

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 870**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09785307 .1**
96 Fecha de presentación: **10.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2318399**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.05.2011**

54 Título: **Agonistas de GPCR piperidinilo**

30 Prioridad:
10.07.2008 GB 0812642

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.09.2012

73 Titular/es:
PROSIDION LTD
Windrush Court Watlington Road
Oxford, Oxfordshire OX4 6LT, GB

72 Inventor/es:
BERTRAM, Lisa, Sarah y
FYFE, Matthew, Colin, Thor

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 386 870 T3

DESCRIPCIÓN

Agonistas de GPCR piperidinilo

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención se dirige a agonistas de receptores acoplados a proteína G (GPCR). En particular, la presente invención se dirige a agonistas de GPR119 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 excesiva de tejido adiposo respecto del tamaño corporal. Clínicamente, la masa de grasa corporal se determina mediante el índice de masa corporal (IMC; peso (kg)/altura (m)²), o la circunferencia de la cintura. Los individuos se consideran obesos cuando el IMC es mayor de 30, y se han establecido las consecuencias médicas de tener sobrepeso. Ha sido un punto de vista médico aceptado durante cierto tiempo que un peso corporal incrementado, en especial como resultado de la grasa corporal abdominal, está asociado a un riesgo incrementado de diabetes, hipertensión, cardiopatía, y muchas otras complicaciones sanitarias, tales como artritis, ictus, colecistopatía, problemas musculares y respiratorios, dolor de espalda e incluso ciertos cánceres.

15 Las aproximaciones farmacológicas al tratamiento de la obesidad han estado relacionadas principalmente con la reducción de la masa de grasa alterando el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía. Muchos estudios han establecido claramente la relación entre la adiposidad y los circuitos cerebrales implicados en la regulación de la homeostasis de la energía. Las pruebas directas e indirectas sugieren que las rutas serotoninérgica, dopaminérgica, adrenérgica, colinérgica, endocannabinoide, opioide, e histaminérgica, además de muchas rutas de neuropéptidos (p.ej. neuropéptido Y y melanocortinas) están implicadas en el control central de la ingesta y el gasto de energía. Los centros hipotalámicos también son capaces de percibir las hormonas periféricas implicadas en el mantenimiento del peso corporal y el grado de adiposidad, tales como insulina y leptina, y los péptidos derivados de los tejidos grasos.

20 Los fármacos dirigidos a la patofisiología asociada a la diabetes tipo I insulino dependiente y la diabetes tipo II no insulino dependiente tienen muchos efectos secundarios potenciales, y no afrontan de manera adecuada la dislipidemia y la hiperglucemia en una proporción elevada de pacientes. El tratamiento se centra a menudo en las necesidades de un paciente individual mediante el uso de la dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos e insulina, pero existe una necesidad continua de agentes antidiabéticos nuevos, en particular los que pueden ser tolerados con menos efectos adversos.

25 De forma similar, el síndrome metabólico (síndrome X) pone a las personas en riesgo elevado de arteriopatía coronaria, y se caracteriza por un grupo de factores de riesgo que incluyen obesidad central (tejido graso excesivo en la región abdominal), intolerancia a la glucosa, triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo, y tensión arterial elevada. La isquemia miocárdica y la enfermedad microvascular son enfermedades establecidas asociadas al síndrome metabólico sin tratamiento o escasamente controlado.

Existe una necesidad continua de agentes antiobesidad y antidiabéticos nuevos, en especial los que son bien tolerados con pocos efectos adversos.

35 GPR119 (denominado previamente GPR116) es un GPCR identificado como SNORF25 en el documento WO00/50562 que describe los receptores tanto humanos como de rata, y el documento US 6.468.756 describe también el receptor de ratón (números de acceso: AAN95194 (ser humano), AAN95195 (rata) y ANN95196 (ratón)).

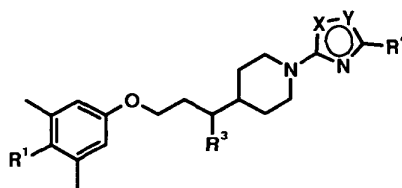
40 En seres humanos, GPR119 se expresa en el páncreas, intestino delgado, colon y tejido adiposo. El perfil de expresión del receptor GPR119 humano indica su utilidad potencial como objetivo para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

Las solicitudes de patente internacional WO2005/061489, WO2006/070208 y WO2006/067532 describen derivados heterocíclicos como agonistas del receptor GPR119. Las solicitudes de patente internacional WO2006/067531, WO2007/003960, WO2007/003961, WO2007/003962 y WO2007/003964, WO2007/116230 y WO2007/116229 describen agonistas del receptor GPR119.

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

SUMARIO DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I):

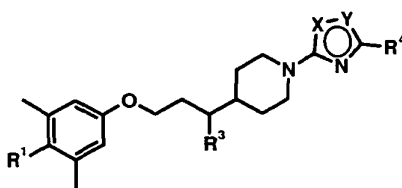


(I)

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son agonistas de GPR119 y son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes y la obesidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



(I)

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

R¹ es -CONHR²;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o alquilo C₂₋₃ sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

- 10 R³ es hidrógeno o metilo; y

R⁴ es alquilo C₂₋₅.

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

X es preferiblemente O.

Y es preferiblemente N.

- 15 En una realización de la invención, R² 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-hidroxi-1-metiletilo, 2,3-dihidroxiopropilo o 2-hidroxi-1-hidroxi-metiletilo, preferiblemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiopropilo o 2-hidroxi-1-metiletilo, aún más preferiblemente 2-hidroxi-1-metiletilo, especialmente (R)-2-hidroxi-1-metiletilo.

En una realización adicional de la invención, R² es preferiblemente hidrógeno.

- 20 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 producido tiene preferiblemente la configuración (R).

R⁴ es preferiblemente alquilo C₂₋₄, en particular etilo, *n*-propilo, isopropilo, o *tert*-butilo, más preferiblemente alquilo C₃₋₄, en particular *n*-propilo, isopropilo, o *tert*-butilo, más preferiblemente alquilo C₃, en particular isopropilo.

- 25 Aunque los grupos preferidos para cada variable se han enumerado en general anteriormente por separado para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que diversas variables o cada variable en la fórmula (I) se seleccionan de los grupos preferidos, más preferidos o especialmente enumerados para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de grupos preferidos, más preferidos y especialmente enumerados.

