

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 865**

51 Int. Cl.:
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09785304 .8**
96 Fecha de presentación: **10.07.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2321308**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.05.2011**

54 Título: **Agonistas de GPCR de piperidina**

30 Prioridad:
10.07.2008 GB 0812640
20.02.2009 GB 0902796

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.10.2012

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

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

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 2 387 865 T3

DESCRIPCIÓN

Agonistas de GPCR de piperidina.

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere 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, por ejemplo, como reguladores de la saciedad, síndrome metabólico y para el tratamiento de la diabetes.

10 La obesidad se caracteriza por una masa excesiva de tejido adiposo con relación al tamaño corporal. Clínicamente, la masa de grasa corporal es estimada mediante el índice de masa corporal (BMI; peso (kg)/altura (m)²) o circunferencia de la cintura. Se considera que los individuos son obesos cuando el BMI es mayor que 30 y han sido establecidas las consecuencias médicas de tener sobrepeso. Se ha considerado un criterio médico aceptado durante algún tiempo que un peso corporal aumentado, especialmente como consecuencia de la grasa corporal abdominal, está asociado con un riesgo aumentado de diabetes, hipertensión, enfermedad cardíaca y otras numerosas complicaciones de la salud como artritis, apoplejía, enfermedad de la vesícula biliar, problemas musculares y respiratorios, dolor de espalda e incluso ciertos cánceres.

15 Los intentos farmacológicos para el tratamiento de la obesidad se han dirigido principalmente a reducir la masa de grasa alterando el equilibrio, el aporte y el consumo de energía. Muchos estudios han establecido claramente la conexión entre la adiposidad y el circuito cerebral implicado en la regulación de la homeóstasis de energía. La evidencia directa e indirecta sugiere que las trayectorias serotoninérgica, dopaminérgica, adrenérgica, colinérgica, endocarbinoide, opioide e histaminérgica, además de muchas trayectorias de neuropéptidos (por ejemplo, neuropéptido Y y melanocortinas) están implicadas en el control central del aporte y el consumo de energía. Los centros hipotalámicos son capaces también de detectar las hormonas periféricas implicadas en el mantenimiento del peso corporal y el grado de adiposidad, como la insulina y leptina y péptidos derivados de tejidos grasos.

20 Los fármacos dirigidos a la patofisiológica asociada con la diabetes de tipo I dependiente de insulina y la diabetes de tipo II no dependiente de insulina tienen muchos efectos secundarios potenciales y no abordan adecuadamente la dislipidemia y la hiperglicemia en una elevada proporción de pacientes. El tratamiento está enfocado a menudo en las necesidades individuales del paciente usando dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos e insulina, pero hay una necesidad continuada de nuevos agentes antidiabéticos, particularmente que puedan ser mejor tolerados con menos efectos adversos.

30 Análogamente, el síndrome metabólico (síndrome X) pone a la gente en un riesgo elevado de enfermedad de las arterias coronarias, y se caracteriza por un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad central (tejido graso excesivo en la zona abdominal), intolerancia a la glucosa, triglicéridos elevados y colesterol HDL bajo y una elevada presión sanguínea. La isquemia de miocardio y la enfermedad microvascular tienen una mortalidad establecida asociada con un síndrome metabólico sin tratar o escasamente controlado.

35 Hay una necesidad continuada de nuevos agentes antiobesidad y antidiabéticos, particularmente que sean bien tolerados y con pocos efectos adversos.

El GPR119 (anteriormente denominado GPR116) es un GPCR identificado como SNORF25 en el documento WO 00/50562 que describe receptores humanos y de ratas, el documento US 6.468.756 describe también el receptor de ratón (números de acceso AAN95194 (humano), AAN95195 (rata) y ANN95196 (ratón)).

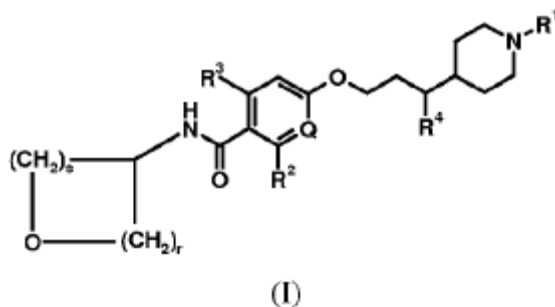
40 En seres humanos, el GPR119 es expresado en el páncreas, intestino delgado, colon y tejido adiposo. El perfil de expresión del receptor de GPR119 humano indica su utilidad potencial como diana para el tratamiento de la obesidad y diabetes.

45 Las solicitudes de patentes internacionales WO 2005/061489, WO2006/070208 y WO 2006/067532 describen derivados heterocíclicos como agonistas de receptores de GPR119. Las solicitudes de patentes internacionales WO 2006/067531, WO 2007/003960, WO 2007/003961, WO 2007/003962 y WO 2007/003964, WO 2007/116230 y WO 2007/116229 describen agonistas de receptores de GPR119.

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

Sumario de la Invención

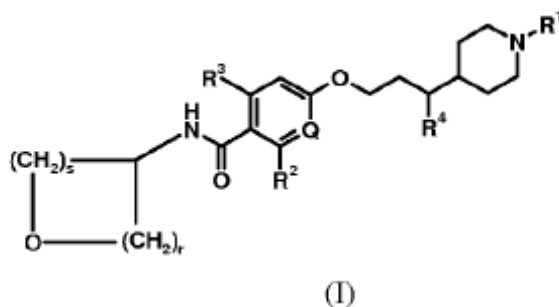
Compuestos de fórmula (I):



O sus sales farmacéuticamente aceptables, son agonistas de GPR 119 y son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la diabetes y la obesidad.

Descripción detallada de la invención

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



en la que R¹ es:



- 10 en las que uno de W, X e Y es N o CH y los otros son CH en que el H puede estar sustituido con R⁵ cuando esté presente; y en que uno de T y U es O y el otro es N;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y flúor;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

n es 0, 1 ó 2;

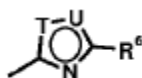
- 15 r y s se seleccionan independientemente entre 1 y 2 y un grupo CH₂ de la unidad (CH₂)ᵣ puede estar opcionalmente sustituido con CH(OH), CH(CH₃) o CH(CF₃);

Q es CH o N;

R⁵ es alquilo C₁-₄, alcoxi C₁-₄, flúor, cloro o fluoroalquilo C₁-₃; y

R⁶ es alquilo C₂-₅.

