placas de poliestireno negras de 96 pocillos (Costar). Los compuestos, disueltos en DMSO y diluidos en una disolución de DMSO al 10% hasta una concentración 10X, se añadieron a las placas, y las placas se colocaron a 30°C durante 4 h. Después de 4 h, se añadió a cada uno de los pocillos el sustrato para la β-galactosidasa. En estos experimentos se usó fluorescein-di-(β-D-galactopiranosido) (FDG – siglas en inglés), un sustrato para la enzima que libera fluoresceína, que permite una lectura fluorométrica. Se añadieron 20 µl por pocillo de FDG 500 µM/Triton X100 al 2,5% (el detergente era necesario para hacer que las células fuesen permeables). Tras la incubación de las células con el sustrato durante 60 min, se añadieron 20 µl por pocillo de carbonato sódico 1M para terminar la reacción y potenciar la señal fluorescente. Las placas se leyeron entonces en un fluorímetro a 485/535 nm.

Los compuestos de la invención dieron un incremento en la señal fluorescente de al menos ~1,5 veces el de la señal del fondo (es decir, la señal obtenida en presencia de DMSO al 1% sin compuesto). Se pueden preferir los compuestos de la invención que dan un incremento de al menos 5 veces.

Ensayo de cAMP

Se estableció una línea celular estable que expresa GPR119 humano recombinante, y esta línea celular se usó para investigar el efecto de los compuestos de la invención sobre niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP). Las monocapas de células se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato, y se estimularon a 37°C durante 30 minutos con diversas concentraciones de compuesto en tampón de estimulación más DMSO al 1%. Las células se lisaron entonces, y el contenido en cAMP se determinó usando el kit de cAMP de Perkin Elmer AlphaScreen™ (siglas inglesas de Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificado). Los tampones y condiciones de ensayo fueron como se describe en el protocolo del fabricante.

Los compuestos de la invención producían un incremento en el nivel de cAMP intracelular dependiente de la concentración y, generalmente, tenían una CE₅₀ de < 10 µM. Se pueden preferir compuestos que muestran una CE₅₀ menor que 1 µM en el ensayo de cAMP

Estudio de alimentación in vivo

El efecto de compuestos de la invención sobre el peso corporal y la ingesta de alimento y agua se puede examinar en ratas macho Sprague-Dawley alimentadas libremente mantenidas en una iluminación de fase inversa. Los compuestos de ensayo y los compuestos de referencia se dosificaron mediante vías apropiadas de administración (por ejemplo intraperitoneal u oralmente), y las mediciones se realizaron durante las siguientes 24 h. Las ratas se alojan individualmente en jaulas de polipropileno con suelos de rejilla metálica a una temperatura de 21 ± 4°C y 55 ± 20% de humedad. Se colocaron bandejas de polipropileno con almohadillas de jaula debajo de cada una de las jaulas para detectar cualquier pérdida de alimento. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de fase inversa (las luces se apagan durante 8 h desde 09:30-17:30 h), tiempo durante el cual la habitación se iluminó mediante luz roja. Los animales tenían libre acceso a una dieta en polvo estándar para ratas y agua del grifo durante un período de aclimatación de dos semanas. La dieta estaba contenida en tarros de alimentación de vidrio con tapas de aluminio. Cada una de las tapas tenía un orificio de 3-4 cm en él para permitir el acceso al alimento. Los animales, los tarros de alimentación y las botellas de agua se pesaron (hasta el 0,1 g más cercano) al comienzo del período de oscuridad. Los tarros de alimentación y las botellas de agua se midieron subsiguientemente 1, 2, 4, 6 y 24 h después de que a los animales se les dosificara un compuesto de la invención, y cualesquiera diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la línea base se comparan con controles tratados con vehículo.

Compuestos seleccionados de la invención mostraron un efecto hipofágico estadísticamente significativo en uno o

más instantes a una dosis de ≤ 100 mg/kg.