- 30 Los compuestos específicos de la invención que se pueden mencionar son aquellos incluidos en los Ejemplos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otra manera, "alquilo" significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, p.ej. isopropilo, butilo p.ej. *sec*- y *tert*-butilo y pentilo.

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

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos, y así pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos los diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La fórmula (I) anterior se muestra sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, también se incluyen las mezclas de estereoisómeros, así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para preparar tales compuestos, o en el uso de procedimientos de racemización o epimerización conocidos para los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Cuando el compuesto de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo existen en forma de solvatos o formas polimórficas, la presente invención incluye cualquier solvato y forma polimórfica posible. El tipo de disolvente que forma el solvato no está limitado en particular, con tal de que el disolvente sea farmacológicamente aceptable. Por ejemplo, se puede usar agua, etanol, propanol, acetona o similares.

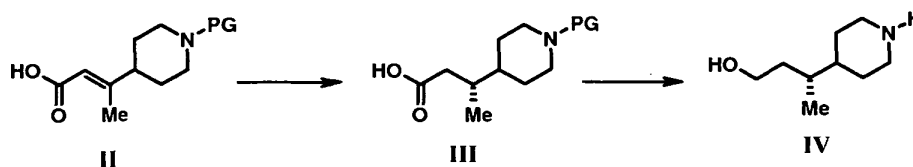
El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases incluyen las derivadas de bases tales como, por ejemplo, sales de potasio y sodio, y similares. Las sales derivadas de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, metanosulfónico, sulfúrico, p-toluenosulfónico y similares.

Debido a que los compuestos de fórmula (I) se destinan a uso farmacéutico, se proporcionan preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo al menos un 60% pura, más adecuadamente al menos un 75% pura, especialmente al menos un 98% pura (los % son en peso/peso).

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

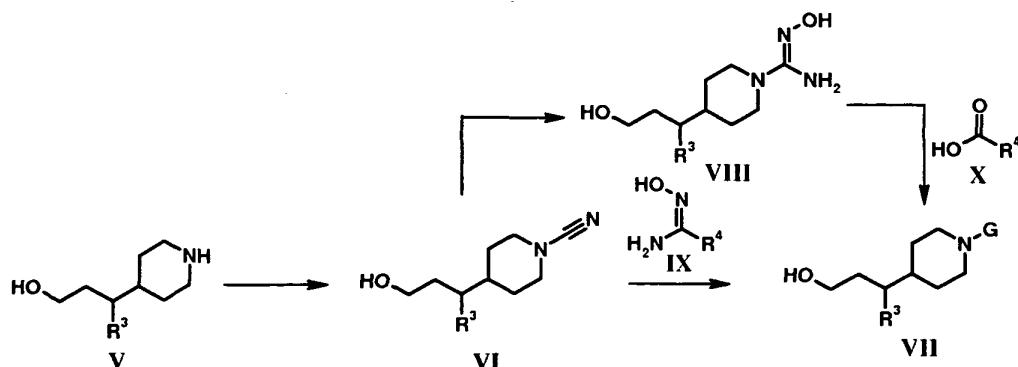
Los compuestos de fórmula (II), en los que PG es un grupo protector adecuado, se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos conocidos (Esquema 1). Por ejemplo, se ha informado previamente del éster de etilo del compuesto (II) en el que PG es Boc (Patente de EE.UU. 6.518.423). La hidrogenación en condiciones estándar producirá el compuesto racémico de fórmula (III). La reducción quiral del alqueno en condiciones adecuadas tales como una hidrogenación en presencia de un catalizador quiral produce los compuestos de fórmula (III) en un exceso enantiomérico elevado. Un ejemplo de un catalizador adecuado es $[Rh(\text{norborenadieno})_2]BF_4$ y (S)-1-[(R)-2-(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenil]-etilbis(2-metilfenil)fosfina. Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener entonces mediante la reducción del ácido carboxílico de fórmula (III) en condiciones estándar, por ejemplo borano en un disolvente adecuado tal como THF. La eliminación del grupo protector se consigue después en condiciones muy conocidas para los expertos en la técnica.

Esquema 1



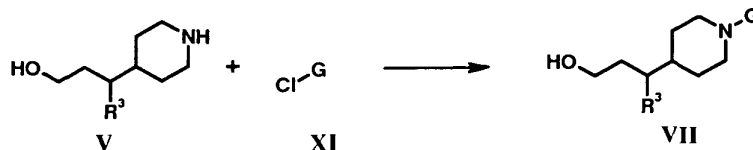
El compuesto de fórmula (V) en la que $R^3=H$ es un compuesto conocido (Esquema 2, Siegel, M. G. *et al. Tetrahedron* **1999**, 55, 11619-11639). Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) en condiciones estándar. Por ejemplo, el tratamiento de los compuestos de fórmula (V) con bromuro de cianógeno seguido por la condensación de la cianamida (VI) resultante con un compuesto de fórmula (IX) en condiciones estándar produce los compuestos de fórmula (VII) en los que X es O. Los compuestos de fórmula (IX) están disponibles comercialmente, o se preparan fácilmente a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes mediante el uso de técnicas muy conocidas. De manera alternativa, la síntesis del oxadiazol regioisomérico, en el que Y es O, se puede conseguir calentando los compuestos de fórmula (VI) con hidroxilamina para proporcionar las N-hidroxi guanidinas de fórmula (VIII) que se pueden condensar con un ácido carboxílico de fórmula (X) en condiciones adecuadas. Los ácidos de fórmula (X) están disponibles comercialmente.

Esquema 2



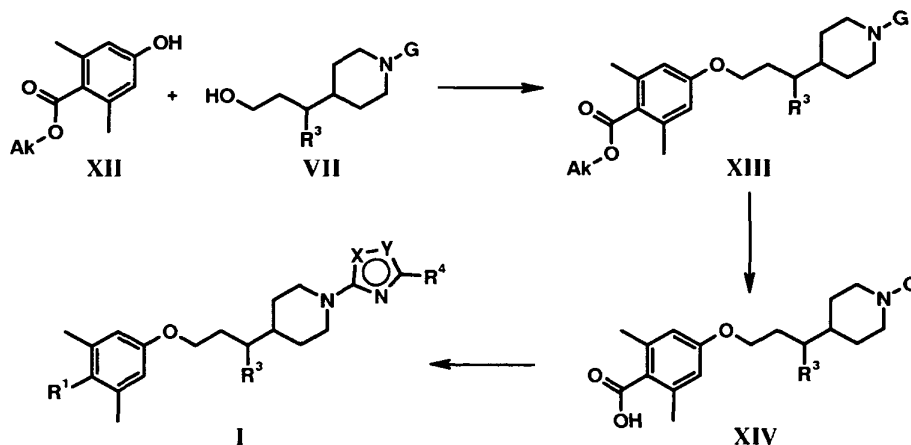
Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar también mediante la condensación de la amina (V) con un cloruro de oxadiazol de fórmula (XI), como se ilustra en el Esquema 3 (Buscemi, S. *et al.* *JCS Perkin I: Org. and Bioorg. Chem.*, **1988**, 1313 y Adembri, G, *et al.* *JCS Perkin I: Org. and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