En un aspecto de la invención R¹ es:

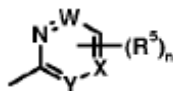


En una realización de este aspecto de la invención T es O y en otra U es O.

T es preferentemente O.

U es preferentemente N.

En un aspecto adicional de la invención R¹ es:



5

En este aspecto de la invención W y X son preferentemente CH. W, X e Y pueden ser CH, más preferentemente W y X son H e Y es N.

Uno o los dos de R² y R³ son preferente metilo, por ejemplo uno de R² y R³ es metilo y el otro es hidrógeno. Preferentemente R² y R³ son los dos hidrógeno.

10 En una realización de la invención R⁴ es hidrógeno y en otra R⁴ es metilo. R⁴ es preferentemente hidrógeno. Cuando R⁴ es metilo, el centro estérico producido tiene preferentemente la configuración R.

n es preferentemente 1.

Cuando n es 1, R⁵ es preferentemente meta o para, más preferente para, respecto al punto de unión al átomo de nitrógeno de piperidinilo.

15 Uno de r y s es preferentemente 1 y el otro es 2.

Un grupo de compuestos que puede ser mencionado son aquellos en los que un grupo CH₂ de la unidad (CH₂)_r no está sustituido con CH(OH), CH(CH₃) o CH(CF₃).

Un grupo adicional de compuestos que pueden ser mencionados son aquellos en los que un grupo CH₂ de la unidad (CH₂)_n está sustituido con CH(OH).

20 Q es preferentemente CH.

R⁵ es preferentemente alquilo C₁₋₃, flúor, cloro o fluoroalquilo C₁₋₃, por ejemplo, alquilo C₁₋₃, flúor o cloro, más preferentemente R⁵ es cloro.

R⁶ es preferentemente alquilo C₂₋₄, más preferentemente alquilo C₂₋₃, particularmente etilo, n-propilo o isopropilo.

25 Aunque los grupos preferidos para cada variable han sido generalmente citados con anterioridad de forma separada para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias o cada variable en la fórmula (I) se selecciona entre los grupos preferidos, más preferidos o particularmente citados para cada variable. Por lo tanto, esta invención está previsto que incluya todas las combinaciones de los grupos preferidos, más preferidos y particularmente citados.

30 Los compuestos específicos de la invención que pueden ser mencionados son aquellos que están incluidos en los ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, salvo que se indique otra cosa, "alquilo" significa cadenas carbonadas que pueden ser lineales o ramificadas o sus combinaciones. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isobutilo, butilo, sec- y terc-butilo.

"Fluoroalquilo" significa grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, CHF₂ y CF₃.

35 Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden contener uno o más centros asimétricos y, pueden dar lugar a diastereómeros e isómeros ópticos. La presente invención incluye todos estos diastereómeros posibles así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y sus sales farmacéuticamente aceptables. La fórmula (I) anterior es mostrada sin una estereoquímica definitiva en ciertas posiciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, pueden ser incluidas también mezclas de estereoisómeros así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para preparar estos compuestos o usando procedimientos de racemización o epimerización

40

conocidos por los expertos en la técnica, los productos de estos procedimientos pueden ser mezclas de estereoisómeros.

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

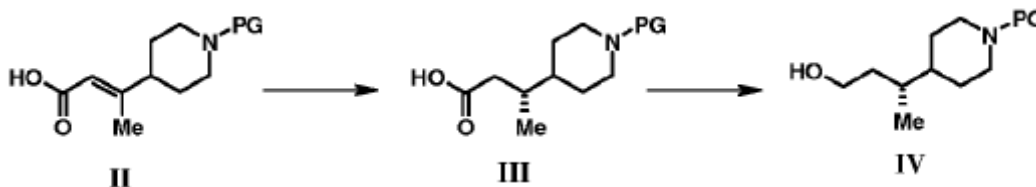
La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases incluyen las derivadas de bases como, por ejemplo, sales de potasio y sodio y similares. Las sales derivadas de ácidos no tóxicos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

Como los compuestos de fórmula (I) están destinados a un uso farmacéutico, son proporcionados preferentemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% pura, más adecuadamente al menos 75% pura, especialmente al menos 98% pura (% están en una base de peso por peso).

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados como se describe con posterioridad. Eje representa un grupo protector, R1, R2, R3 y R4, así como r son como se definieron anteriormente. X es OH o un grupo desplazables, Ak es alquilo C1-2.

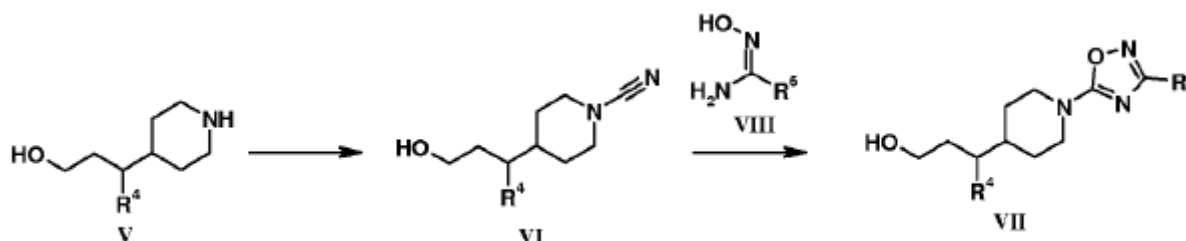
Los bloques de construcción unquirales para los compuestos de fórmula (I), en la que R4 es Me, pueden ser fácilmente preparados a partir de compuestos conocidos (esquema 1). Por ejemplo, ha sido previamente descrito el éster etílico del compuesto (II) en el que PG es Boc (patente de EE.UU. 6.518.423. La saponificación e hidrogenación, bajo condiciones estándar, producirá el compuesto racémico de fórmula (III). La reducción quiral del ácido alquenoico (II) bajo condiciones adecuadas, como una hidrogenación en presencia de un catalizador quiral, produce compuestos de fórmula (III) en un elevado exceso enantiómero. Un ejemplo de un catalizador adecuado es [Rh(norbornadieno)2]BF4 y (S)-1-[(R)-2-(di-terc-butilfosfino)ferrocenil]etilbis (2-metilfenil)fosfina. Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser seguidamente obtenidos mediante la reducción de los ácidos carboxílicos de fórmula (III) bajo condiciones estándar, por ejemplo, borano en un disolvente adecuado como THF.