Efectos antidiabéticos de compuestos de la invención en un modelo in vitro de células beta pancreáticas (HIT-T15)

Cultivo Celular

5 Células HIT-T15 (pasada 60) se obtuvieron de ATGC, y se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal de ternero al 10% y selenito sódico 30 nM. Todos los experimentos se realizaron con células con una pasada menor que 70, según la bibliografía, que describe las propiedades alteradas de esta línea celular en números de pasada por encima de 81 (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. Enero 1989; 38(1): 44-8).

10 Ensayo de cAMP

Células HIT-T15 se colocaron en medio de cultivo estándar en placas de 96 pocillos a razón de 100.000 células/0,1 ml/pocillo, y se cultivaron durante 24 h y luego se desechó el medio. Las células se incubaron durante 15 min a la temperatura ambiente con 100 μ l de tampón de estimulación (disolución salina tamponada de Hank, HEPES 5 mM, IBMX 0,5 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4). Éste se desechó y se sustituyó por diluciones de compuesto a lo largo del intervalo 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 μ M en tampón de estimulación en presencia de DMZSO al 0,5%. Las células se incubaron a la temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadieron 75 μ l de tampón de lisis (HEPES 5 mM, Tween-20 al 0,3%, BSA al 0,1%, pH 7,4) por pocillo, y la placa se sacudió a 900 rpm durante 20 min. La materia en partículas se separó mediante centrifugación a 3000 rpm durante 5 min, después las muestras se transfirieron por duplicado a placas de 384 pocillos, y se procesaron siguiendo las instrucciones del kit de ensayo de cAMP de Perkin Elmer AlphaScreen. En síntesis, se establecieron reacciones de 25 μ l que contenían 8 μ l de muestra, 5 μ l de mezcla de perlas aceptoras y 12 μ l de mezcla de detección, de forma que la concentración de los componentes de la reacción final es la misma como se establece en las instrucciones del kit. Las reacciones se incubaron a la temperatura ambiente durante 150 min, y la placa se leyó usando un instrumento Packard Fusion. Las mediciones para cAMP se compararon con una curva patrón de cantidades conocidas de cAMP (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM), para convertir las lecturas en cantidades de cAMP absolutas. Los datos se analizan usando el software XLfit 3.

Se encontró que compuestos representativos de la invención aumentan el cAMP a una CE_{50} menor que 10 μ M. Se pueden preferir compuestos que muestran una CE_{50} menor que 1 μ M en el ensayo de cAMP.

Ensayo de secreción de insulina

30 Células HIT-T15 se colocaron en medio de cultivo estándar en placas de 12 pocillos a razón de 10^6 células/1 ml/pocillo, y se cultivaron durante 3 días y después el medio se desechó. Las células se lavaron 2 veces con tampón de Krebs-Ringer (KRB) suplementado que contiene NaCl 119 mM, KCl 4,74 mM, $CaCl_2$ 2,54 mM, $MgSO_4$ 1,19 mM, KH_2PO_4 1,19 mM, $NaHCO_3$ 25 mM, HEPES 10 mM a pH 7,4 y seroalbúmina bovina al 0,1%. Las células se incubaron con 1 ml de KRB a 37°C durante 30 min, que entonces se desechó. A esto le sigue una segunda incubación con KRB durante 30 min, que se recogió y se usó para medir los niveles de secreción de insulina basal para cada uno de los pocillos. Entonces se añadieron diluciones de compuesto (0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 μ M) por duplicado a los pocillos en 1 ml de KRB, suplementado con glucosa 5,6 mM. Después de incubación durante 30 min a 37°C, las muestras se retiraron para la determinación de los niveles de insulina. La medición de insulina se realizó usando el kit de ELISA de insulina de rata Mercodia, siguiendo las instrucciones del fabricante, con una curva patrón de concentraciones conocidas de insulina. Para cada uno de los pocillos, los niveles de insulina se corrigieron mediante sustracción del nivel de secreción basal procedente de la preincubación en ausencia de glucosa. Los datos se analizaron usando el software XLfit 3.

Se encontró que compuestos representativos de la invención aumentan la secreción de insulina a una CE_{50} menor que 10 μ M. Se pueden preferir compuestos que muestran una CE_{50} menor que 1 μ M en el ensayo de secreción de insulina.