Esquema 3



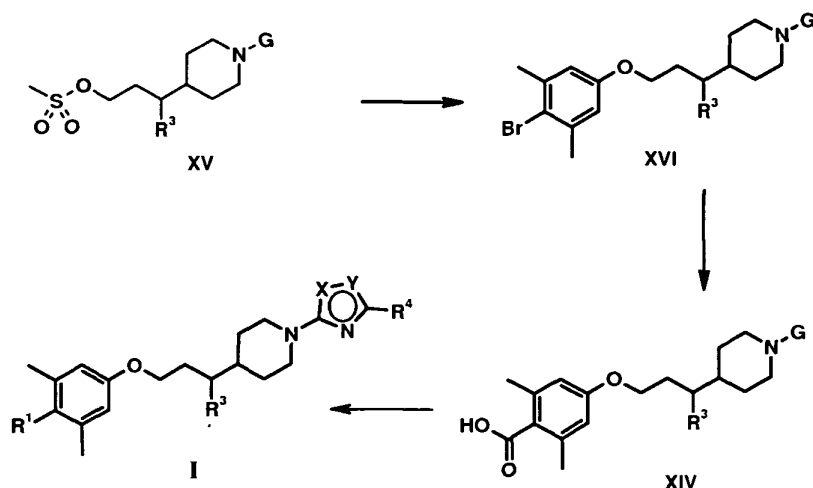
Los compuestos de fórmula (I) se pueden producir como se resume en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula (XII) se forman a partir de los ácidos benzoicos disponibles comercialmente en condiciones estándar. Por ejemplo, el tratamiento del ácido benzoico correspondiente con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno y metanol, a aproximadamente la temperatura ambiente, produce los ésteres de fórmula (XII). La combinación de los compuestos de fórmula (XII) y fórmula (VII) mediante el uso de condiciones de Mitsunobu, por ejemplo en un disolvente adecuado tal como THF, a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente, seguido de la adición de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo proporciona los compuestos de fórmula (XIII). La hidrólisis del éster de fórmula (XIII) en condiciones estándar, por ejemplo mediante el uso de hidróxido de litio acuoso a aproximadamente la temperatura ambiente, proporciona los ácidos carboxílicos de fórmula (XIV). La formación de enlaces amida en condiciones estándar, muy conocidas para los expertos en la técnica, proporciona los compuestos deseados de fórmula (I).

Esquema 4



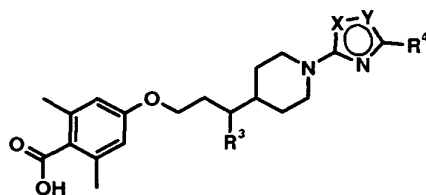
Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se resume en el Esquema 5. La reacción de los compuestos de fórmula (XV) (que se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos de fórmula (VII)) con 4-bromo-3,5-dimetilfenol en sulfolano con K₂CO₃ a 85 °C, proporciona los compuestos de fórmula (XVI). La reacción posterior con *n*-butil-litio en THF a -78 °C, seguido de parada de la reacción con CO₂, proporciona los compuestos de fórmula (XIV). La formación posterior del enlace amida, en condiciones estándar, muy conocidas para los expertos en la técnica, proporciona los compuestos de fórmula (I), como se describió anteriormente.

Esquema 5



Se pueden preparar otros compuestos de fórmula (I) mediante métodos análogos a los descritos anteriormente o mediante métodos conocidos *per se*. En los ejemplos se hallan detalles adicionales para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Según 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, como se definió anteriormente, que comprende acoplar un compuesto de fórmula (XIV):



(XIV)

con una amina de fórmula R²NH₂, en la que R², R³, R⁴, X e Y son como se definieron 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.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por separado o en forma de bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo 5 a 1.000, compuestos, y más preferiblemente 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Las bibliotecas de compuestos se pueden preparar mediante una aproximación combinatoria de "división y mezcla" o mediante síntesis paralela múltiple mediante el uso de química en fase de disolución o en fase sólida, mediante el uso de procedimientos conocidos para los expertos en la técnica.

Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), se pueden proteger los grupos funcionales lábiles de los compuestos intermedios, p.ej. grupos hidroxilo, carboxi y amino. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de fórmula (I), o pueden estar presentes en el compuesto final de fórmula (I). Una discusión exhaustiva sobre la manera en la que se pueden proteger los diversos grupos funcionales lábiles y los métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se proporciona, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, Nueva York, 2^a edición.

Cualquier intermedio nuevo, tal como los definidos anteriormente, puede tener utilidad en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), y, por lo tanto, también se incluyen dentro del alcance de la invención, por ejemplo los compuestos de las fórmulas (XIII) y (XIV) o una sal o derivado protegido de los mismos.

Los procedimientos para la producción de los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente también representan aspectos adicionales de la invención.

Como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles como agonistas de GPR119, p.ej. para el

tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad y la diabetes. Para tal uso, los compuestos de fórmula (I) se administrarán en general en forma de una composición farmacéutica.

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

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

Preferiblemente, la composición está compuesta de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz atóxica de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Además, la invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad modulando GPR119, lo que da como resultado el tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad, p.ej. regulando la saciedad, o para el tratamiento de la diabetes, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz atóxica de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso concreto dependerá del hospedador particular, y la naturaleza y la gravedad de las afecciones para las que el ingrediente activo se va a administrar. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de manera conveniente en una forma farmacéutica unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia.

- 20 En la práctica, los compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según las técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede tener una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p.ej. oral o parenteral (que incluye intravenosa).

- 25 Así, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral, tales como cápsulas, pastillas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, 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 farmacéuticas habituales expuestas anteriormente, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar también por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos. El producto se puede moldear después de manera conveniente hasta la presentación deseada.

Los compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden incluir también en las composiciones farmacéuticas en combinación con otro u otros compuestos terapéuticamente activos.