Esquema 1



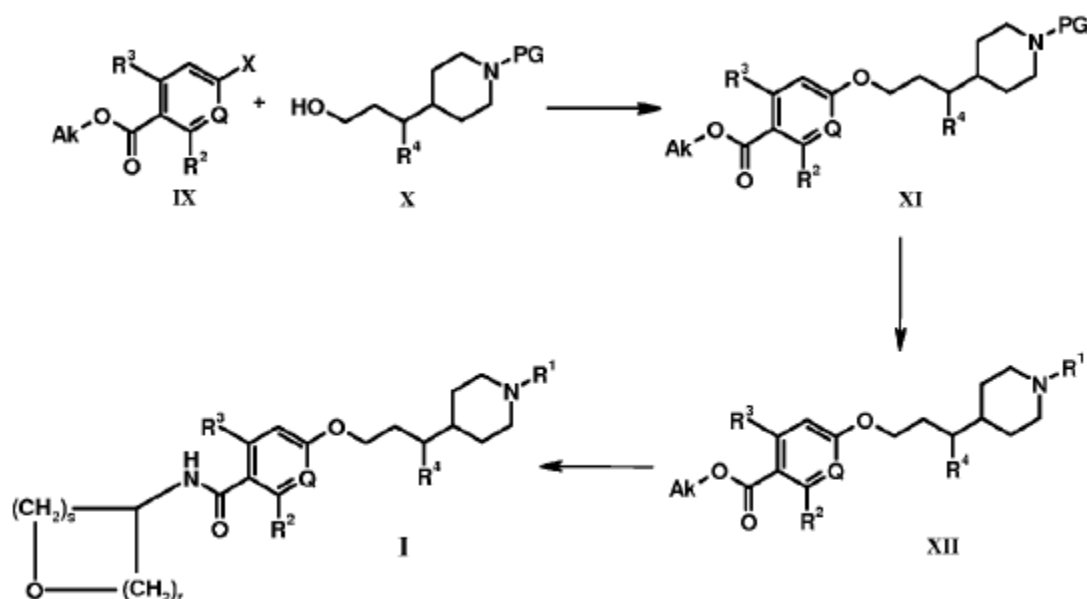
El compuesto de fórmula (V) en la que R3 = H es un compuesto conocido (Esquema 2 Siegel, M G et al Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639). Los compuestos de fórmula (VII) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (V) bajo condiciones estándar. Por ejemplo, el tratamiento de compuestos de fórmula (V) con bromuro de cianógeno seguido de condensación de la cianamida (VI) resultante con un compuesto de fórmula (VIII) bajo condiciones estándar produce compuestos de fórmula (VII). Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el comercio o se preparan fácilmente a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos usando técnicas bien conocidas.

Esquema 2



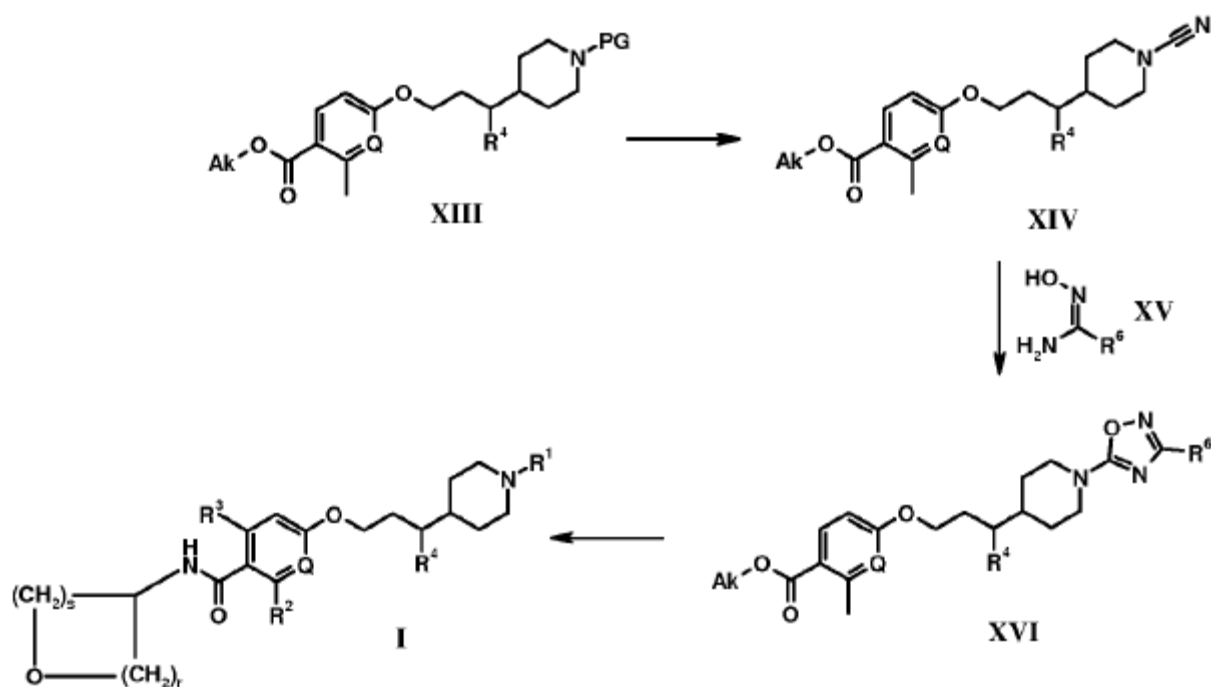
Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados como se indica en el Esquema 3. Los compuestos de fórmula (XI), en la que Q es CH, puede ser sintetizados mediante reacción de un fenol de fórmula (IX) (en la que X = OH y Q = CH) con un alcohol de fórmula (X), por ejemplo, bajo condiciones de Mitsunobu. Los compuestos de fórmula (XI), en la que Q es N, pueden ser sintetizados mediante reacción de un alcóxido de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (IX) (en la que X = un grupo desplazable, Q = N). La separación posterior del grupo protector de los compuestos de fórmula (XI), usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica, y la reacción con un haluro heteroaromático de 6 miembros apropiado, con la conversión del resto de piridina sin proteger hasta un resto de piperidina-oxadiazol, usando una química como se indica en el Esquema 4 siguiente proporciona compuestos de formulato (XII). La saponificación del éster, seguido de formación de enlaces de amida, bajo condiciones estándar, bien conocida por los expertos en la técnica, produce compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente.