Ensayos de Tolerancia Oral a la Glucosa

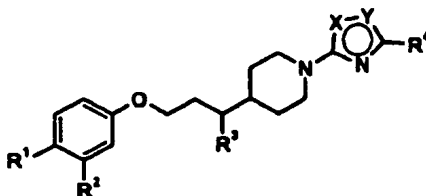
Los efectos de compuestos de la invención sobre la tolerancia oral a la glucosa (Glc) se evaluaron en ratas Sprague-Dawley. 16 h antes de la administración de Glc se retiró la comida y se mantuvo retirada a lo largo del estudio. Las ratas tenían libre acceso al agua durante el estudio. Se efectuó un corte en las colas de los animales, y después se retiró sangre (1 gota) para la medición de los niveles de Glc basales 60 min antes de la administración de la carga de

5 Glc. Después, se pesó a las ratas y se las dosificó por vía oral con compuesto de ensayo o vehículo (hidroxipropil- β -ciclodextrina acuosa al 20%), 45 min antes de la retirada de una muestra de sangre adicional y del tratamiento con la carga de Glc (2 g kg⁻¹ p.o.). Después, las muestras de sangre se tomaron de la punta del corte de la cola 5, 15, 30, 60, 120 y 180 min después de la administración de Glc. Los niveles de glucosa en sangre se midieron justo después de la recogida utilizando un medidor de glucosa comercialmente disponible (OneTouch® Ultra™ de Lifescan).
Compuestos representativos de la invención redujeron estadísticamente la excursión de Glc a dosis de ≤ 10 mg kg⁻¹.

10 Los efectos de compuestos de la invención sobre la tolerancia oral a la glucosa (Glc) se evaluaron también en ratones C57B1/6 machos o ratones *ob/ob* machos. 5 h antes de la administración de Glc se retiró la comida y se mantuvo retirada a lo largo del estudio. Los ratones tenían libre acceso al agua durante el estudio. Se efectuó un corte en las colas de los animales, y después se retiró sangre (20 μ L) para la medición de los niveles de Glc basales,
15 45 min antes de la administración de la carga de Glc. Después, se pesó a los ratones y se les dosificó por vía oral con compuesto de ensayo o vehículo (hidroxipropil- β -ciclodextrina acuosa al 20% o Gelucire 44/14 acuoso al 25%), 30 min antes de la retirada de una muestra de sangre adicional (20 μ L) y del tratamiento con la carga de Glc (2-5 g kg⁻¹ p.o.). Después, muestras de sangre (20 μ L) se tomaron 25, 50, 80, 120 y 180 min después de la administración de Glc. Las muestras de sangre de 20 μ L para la medición de los valores de Glc se tomaron de la punta del corte de la cola en micropipetas desechables (Dade Diagnostics Inc., Puerto Rico) y la muestra se añadió a 480 μ L de reactivo de hemólisis. Partes alícuotas de 20 μ L duplicadas de la sangre hemolizada diluida se añadieron después a
20 180 μ L de reactivo de glucosa Trinders (método colorimétrico enzimático (Trinder) de Sigma) en una placa de ensayo de 96 pocillos. Después de la mezcladura, las muestras se dejaron a la temperatura ambiente durante 30 min antes de la lectura frente a patrones de Glc (conjunto estándar combinado de glucosa/nitrógeno de urea de Sigma).
Compuestos representativos de la invención reducían estadísticamente la excursión de Glc a dosis ≤ 100 mg kg⁻¹.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5 en donde uno de X e Y es O y el otro es N;

R¹ es -CONHR⁵;

R² es hidrógeno, halo o metilo;

R³ es hidrógeno o metilo;

10 R⁴ es alquilo C₂₋₅; y

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alquilo C₂₋₃ sustituido con hidroxilo.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es O.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es O.

4.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es hidrógeno.

6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es flúor.

7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es cloro.

8.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es metilo.

9.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es hidrógeno.

10.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es metilo.

11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es metilo y el estereocentro producido tiene la configuración (R).

12.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es alquilo C₃₋₄.

13.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es *n*-propilo, isopropilo o *terc*-butilo.

14.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es alquilo C₃.

15.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R⁴ es isopropilo.