- 40 El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido, o gas. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, yeso, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato magnésico, y ácido esteárico. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva, y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

- 45 Al preparar las composiciones para la forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, se puede usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; a la vez que se pueden usar vehículos tales como almidones, carbohidratos, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades farmacéuticas orales preferidas en las que se emplean los vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas habituales.

- 50 Se puede preparar un comprimido que contiene la composición de esta invención mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes secundarios. Los comprimidos producidos mediante compresión se pueden preparar comprimiendo en un aparato adecuado el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando en un aparato adecuado una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferiblemente de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 5 g del ingrediente activo, y cada pastilla o cápsula contiene preferiblemente

de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 5 g del ingrediente activo.

Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5 g de agente activo, mezclado con una cantidad adecuada y conveniente de vehículo que puede variar de alrededor del 5 a alrededor del 95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias contienen en general entre alrededor de 1 mg a alrededor de 2 g del ingrediente activo, en general 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, o 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado, tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilen glicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación improvisada de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser fluida de manera eficaz para su utilización sencilla en jeringas. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; así, preferiblemente se debería conservar contra la acción contaminante de los microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p.ej. glicerol, propilen glicol y polietilen glicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para el uso tópico, tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvos secantes, o similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para el uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar mediante el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por medio de métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con alrededor de un 5%p a alrededor de un 10%p del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para la administración rectal, en la que el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar de manera conveniente mezclando primero la composición con el/los vehículo(s) ablandado(s) o fundido(s), seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los ingredientes de vehículos anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea adecuado, uno o más ingredientes de vehículos adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (que incluyen anti-oxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se pueden preparar también en forma concentrada en polvo o líquido.

En general, los niveles de dosis del orden de 0,01 mg/kg a alrededor de 150 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas, o de manera alternativa alrededor de 0,5 mg a alrededor de 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la obesidad se puede tratar de manera eficaz mediante la administración de alrededor de 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o de manera alternativa alrededor de 0,5 mg a alrededor de 3,5 g por paciente por día.

Se entiende, 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, momento de la administración, vía de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que GPR119 desempeña un papel.

Así, la invención proporciona además un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que GPR119 desempeña un papel que comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las enfermedades o afecciones en las que GPR119 desempeña un papel incluyen obesidad y diabetes. En el contexto de la presente solicitud, el tratamiento de la obesidad pretende abarcar el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como la obesidad y otros trastornos de la alimentación asociados a una ingesta excesiva de alimentos, p.ej. mediante la reducción del apetito y el peso corporal, el mantenimiento de la reducción del peso y la prevención de rebotes y diabetes (que incluye 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 disli-

pidemia). Y el tratamiento de pacientes que tienen una sensibilidad anormal a las grasas ingeridas, lo que conduce a dispepsia funcional. Los compuestos de la invención se pueden usar también para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como el síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL e hipertensión.

- 5 Los compuestos de la invención pueden ofrecer ventajas sobre los compuestos que actúan por medio de mecanismos diferentes para el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, ya que pueden ofrecer protección a las células β , cAMP y secreción de insulina incrementadas y también un vaciamiento gástrico lento.

- 10 Los compuestos de la invención se pueden usar también para el tratamiento de afecciones caracterizadas por una masa ósea baja tales como asosteopenia, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad periodontal, pérdida ósea alveolar, pérdida ósea por osteotomía, pérdida ósea idiopática de la infancia, enfermedad de Paget, pérdida ósea debida a cáncer metastásico, lesiones osteolíticas, curvatura de la columna vertebral y pérdida de altura.

- 15 La invención también proporciona un método para la regulación de la saciedad, que comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de la obesidad, que comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 La invención también proporciona un método para el tratamiento de la diabetes, que incluye diabetes Tipo 1 y Tipo 2, en particular diabetes tipo 2, que comprende una etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 La invención también proporciona un método para el tratamiento del síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o hipertensión que comprende una etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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 como se definió anteriormente.

- 30 En los métodos de la invención, el término "tratamiento" incluye tanto el tratamiento terapéutico como el profiláctico.

Los compuestos de fórmula (I) pueden exhibir propiedades ventajosas en comparación con los agonistas de GPR119 conocidos, por ejemplo, los compuestos pueden exhibir una solubilidad mejorada, por lo que mejoran las propiedades de absorción y biodisponibilidad, u otras propiedades ventajosas para los compuestos a usar como productos farmacéuticos.

- 35 Los compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar solos o en combinación con otro u otros compuestos terapéuticamente activos. Los otros compuestos terapéuticamente activos pueden ser para 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 manera simultánea, secuencial o por separado.

- 40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar con otros compuestos activos para el tratamiento de la obesidad y/o la diabetes, por ejemplo insulina y análogos de insulina, inhibidores de lipasa gástrica, inhibidores de lipasa pancreática, sulfonil ureas y análogos, biguanidas, agonistas $\alpha 2$, glitazonas, agonistas de PPAR- γ , agonistas mixtos de PPAR- α/γ , agonistas de RXR, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, inhibidores de la α -glucosidasa, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, agonistas de GLP-1, p.ej. análogos y moléculas miméticas de GLP-1, β -agonistas, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes de disminución 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 amilina, inhibidores de lipooxigenasa, análogos de somatostatina, activadores de glucuquinasa, antagonistas de glucagón, agonistas de la señalización de insulina, inhibidores de PTP1B, inhibidores de la gluconeogénesis, agentes antilipolíticos, inhibidores de GSK, agonistas del receptor de galanina, agentes anoréxicos, agonistas del receptor de CCK, leptina, fármacos antiobesidad serotoninérgicos/dopaminérgicos, inhibidores de la reabsorción, p.ej. sibutramina, antagonistas de CRF, proteínas de unión a CRF, compuestos tiromiméticos, inhibidores de aldosa reductasa, antagonistas de receptores glucocorticoides, inhibidores de NHE-1 o inhibidores de sorbitol deshidrogenasa.

- 55 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 antiobesidad representa un aspecto adicional de la invención.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de la obesidad en un mamífero, tal como un ser humano, y dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiobesidad, a un mamífero que lo necesita.

5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiobesidad para el tratamiento de la obesidad.

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 uso en combinación con otro agente antiobesidad, para el tratamiento de la obesidad.

10 El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el/los otro(s) agente(s) antiobesidad se pueden co-administrar o administrar de manera secuencial o por separado.