Esquema 3



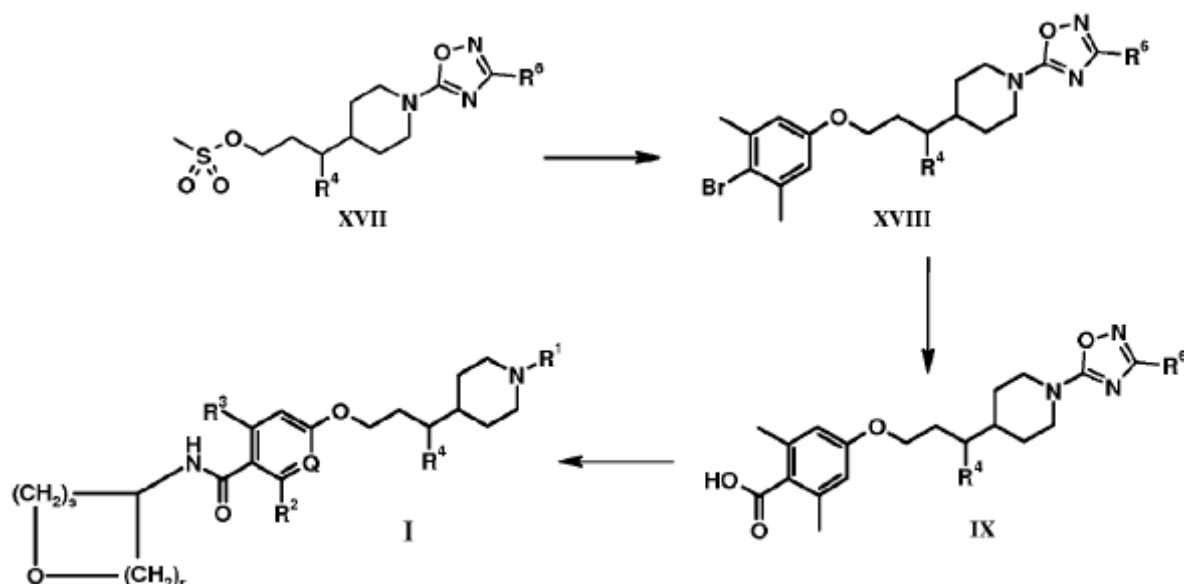
Específicamente, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es oxadiazolilo ($T = O$, $U = N$), R^2 es Me y R^3 es H, pueden ser preparados como se indica en el Esquema 4. Por ejemplo, la separación del grupo protector de los compuestos de fórmula (XIII), usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica, seguido de reacción con bromuro de cianógeno y la posterior condensación de la cianamida (XIV) resultante con un compuesto de fórmula (XV) bajo condiciones estándar, produce compuestos de fórmula (XVI). Los compuestos de fórmula (XV) están disponibles en el comercio o se preparan fácilmente a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos usando técnicas bien conocidas. La saponificación del éster, seguida de formación de enlace de amida, bajo condiciones estándar bien conocidas por los expertos en la técnica, produce compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente.

Esquema 4



También, los compuestos de fórmula (I), en la que Q es CH, R^1 es oxadiazolilo (T = O, U = N) y R^2 y R^3 son Me, pueden ser preparados como se indica en el Esquema 5. La reacción de los compuestos de fórmula (XVII) (que pueden ser fácilmente preparados a partir de compuestos de fórmula (VII) con 4-bromo-3,5-dimetil-fenol en sulfolano con K_2CO_3 a $85^\circ C$, produce compuestos de fórmula (XVIII). La posterior reacción con n-butil-litio en THF a $-78^\circ C$, seguido de inactivación con CO_2 , produce compuestos de fórmula (IX). Una posterior formación de enlace de amida, bajo condiciones estándar, bien conocidas por los expertos en la técnica, produce compuestos de fórmula (I), como se describió anteriormente.