16.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es alquilo C₁₋₃ o alquilo C₂₋₃ sustituido con hidroxilo.

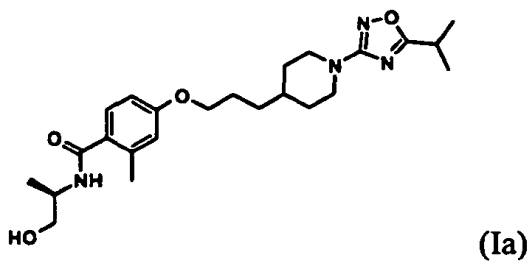
5 17.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es alquilo C₂₋₃ sustituido con hidroxilo.

10 18.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2,3-dihidroxipropilo o 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo.

19.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es 2-hidroxi-1-metiletilo.

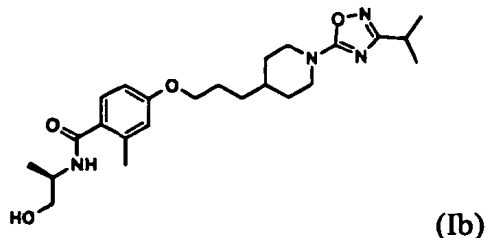
15 20.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es (*R*)-2-hidroxi-1-metiletilo.

21.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



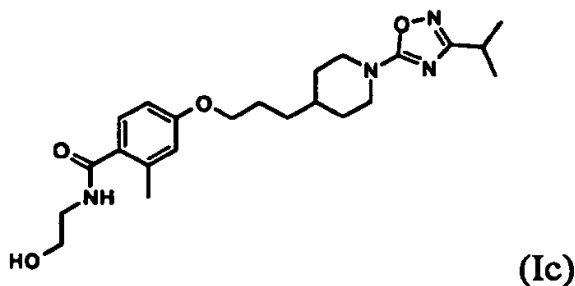
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



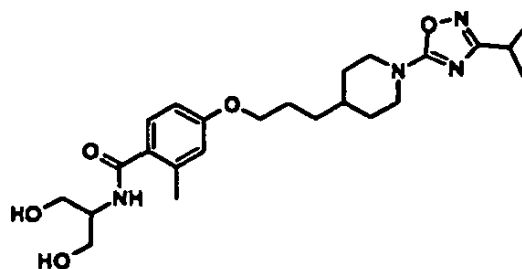
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

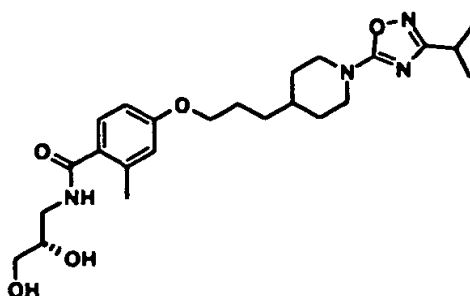


(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

5

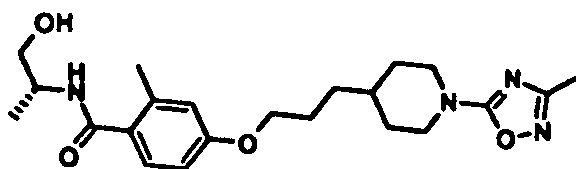


(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

10



(If)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

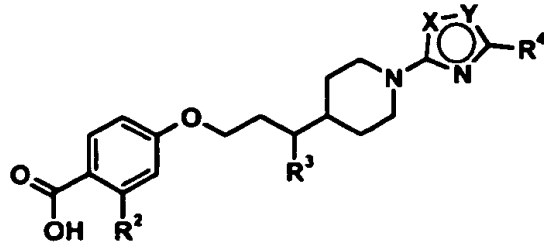
15 27.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

20 28.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la regulación de la saciedad o para uso en el tratamiento de la obesidad o para uso en el tratamiento de la diabetes o para uso en el tratamiento del síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o hipertensión.

25 29.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

30 30.- Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección según se define en la reivindicación 28.

31.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende acoplar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

con una amina de fórmula R⁵NH₂, en donde R², R³, R⁴, R⁵, X e Y son como se definen en la reivindicación 1.