La co-administración incluye la administración de una formulación que incluye tanto el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el/los otro(s) agente(s) antiobesidad, o la administración simultánea o por separado de formulaciones diferentes de cada agente. Cuando los perfiles farmacológicos del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el/los otro(s) agente(s) antiobesidad lo permitan, se puede preferir la coadministración de los dos agentes.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiobesidad en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiobesidad, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención también abarca el uso de tales composiciones en los métodos descritos anteriormente.

Los agonistas de GPCR119 son de uso particular en combinación con agentes antiobesidad que actúan centralmente.

25 El otro agente antiobesidad para el uso en las terapias de combinación según este aspecto de la invención es preferiblemente un modulador de CB-1, p.ej. un antagonista o agonista inverso de CB-1. Los ejemplos de moduladores de CB-1 incluyen SR141716 (rimonabant) y SLV-319 ((4S)-(-)-3-(4-clorofenil)-N-metil-N-[(4-clorofenil)sulfonyl]-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 03/051851, 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 04/058145, 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 04/108728, y las referencias descritas en esos documentos.

35 Otras enfermedades o afecciones en las que se ha propuesto que GPR119 desempeña un papel incluyen las descritas en los documentos WO 00/50562 y US 6.468.756, por ejemplo trastornos cardiovasculares, hipertensión, trastornos respiratorios, anormalidades gestacionales, trastornos gastrointestinales, trastornos inmunitarios, trastornos del músculo esquelético, depresión, fobias, ansiedad, trastornos del estado de ánimo y enfermedad de Alzheimer.

40 Todas las publicaciones, que incluyen, pero sin limitación, las patentes y solicitud de patente citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan como referencia como si se hubiera indicado de forma concreta e individual que cada publicación individual se incorpora como referencia en la presente memoria en toda su extensión.

La invención se describirá ahora con referencia a los ejemplos siguientes que tienen propósitos ilustrativos y no se deben considerar como una limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

45 Materiales y métodos

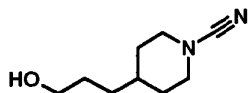
La cromatografía en columna se llevó a cabo en SiO₂ (malla 40-63) a menos que se especifique de otra manera. Los datos de LCMS se obtuvieron como sigue: Columna Atlantis 3μC₁₈ (3,0 x 20,0 mm, caudal = 0,85 mL/min) eluyendo con una disolución de H₂O-CH₃CN que contiene un 0,1% de HCO₂H durante 6 min con detección UV a 220 nm. Información del gradiente: 0,0-0,3 min 100% de H₂O; 0,3-4,25 min: Rampa hasta 10% de H₂O-90% de CH₃CN; 4,25-4,4 min: Rampa hasta 100% de CH₃CN; 4,4-4,9 min: Mantenimiento a 100% de CH₃CN; 4,9-6,0 min: Vuelta a 100% de H₂O. Los espectros de masas se obtuvieron mediante el uso de una fuente de ionización por electronebulización en los modos de ión positivo (ES⁺) o negativo (ES⁻).

Abreviaturas y acrónimos: Ac: Acetilo; *t*-Bu: *terc*-Butilo; DCM: Diclorometano; DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo; DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina; EDCI: Hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Et: Etilo; h:

hora(s); min: minuto(s); HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol; IH: Isohexano; Me: Metilo; Ph: Fenilo; TR: Tiempo de retención; TBAD: azodicarboxilato de di-*tert*-butilo; THF: Tetrahydrofurano.

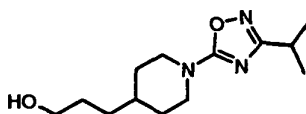
Las síntesis de los compuestos siguientes se han descrito en otra parte: *N*-Hidroxiisobutiramidina: *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7316-7321; 3-Piperidin-4-ilpropan-1-ol: *Tetrahedron* **1999**, 55, 11619-11639. Los demás compuestos estuvieron disponibles de fuentes comerciales.

Preparación 1: 4-(3-Hidroxipropil)piperidin-1-carbonitrilo



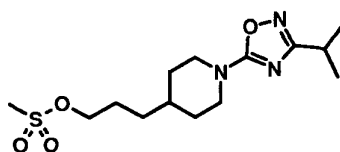
Se añadió una suspensión espesa de NaHCO₃ (35,2 g, 0,42 mol) en H₂O (70 mL) a una disolución agitada de 3-piperidin-4-ilpropan-1-ol (20,0 g, 0,14 mol) en DCM a 0 °C. Se añadió una disolución de BrCN (17,8 g, 0,17 mol) en DCM (19 mL) a la reacción a lo largo de 1 min, y después se continuó con la agitación a 0 °C durante 0,5 h. La reacción se agitó después a 20 °C durante 2 h, antes de lavarla con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La disolución de DCM se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite que se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, antes de filtrarlo 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]⁺.

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



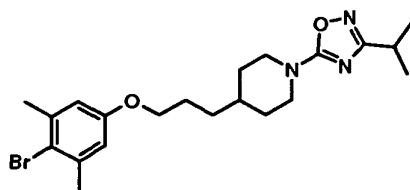
Se añadió ZnCl₂ (1 M en Et₂O, 145 mL, 145 mmol) a lo largo de 20 min a una disolución agitada de 4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carbonitrilo (**Preparación 1**, 20,3 g, 121 mmol) y *N*-hidroxiisobutiramidina (14,8 g, 145 mmol) en EtOAc (290 mL) y THF (270 mL). Después de 2 h, el precipitado blanco que se formó se recogió y se lavó con THF-EtOAc (1:1, 50 mL). Este precipitado se disolvió en EtOH (550 mL) y HCl 12 M (70 mL), y después la disolución se agitó con calentamiento a 70 °C durante 16 h. El EtOH se eliminó a vacío, el resto se diluyó con H₂O, y después se ajustó el pH a 7 con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), después los extractos combinados se lavaron con salmuera, antes de secarlos (MgSO₄). La filtración y la extracción del disolvente proporcionó el compuesto del título: *m/z* (ES⁺) = 254,1 [*M* + H]⁺.

Preparación 3: Éster 3-[1-(3-isopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-propílico de ácido metanosulfónico



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,64 mL, 21,2 mmol) en DCM (5 mL) gota a gota a una disolución de 3-[1-(3-isopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol (**Preparación 2**, 4,46 g, 17,6 mmol) y NEt₃ (4,9 mL, 35,3 mmol) en DCM (35 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, y después se repartió entre EtOAc (250 mL) y HCl 0,5 M (150 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, antes de secarla (MgSO₄), se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título: TR = 3,32 min; *m/z* (ES⁺) = 332,08 [*M* + H]⁺.