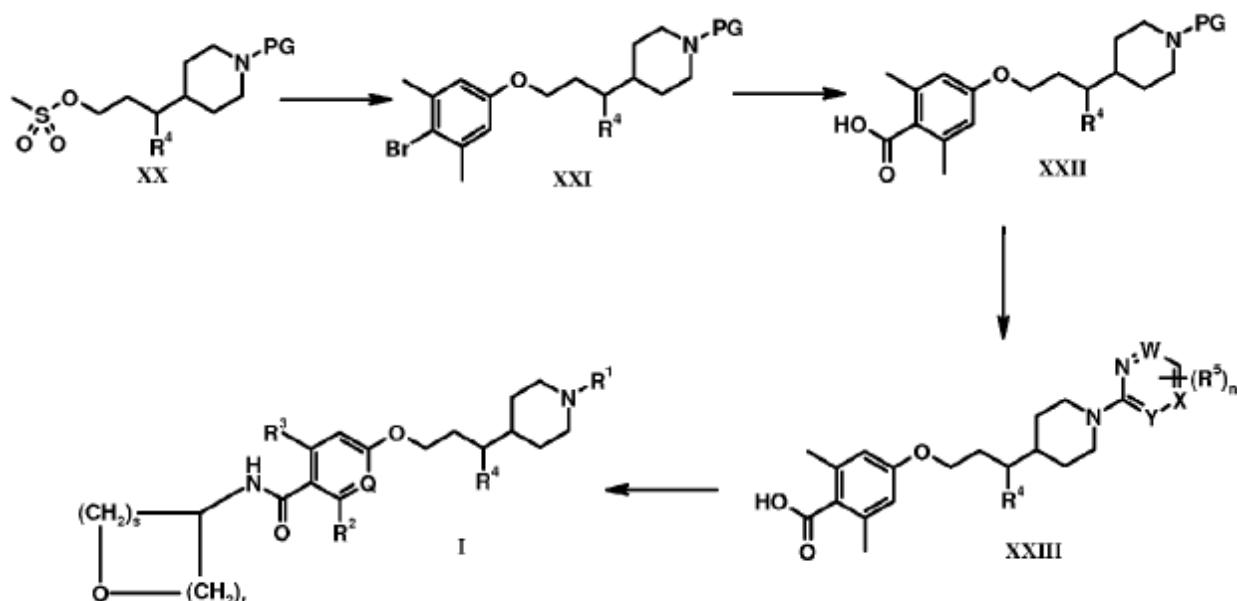
Esquema 5



También, los compuestos de fórmula (I), en la que Q es CH, R^1 es un grupo heteroaromático de 6 miembros y R^2 y R^3 son Me, pueden ser preparados como se indica en el Esquema 6. La reacción de los compuestos de fórmula (XX) (que pueden ser fácilmente preparados a partir del correspondiente alcohol) con 4-bromo-3,5-dimetilfenol en

sulfolano con K_2CO_3 a $85^\circ C$, produce compuestos de fórmula (XXI). La posterior reacción con n-butil-litio en THF a $-78^\circ C$, seguido de inactivación con CO_2 , produce compuestos de fórmula (XXII). La reacción de compuestos de fórmula (XXII) con un haluro heteroaromático de 6 miembros apropiado, bajo condiciones adecuadas, produce compuestos de fórmula (XXIII). Un ejemplo de condiciones adecuadas son condiciones de desplazamiento estándar en DMSO en presencia de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Una formación de enlace de amina posterior bajo condiciones estándar, bien conocidas por los expertos en la técnica, produce compuestos de fórmula (I), como se describió anteriormente.

Esquema 6



- 10 Otros compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados mediante métodos análogos a los anteriormente descritos o mediante métodos conocidos por sí mismos. Detalles adicionales para la preparación de los compuestos de fórmula (I) se encuentran en los ejemplos.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados aisladamente o en forma de bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo, 5 a 1.000 compuestos y, más preferentemente, 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Las bibliotecas de compuestos pueden ser preparados mediante una aproximación de "división y mezcla" combinatorial o mediante síntesis paralela múltiple usando una química en solución o en fase sólida, usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

- 20 Durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I), pueden ser protegidos los grupos funcionales lábiles en los compuestos intermedios, por ejemplo grupos hidroxilo, carboxi y amino. Los grupos protectores pueden ser separados en cualquier fase en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) o pueden estar presentes en el compuesto final de fórmula (I). Una exposición completa de las formas en que los diversos grupos funcionales lábiles pueden ser protegidos y los métodos para escindir los derivados protegidos resultantes se proporciona, por ejemplo, en la publicación Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene and P.G. M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2nd edition.

- 25 Cualquiera de los nuevos intermedios, como los anteriormente definidos, puede ser usado en la síntesis de compuestos de fórmula (I) y, por lo tanto, están también incluidos dentro del alcance de la invención, por ejemplo, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (IX), (XII), (XIV), (XV), (XVI), (XXII) y (XXIII) o una sal o derivado protegido de los mismos.

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

Como se indicó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles como agonistas de GPR119, por ejemplo, para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad y la diabetes. Para este uso, los compuestos de fórmula (I) serán

administrados generalmente en la forma de una composición farmacéutica.

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

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

Preferentemente, la composición está comprendida por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad no tóxica terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Además de ello, la invención proporciona también una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad modulando el GPR119, que da lugar al tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad, por ejemplo regulando la saciedad, o para el tratamiento de la diabetes, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad no tóxica terapéuticamente eficaz 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 una administración oral, rectal, tópica y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular e intravenosa) aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedante particular y de la naturaleza y gravedad de los estados para los que esté siendo administrado el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria y ser preparadas mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

20 En la práctica, los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser combinados en forma del ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo puede adoptar una diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida intravenosa).

25 Por tanto, las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas como unidades discretas adecuadas para una administración oral como cápsulas, bolsitas o pastillas que contengan cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Adicionalmente, las composiciones pueden ser presentadas en forma de 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 de dosificación comunes anteriormente expuestas, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser administrado también por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, estos métodos incluyen una etapa de llevar en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede ser seguidamente conformado de forma conveniente en la presentación deseada.

35 Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser incluidos también en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

40 El vehículo farmacéutico puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, alabastro, sacarosa, talco, gelatina, agar, peptina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

45 En la preparación de los compuestos para una forma de dosificación oral, pueden ser empleados cualesquiera medios farmacéuticos convenientes, por ejemplo, pueden ser usados agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes para dar sabor, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que vehículos como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares pueden ser usados para formar preparaciones sólidas orales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas en las que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden ser revestidos mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

50 Un comprimido que contiene la composición de esta invención puede ser preparado mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos pueden ser preparados comprimiendo, en una máquina adecuada, el ingrediente activo en forma fluida suelta como polvo o

gránulos opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden ser preparados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Cada comprimido contiene preferentemente de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 5 g del ingrediente activo y cada bolsita o cápsula contiene preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5 g del ingrediente activo.

Por ejemplo, una formulación destinada para una administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de ingrediente activo, combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material excipiente que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente entre aproximadamente entre 1 mg y aproximadamente 2 g del ingrediente activo, normalmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para una administración parenteral pueden ser preparadas como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede ser incluido un tensioactivo adecuado como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Pueden ser preparadas también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas en aceites. Adicionalmente, puede ser incluido un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para un uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas esterilizadas. Adicionalmente, las composiciones pueden estar en la forma de polvos esterilizados para una preparación extemporánea de estas soluciones o dispersiones inyectables esterilizadas. En todos los casos, la forma inyectable final debe estar esterilizada y debe ser eficazmente fluida para la facilidad de aplicación con jeringuillas. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; por tanto, deben ser preferentemente conservadas frente la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un medio disolvente o de dispersión, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y sus mezclas adecuadas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para un uso tópico como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo fino o similar. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para ser usada en dispositivos transdermales. Estas formulaciones pueden ser preparadas usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante métodos de tratamiento convencionales. Como un ejemplo, se prepara una crema o ungüento mezclando un material hidrófilo y agua junto con aproximadamente 5% p a aproximadamente 10% p del compuesto, para producir una crema o ungüento que tenga una consistencia deseada.

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

Además de los ingredientes de vehículos anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas anteriormente descritas pueden incluir en la medida apropiada, uno o más ingredientes de vehículos adicionales como diluyentes, tampones, agentes para dar sabor, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (que incluyen antioxidantes) y similares. Además pueden ser incluidos otros adyuvantes para hacer la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas también en forma de polvo o concentrado líquido.

Generalmente, son útiles niveles de dosificación de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal por día en el tratamiento de los estados anteriormente indicados o, alternativamente, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. Por ejemplo, la obesidad puede ser eficazmente tratada mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal por día o, alternativamente, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente por día.

Sin embargo, debe entenderse que el nivel de dosis específica 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, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que esté experimentando terapia.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades o estados en los que el

GPR119 desempeña una función.

- Por tanto, la invención proporciona también un método para el tratamiento de una enfermedad o estado en el que el GPR119 desempeña una función 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 estados en las que el GPR119 desempeña una función incluyen obesidad y diabetes. En el contexto de la presente solicitud, el tratamiento de la obesidad está previsto que abarque el tratamiento de enfermedades o estados como la obesidad y otros trastornos de alimentación asociados con la ingestión excesiva de alimentos, por ejemplo, mediante la reducción del apetito y el peso corporal, mantenimiento de la reducción y prevención de rechazo y diabetes (que incluye diabetes de tipo 1 y tipo 2, tolerancia impedida a la glucosa resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas como neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, complicaciones cardiovasculares y dislipilemia). Y el tratamiento de pacientes que tienen una sensibilidad anormal a las grasas ingeridas que conduce a dispepsia funcional. Los compuestos de la invención pueden ser usados también para tratar enfermedades metabólicas como síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia impedida a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL e hipertensión.
- Los compuestos de la invención pueden ofrecer ventajas sobre los compuestos que actúan a través de diferentes mecanismos para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, en cuanto que pueden ofrecer protección de células beta, cAMP aumentada y secreción de insulina y también un lento vaciado gástrico.
- Los compuestos de la invención pueden ser usados también para tratar estados caracterizados por una masa ósea baja como asosteopenia, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad periodontal, pérdida de huesos alveolares, pérdida de huesos pos osteotomía, pérdida de huesos idiopáticos de la infancia, enfermedad de PAGET, pérdida de huesos debido a cáncer metastático, lesiones osteolíticas, curvatura de la médula espinal y pérdida de altura.
- La invención proporciona también un método para la regulación de la saciedad 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 proporciona también 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.
- La invención proporciona también un método para el tratamiento de la diabetes, que incluye diabetes de tipo 1 y tipo 2, particularmente diabetes de 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.
- La invención proporciona también un método para el tratamiento del síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia impedida 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 proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo par ser usado en el tratamiento de un estado como se definió anteriormente.
- 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 el tratamiento para un estado como se definió anteriormente.
- En los métodos de la invención, el término "tratamiento" incluye tratamiento tanto terapéutico como profiláctico.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden exhibir propiedades ventajosas en comparación con agonistas de GPR119 conocidos, por ejemplo, los compuestos pueden exhibir una potencia o perfiles metabólicos mejorados u otras propiedades ventajosas para compuestos que van a ser usados como productos farmacéuticos.
- Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos. Los otros compuestos terapéuticamente activos pueden ser para el tratamiento de la misma enfermedad o estado que los compuestos de fórmula (I) o una enfermedad o estado diferente. Los compuestos terapéuticamente activos pueden ser administrados de forma simultánea, secuencial o separada.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados con otros compuestos activos para el tratamiento de la obesidad y/o diabetes, por ejemplo, insulina y análogos de insulina, inhibidores de lipasa gástrica, inhibidores de

lipasa pancreática, sulfonil-úreas y análogos, bisguanidas, agonistas α_2 , glitazonas, agonistas de PPAR- γ , agonistas mixtos de PPAR- α/γ , agonistas de RXR, inhibidores de oxidación de ácidos grasos, inhibidores de α -glucosidasa, inhibidores de dipeptidil-peptidasa, agonistas de GLP-1, por ejemplo, análogos de GLP-1 y emuladores, agonistas β , inhibidores de fosfodiesterasa, agentes de disminución de lípidos, inhibidores de fosfoarilasa, agentes antiobesidad, por ejemplo, inhibidores de lipasa pancreática, antagonistas de MCH-1 y antagonistas de CB-1 (o agonistas inversos, antagonistas de amilina, inhibidores de lipoxigenasa, análogos de somostatina, activadores de glucoquinasa, antagonistas de glucagón, agonistas señalizadores de insulina, inhibidores de PTP1BE, inhibidores de gluconeogénesis, agentes antilipolíticos, inhibidores de GSK, agonistas de receptores de galanina, agentes anorécticos, agonistas de receptores de CCK, leptina, fármacos antiobesidad serotoninérgicos/dopaminérgicos, inhibidores de la reabsorción, por ejemplo, sibutamina, antagonistas de CRF, proteínas de unión a CRF, compuestos tiromiméticos, inhibidores de aldosa reductasa, antagonistas de receptores 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 antiobesidad, representa un aspecto adicional de la invención.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento de la obesidad en un mamífero, como un ser humano, método que 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.

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

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (o los) otro(s) agente(s) antiobesidad puede(n) ser conjuntamente administrado(s) o administrado(s) de forma secuencial o separada.

La administración conjunta incluye la administración de una formulación que incluye el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (o los) otro(s) agente(s) antiobesidad, o la administración simultánea o separada de formulaciones diferentes de cada agente. Cuando los perfiles farmacológicos del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el (o los) otro(s) agente(s) antiobesidad lo permita, puede ser preferida la administración conjunta 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 antiobesidad, 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 antiobesidad y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye también el uso de estas composiciones en los métodos anteriormente descritos.

Los agonistas de GPR119 son de uso particular en combinación con agentes antiobesidad de actuación central.