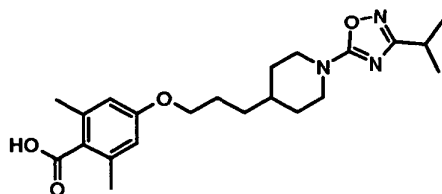
Preparación 4: 4-[3-(4-Bromo-3,5-dimetilfenoxi)propil]-1-(3-isopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina



Se añadió 4-Bromo-3,5-dimetilfenol (607 mg, 302 μmol) y K₂CO₃ (1,25 g, 906 μmol) a una disolución de éster 3-[1-(3-isopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propílico de ácido metanosulfónico (**Preparación 3**, 1,00 g, 302 μmol) en sulfolano (10 mL), y la disolución resultante se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con

Et₂O (75 mL) y H₂O (75 mL), y la capa orgánica se lavó con H₂O, NaOH 2 M (2x) y salmuera, antes de secarla (MgSO₄). La filtración, la extracción del disolvente y la purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc-IH, 22:3) proporcionaron el compuesto del título: TR = 4,96 min; *m/z* (ES⁺) = 436,22 [*M* + H]⁺.

Preparación 5: Ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzoico



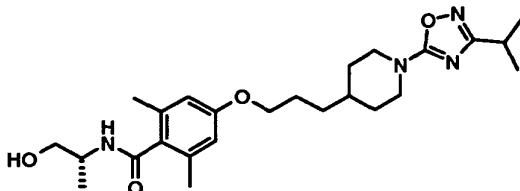
5

10

A una disolución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano (1,72 mL, 2,75 mmol) en THF anhidro (1,2 mL) a -78 °C bajo argón, se le añadió una disolución de 4-[3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina (**Preparación 4**, 600 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (1,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 50 min, después se hizo burbujear gas CO₂ a través de la mezcla de reacción a medida que se calentaba a temperatura ambiente (~0,5 h). La mezcla de reacción se paró con H₂O y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (2x), y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La filtración, la extracción del disolvente y la purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc-IH-AcOH, 30:69,7:0,3) proporcionaron el compuesto del título: TR = 3,84 min; *m/z* (ES⁺) = 402,42 [*M* + H]⁺.

15

Ejemplo 1: N-((*R*)-2-Hidroxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida



20

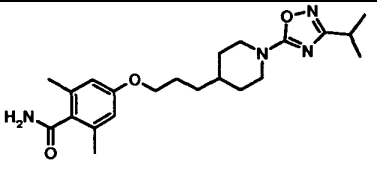
Se añadió HOBt·H₂O (56,9 mg, 421 μmol) y EDCI (80,7 mg, 421 μmol) a una disolución agitada de ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzoico (**Preparación 5**, 130 mg, 324 μmol). Después de 25 min., se añadió (*R*)-2-aminopropan-1-ol (97,4 mg, 1,30 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 16 h. El THF se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y NaOH 2 M. La fase orgánica se separó y se lavó con NaOH 2 M, HCl 1 M y salmuera, antes de secarla (MgSO₄). La filtración, evaporación del disolvente, y purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc) proporcionó el compuesto del título: δ_H (CDCl₃) 1,25-1,37 (m, 11H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,92 (sept, 1H), 3,01-3,12 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 4,10-4,22 (m, 2H), 4,26-4,40 (m, 1H), 5,76-5,85 (m, 1H), 6,58 (s, 2H); TR = 3,49 min; *m/z* (ES⁺) = 459,38 [*M* + H]⁺.

25

Las amidas enumeradas en la **Tabla 1** se sintetizaron condensando ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzoico (**Preparación 5**) con la amina adecuada, empleando un procedimiento similar al resumido en el **Ejemplo 1**.

Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre	Espectros
2		N-(2-Hidroxietil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida	TR = 3,42 min; <i>m/z</i> (ES ⁺) = 445,36 [<i>M</i> + H] ⁺
3		N-((<i>S</i>)-2,3-Dihidroxiopropil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida	TR = 3,29 min; <i>m/z</i> (ES ⁺) = 475,39 [<i>M</i> + H] ⁺

4		4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida	TR = 3,48 min; m/z (ES^+) = 401,21 [$M + H$] ⁺
---	---	--	---

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

Ensayo Indicador de Levaduras

Los ensayos indicadores basados en células de levadura se han descrito previamente en la bibliografía (p.ej. véase 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). Brevemente, se han modificado células de levadura de forma que la G-alfa de levadura endógena (GPA1) se ha delecionado, y sustituido con quimeras de proteína G construidas mediante el uso de diversas técnicas. Además, el GPCR de levadura endógeno, Ste3, se ha delecionado para posibilitar la expresión heteróloga de un GPCR mamífero de elección. En la levadura, los elementos de la ruta de transducción de señales de feromonas, que están conservadas en las células eucarióticas (por ejemplo, la ruta de proteína quinasas activadas por nitrógeno), controlan la expresión de Fus1. Colocando β -galactosidasa (LacZ) bajo el control del promotor de Fus1 (Fus1p), se ha desarrollado un sistema mediante el cual la activación del receptor conduce a una lectura enzimática.

Las 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). Brevemente, las células de levadura se cultivaron durante la noche en placas de triptona de levadura (YT). El ADN monocatenario portador (10 μ g), 2 μ g de cada uno de los dos plásmidos indicadores Fus1p-LacZ (uno con un marcador de selección URA y uno con TRP), 2 μ g de GPR119 (receptor humano o de ratón) en el vector de expresión en levaduras (2 μ g de origen de replicación) y un tampón de acetato de litio/polietileno glicol/TE se pipetearon en un tubo Eppendorf. El plásmido de expresión en levaduras que contiene el control receptor/no receptor tiene un marcador de LEU. Las células de levadura se inocularon en esta mezcla, y la reacción tuvo lugar a 30 °C durante 60 min. Las células de levadura se sometieron después a choque térmico a 42 °C durante 15 min. Las células se lavaron después y se extendieron en las placas de selección. Las placas de selección son medios de levadura sintéticos definidos menos LEU, URA y TRP (SD-LUT). Después de incubar a 30 °C durante 2-3 días, las colonias que crecían en las placas de selección se ensayaron en el ensayo LacZ.