El otro agente antiobesidad para ser usado en las terapias de combinación según este aspecto de la invención es preferentemente un modulador de CB-1, por ejemplo, un antagonista de CB-1 o agonista inverso. 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-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 and WO 04/108728 y las referencias descritas en los mismos.

Otras enfermedades o estados en los que el GPR119 se ha sugerido que desempeña una función incluyen los descritos en los documentos WO 00/50562 y US6.468.756, por ejemplo, trastornos cardiovasculares, hipertensión, trastornos respiratorios, anormalidades de gestación, trastornos gastrointestinales, trastornos inmunes, trastornos musculoesqueléticos, depresión, fobias, ansiedad, trastornos del ánimo y enfermedad de Alzheimer.

Todas las publicaciones que incluyen, pero sin limitación, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la misma como referencia como si cada publicación individual estuviera indicado de forma específica e individual que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva como completamente expuesta.

- 5 La invención se describirá seguidamente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que son para fines ilustrativos y no están concebidos como una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplos

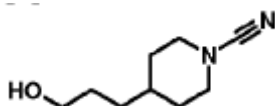
Materiales y métodos

- 10 La cromatografía de columna se llevó a cabo en SiO₂ (maña 40-63) salvo que se especifique otra cosa. Los datos de LCMS se obtuvieron como sigue: Método A: columna Atlantis 3 C₁₈ (3,0 x 20,0 mm; caudal = 0,85 ml/min) que eluye con una solución en H₂O-CH₃CN que contiene 0,1% de HCO₂H durante 3 minutos con una detección de UV a 220 nm. Información del gradiente: 0,0-0,3 minutos 100% H₂O; 0,3-4,25 minutos: subida hasta 10% H₂O – 90% CH₃CN; 4,25-4,4 minutos: subida hasta 100% CH₃CN; 4,4-4,9 minutos: mantenimiento a 100% de CH₃CN; 4,9-6,0 minutos: retorno a 100% de H₂O. Los espectros de masas se obtuvieron usando una fuente de ionización por electropulverización en los modos iónicos positivo (ES⁺) o negativo (ES⁻); método B: Waters Xterra MS C18, 5 µm (4,6 x 50 mm, caudal 1,5 ml/min) que eluye con un gradiente de H₂O-MeCN que contiene 0,1% v/v de amoníaco durante 12 minutos con detección de UV a 215 y 254 nm. Información del gradiente: 0,0-8,0 minutos: subida desde 95% de H₂O – 5% de MeCN hasta 5% H₂O-95% MeCN; 8,0-9,9 minutos: mantenimiento a 5% H₂O- 95% MeCN; 9,9-10,0 minutos: retorno a 95% H₂O-5% MeCN; 10,0-12,0 minutos: mantenimiento a 95% H₂O-5% MeCN. Los espectros de masas se obtuvieron usando una fuente de ionización por electropulverización en el modo positivo (ES⁺) o negativo (ES⁻).

- 25 Abreviaturas y siglas: Ac: acetilo; t-Bu: terc-butilo; DCM: diclorometano; DIAD: azodiacarboxilato de diisopropilo; DIPEA: N,N-diisopropiletiamina; DMF: dimetilformamida; EDCI: hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Et: etilo; h: hora(s); min: minuto(s); HOBt: 1-hidroxibenzotriazol; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; IH: isohexano; i-Pr: isopropilo; Me: metilo; Ph: fenilo; RP-HPLC: cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa; RT: tiempo de retención; THF: tetrahidrofurano.

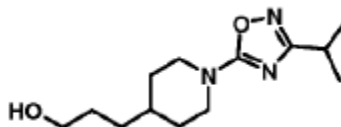
- 30 Las síntesis de los siguientes compuestos han sido descritas en otros lugares: éter etílico de ácido 6-hidroxi-metilnicotínico: Tetrahedron, 1974, 30, 623-32; éster terc-butílico de ácido 4-(3-metanosulfoniloxipropil)piperidino-1-carboxílico: documento WO98107703; 3-piperidin-4-ilpropan-1-ol: Tetrahedron 1999,55, 11619-11639; 4-(3-hidroxipropil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo: Tetrahedron 1999,55, 11619-11639; ácido 4-{3-[1-(3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metoxibenzoico: documento W02008/081205. Todos los demás compuestos estaban disponibles en fuentes comerciales.

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



- 35 Una suspensión de NaHCO₃ (35,2 g, 0,42 moles) en H₂O (70 ml) se añadió a una solución agitada de 3-piperidin-4-ilpropan-1-ol (20,0 g, 0,14 mmol) en DCM a 0°C. Se añadió una solución de BrCN (17,8 g, 0,17 moles) en DCM (19 ml) a la reacción durante 1 minuto, seguidamente se continuó la agitación a 0°C durante 0,5 h. Seguidamente la reacción se agitó a 20°C durante 2 h, antes de ser lavada con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La solución en 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 ser filtrado a través de un cartucho de SiO₂, eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título *m/z* (ES⁺) = 169,1 [M + H]⁺ (Método A).

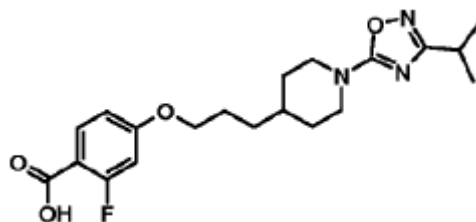
Preparación 2: 3-[1-(3-Isopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol



Se añadió ZnCl₂ (1 M en Et₂O, 145 ml, 145 mmol) durante 20 minutos a una solución agitada de 4-(3-

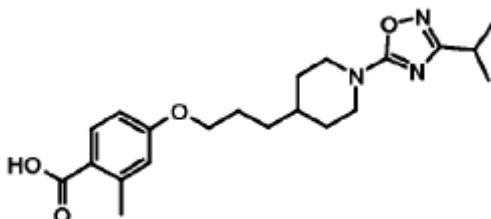
- 5 hidroxipropil)piperidino-1-carbonitrilo (Preparación 1, 20,3 g, 121 mmol) y N-hidroxiisobutiramidina (14,8 g, 145 mmol) en EtOAc (290 ml) y THF (270 ml). Después de 2 h, el precipitado blanco que se había formado se recogió y se lavó con THF-EtOAc (1:1, 50 ml). Este precipitado se disolvió en EtOH (550 ml) y HCl 12 M (70 ml), seguidamente la solución se agitó con calentamiento a 70°C durante 16 h. El EtOH se separó a vacío, seguidamente el resto se diluyó con H₂O y se ajustó a pH 7 con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x), seguidamente los extractos combinados se lavaron con salmuera, antes de ser secados (MgSO₄). Una filtración y separación del disolvente suministró el compuesto del título: *m/z* (ES⁺) = 254,1 [M + H]⁺ (Método A).