Para llevar a cabo ensayos enzimáticos fluorimétricos para β -galactosidasa, se cultivaron células de levadura que portaban el receptor GPR119 humano o de ratón durante la noche en medio SD-LUT líquido a una concentración insaturada (es decir, las células todavía se estaban dividiendo y no habían alcanzado la fase estacionaria). Se diluyeron en medio nuevo a una concentración de ensayo óptima, y se añadieron 90 μ l de células de levadura a placas negras de poliestireno de 96 pocillos (Costar). Los compuestos, disueltos en DMSO y diluidos en una disolución del 10% de DMSO a 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 el sustrato para la β -galactosidasa a cada pocillo. En estos experimentos, se usó Fluoresceína di (β -D-galactopiranosido) (FDG), un sustrato para la enzima que libera fluoresceína, que permite una lectura fluorimétrica. Se añadieron 20 μ l por pocillo de FDG 500 μ M/2,5% de Triton X100 (el detergente fue necesario para hacer que las células fueran permeables). Tras la incubación de las células con el sustrato durante 60 min, se añadieron 20 μ l por pocillo de carbonato sódico 1 M para terminar la reacción y aumentar la señal fluorescente. Las placas se leyeron después en un fluorímetro a 485/535 nm.

Los compuestos de la invención dan un incremento de la señal fluorescente de al menos ~ 1,5 veces de la señal de fondo (es decir, la señal obtenida en presencia de un 1% de DMSO 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 expresaba GPR119 humano recombinante, y esta línea celular se puede usar para investigar el efecto de los compuestos de la invención sobre los niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP). Las monocapas de células se lavan con solución salina tamponada con fosfato y se estimulan a 37 °C durante 30 min con diversas concentraciones de compuesto en tampón de estimulación más un 1% de DMSO. Las células se lisan después y se determina el contenido de cAMP mediante el uso del equipo de cAMP Perkin Elmer AlphaScreen™ (Ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado). Los tampones y las condiciones de ensayo son como describen en el protocolo del fabricante.

Estudio de alimentación in vivo

El efecto de los compuestos de la invención sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos y agua se puede exa-

minar en ratas Sprague-Dawley macho con alimentación libre mantenidas con iluminación invertida. Los compuestos de ensayo y los compuestos de referencia se dosifican mediante vías de administración adecuadas (p.ej., de manera intraperitoneal u oral), y se hacen medidas durante las 24 h siguientes. Las ratas se mantienen individualmente en jaulas de polipropileno con suelos de malla metálica a una temperatura de 21 ± 4 °C y un $55 \pm 20\%$ de humedad. Se colocan bandejas de polipropileno con almohadillas de jaula por debajo de cada jaula para detectar cualquier vertido de alimento. Los animales se mantienen con un ciclo luz-oscuridad invertido (luces apagadas durante 8 h, de 09:30-17:30 h), durante cuyo tiempo la habitación se ilumina con luz roja. Los animales tienen acceso libre a una dieta de ratas en polvo estándar y agua corriente durante un periodo de aclimatación de dos semanas. La dieta está contenida en recipientes de alimentación de vidrio con tapas de aluminio. Cada tapa tenía un orificio de 3-4 cm para permitir el acceso al alimento. Se pesan los animales, los recipientes de alimentación y las botellas de agua (con una precisión de 0,1 g) en el inicio del periodo oscuro. Los recipientes de alimentación y las botellas de agua se miden posteriormente 1, 2, 4, 6 y 24 h después de administrar a los animales un compuesto de la invención, y cualquier diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en los valores basales se compara con los controles tratados con vehículo.

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

Cultivo Celular

Se obtuvieron células HIT-T15 (pase 60) de la ATCC, y se cultivaron en medio RPMI1640 complementado con un 10% de suero bovino fetal y selenito sódico 30 nM. Todos los experimentos se llevaron a cabo con células antes del pase 70, de acuerdo con la bibliografía, que describe propiedades alteradas de esta línea celular en los números de pase superiores a 81 (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. *Diabetes*. Enero de 1989; 38(1):44-8).

Ensayo de cAMP

Se colocaron en placas células HIT-T15 en medio de cultivo estándar en placas de 96 pocillos a 100.000 células/ 0,1 ml/ pocillo y se cultivaron durante 24 hr, y después el medio se desechó. Las células se incubaron durante 15 min a temperatura ambiente con 100 μ l de tampón de estimulación (solución salina tamponada con Hanks, HEPES 5 mM, IBMX 0,5 mM, 0,1% de BSA, pH 7,4). Esto se desechó y se sustituyó con 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 un 0,5% de DMSO. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadieron 75 μ l de tampón de lisis (HEPES 5 mM, 0,3% de Tween-20, 0,1% de BSA, pH 7,4) por pocillo y la placa se agitó a 900 rpm durante 20 min. La materia particulada se eliminó mediante centrifugación a 3000 rpm durante 5 min, y después las muestras se transfirieron por duplicado a placas de 384 pocillos, y se procesaron siguiendo las instrucciones del equipo de ensayo de cAMP de Perkin Elmer AlphaScreen. Brevemente, se prepararon 25 μ l de reacciones que contenían 8 μ l de muestra, 5 μ l de mezcla de microesferas aceptoras y 12 μ l de mezcla de detección, de forma que la concentración de los componentes de la reacción final es la misma que se indica en las instrucciones del equipo. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 150 min, y la placa se leyó mediante el uso de un instrumento Packard Fusion. Las medidas de 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 absolutas de cAMP. Los datos se analizaron mediante el uso del programa informático XLfit 3.

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

Ensayo de secreción de insulina

Se colocan en placas células HIT-T15 en medio de cultivo estándar en placas de 12 pocillos a 10^6 células/ 1 ml/ pocillo y se cultivan durante 3 días, y después se desecha el medio. Las células se lavan x 2 con tampón Krebs-Ringer (KRB) complementado 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 0,1% de albúmina de suero bovino. Las células se incuban con 1 ml de KRB a 37 °C durante 30 min, que se recoge y se usa para medir los niveles basales de secreción de insulina para cada pocillo. Después se añaden diluciones de compuesto (0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 μ M) a pocillos por duplicado en 1 ml de KRB, complementado con glucosa 5,6 mM. Después de 30 min de incubación a 37 °C, las muestras se extraen para la determinación de los niveles de insulina. La medida de la insulina se lleva a cabo mediante el uso del equipo ELISA de Insulina de Rata de Mercodia, siguiendo las instrucciones del fabricante, con una curva patrón de concentraciones conocidas de insulina. Para cada pocillo, se corrigen los niveles de insulina mediante la sustracción del nivel basal de secreción a partir de la preincubación en ausencia de glucosa. Los datos se analizaron mediante el uso del programa informático XLfit 3.

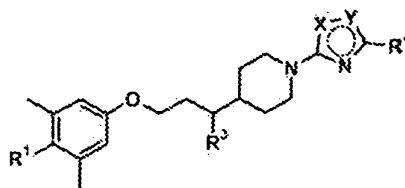
Ensayos de Tolerancia a la Glucosa Oral

Se determinó el efecto de los compuestos de la invención sobre la tolerancia a la glucosa (Glc) oral en ratas Sprague-Dawley macho. Se retiró el alimento 16 h antes de la administración de Glc, y permaneció retirado a lo

- largo de todo el estudio. Las ratas tuvieron acceso libre a agua durante el estudio. Se realizó un corte en las colas de los animales, después se extrajo sangre (1 gota) para la medida de los niveles basales de Glc 60 min antes de la administración de la carga de Glc. Después, se pesaron las ratas y se les administró una dosis oral de compuesto de ensayo o vehículo (20% de hidroxipropil- β -ciclodextrina acuosa) 45 min antes de la extracción de otra muestra de sangre y el tratamiento con la carga de Glc (2 g kg⁻¹ p.o.). Después se tomaron muestras de sangre de la punta cortada de la cola 5, 15, 30, 60, 120, y 180 min tras la administración de Glc. Se midieron los niveles sanguíneos de glucosa justo después de la recogida mediante el uso de un glucosímetro disponible comercialmente (OneTouch® Ultra™ de Lifescan). Los compuestos representativos de la invención redujeron estadísticamente la oscilación de la Glc a dosis de ≤ 10 mg kg⁻¹.
- El efecto de los compuestos de la invención sobre la tolerancia a la glucosa (Glc) oral se puede determinar también en ratones macho C57B1/6 o *ob/ob*. Se retira el alimento 5 h antes de la administración de Glc, y permanece retirado a lo largo de todo el estudio. Los ratones tienen acceso libre a agua durante el estudio. Se realiza un corte en las colas de los animales, después se extrae sangre (20 μ L) para la medida de los niveles basales de Glc 45 min antes de la administración de la carga de Glc. Después, se pesan los ratones y se les administra una dosis oral de compuesto de ensayo o vehículo (20% de hidroxipropil- β -ciclodextrina acuosa o 25% de Gelucire 44/14 acuoso) 30 min antes de la extracción de otra muestra de sangre (20 μ L) y tratamiento con la carga de Glc (2-5 g kg⁻¹ p.o.). Después se toman muestras de sangre (20 μ L) 25, 50, 80, 120, y 180 min tras la administración de Glc. Las muestras de sangre de 20 μ L para la medida de los niveles de Glc se toman de la punta cortada de la cola en micropipetas desechables (Dade Diagnostics Inc., Puerto Rico), y la muestra se añade a 480 μ L de reactivo de hemólisis. Después se añaden alícuotas de 20 μ L por duplicado de la sangre hemolizada diluida a 180 μ L de reactivo de Trinder para glucosa (método colorimétrico enzimático (Trinder) de Sigma) en una placa de ensayo de 96 pocillos. Después de mezclar, las muestras se dejan a t.a. durante 30 min antes de leerlas con patrones de Glc (equipo estándar combinado de glucosa/urea-nitrógeno de Sigma).

REIVINDICACIONES

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



(I)

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

- 5 R^1 es $-\text{CONHR}^2$;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o alquilo C_{2-3} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

R^3 es hidrógeno o metilo; y

R^4 es alquilo C_{2-5} .

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es O.

- 10 3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y es O.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es alquilo C_{1-3} o alquilo C_{2-3} sustituido con uno o dos grupos hidroxilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es 2-hidroxietilo, 2-hidroxil-1-metiletilo, 2,3-dihidroxipropilo o 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo.

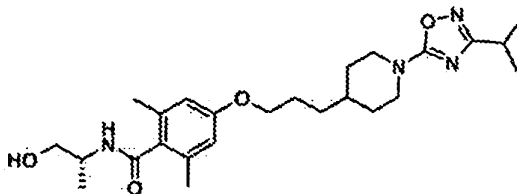
- 15 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es hidrógeno.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es metilo y el estereocentro producido tiene la configuración (R).

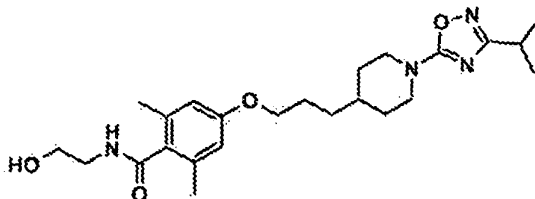
- 20 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es alquilo C_{3-4} .

9. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es *n*-propilo, isopropilo, o *terc*-butilo.

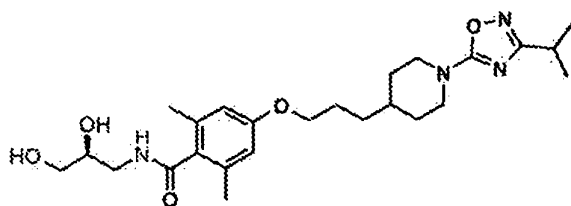
10. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



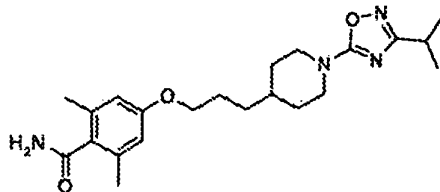
- 25 N-((R)-2-Hidroxil-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida;



N-(2-Hidroxietil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida;



N-((S)-2,3-Dihidroxiopropil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida; o



4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetilbenzamida,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la regulación de la saciedad.

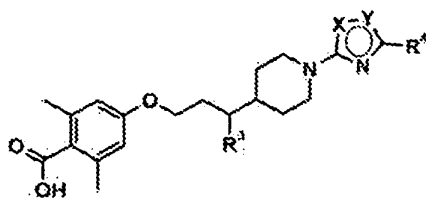
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad.

10 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento o la prevención del síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o hipertensión.

15 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento.

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



(XIV)

20 con una amina de fórmula R^2NH_2 , en la que R^2 , R^3 , R^4 , X e Y son como se definieron en la reivindicación 1.