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



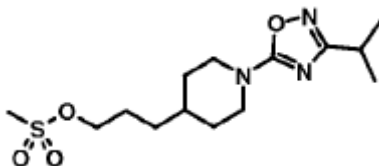
- 10 Se añadió DIAD (20,2 ml, 102,8 mmol) a una solución agitada de 2-fluoro-4-idroxibenzoato de metilo 8 (13,43 g, 79,1 mmol), 3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol (Preparación 2, 20,00 g, 79,1 mmol) y PPh₃ (24,85 g, 95,0 mmol) en THF anhidro. Después de 30 minutos, el disolvente se separó a vacío y seguidamente el resto se trituró con 1H-Et₂O. El sólido producido se filtró y se lavó con Et₂O. Los líquidos de lavados combinados y el filtrado se concentró bajo presión reducida, seguidamente el residuo se purificó por cromatografía de columna (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, seguidamente el resto se dividió en partes entre NaOH 2 M y Et₂O. La fase acuosa se acidificó a pH₂, antes de ser extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄). Se filtraron y se concentraron a vacío y se recrystalizó en EtOH para suministrar 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]⁺ (Método A).
- 20

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



- 25 El compuesto del título se sintetizó mediante condensación de Mitsunobu de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metilbenzoico con 3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol (Preparación 2), seguido de saponificación, empleando procedimientos análogos a los indicados en la Preparación 3: δ_H (CDCl₃) 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),

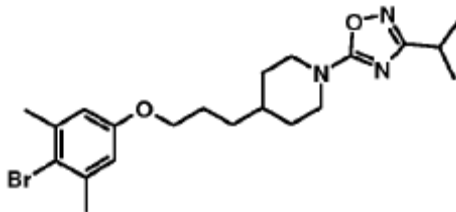
Preparación 5: Éster 3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propílico de ácido metanosulfónico



- 30 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,64 ml, 21,2 mmol) en DCM (5 ml) a una solución 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)

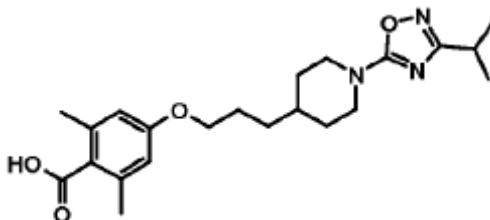
en DCM (35 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, seguidamente se dividió en partes entre EtOAc (250 ml) y HCl 0,5 M (150 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, antes de ser secada (MgSO₄), filtrada y concentrada a vacío para proporcionar el compuesto del título RT = 3,32 minutos; *m/z* (ES⁺) = 332,08 [M + H]⁺ (Método A).

5 Preparación 6: 4-[3-(4-Bromo-3,5-dimetilfenoxi)propil]-1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina



10 Se añadieron 4-bromo-3,5-dimetilfenol (607 mg, 302 μmol) y K₂CO₃ (1,25 g, 906 μmol) a una solución de éster 3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propílico de ácido metanosulfónico (Preparación 5, 1,00 g, 302 μmol) en sulfolano (10 ml) y la solución resultante se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla de reacción de diluyó con Et₂O (75 ml) y H₂O (75 ml) y la capa orgánica se lavó con H₂O, NaOH 2 M (2 x) y salmuera, antes de ser secada (MgSO₄). Una filtración, separación del disolvente y purificación por cromatografía de columna, (EtOAc-IH, 22:3) suministró el compuesto del título: RT = 4,96 minutos; *m/z* (ES⁺) = 436,22 [M + H]⁺ (Método A).

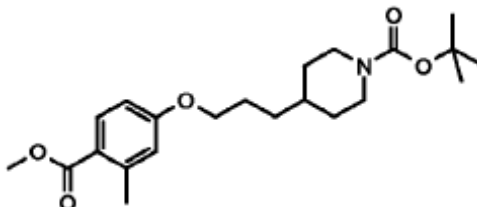
Preparación 7: Ácido 4-[3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi]-2,6-dimetilbenzoico



15 A una solución 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 añadió una solución de 4-[3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)propil]-1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina (Preparación 6, 600 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (1,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 50 minutos, seguidamente se hizo burbujear gas de CO₂ a través de la mezcla de reacción y se calentó a temperatura ambiente (~ 0,5 h). La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se diluyó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (2 x), seguidamente, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Una filtración, separación del disolvente y purificación por cromatografía de columna (EtOAc-IH-AcOH, 30:69,7:0,3) suministró el compuesto del título: RT = 3,84 minutos; *m/z* (ES⁺) = 402,42 [M + H]⁺ (Método A).

20

Preparación 8: Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-metoxicarbonil-3-metilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico

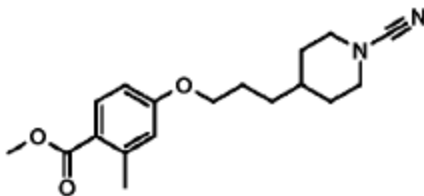


25 Se añadió DIAD (8,00 ml, 40,9 mmol) a una solución agitada de éster metílico de ácido 4-hidroxi-2-metil-benzoico (6,00 g, 37,4 mmol), 4-3-hidroxipropil]piperidino-1-carboxilato de terc-butilo (8,25 g, 34,0 mmol) y PPh₃ (10,71 g, 40,9 mmol) en THF anhidro (60 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 7,5 h, el disolvente se separó a vacío y el resto se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 2 M (2 x) y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró bajo presión reducida y el resto se trituró con IH-Et₂O. El sólido producido se filtró y se lavó con Et₂O. Los líquidos de lavado combinados y el filtrado se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de columna (EtOAc-IH, 1:9) para proporcionar el compuesto del título: RT= 4,48 minutos; *m/z* (ES⁺) =

30

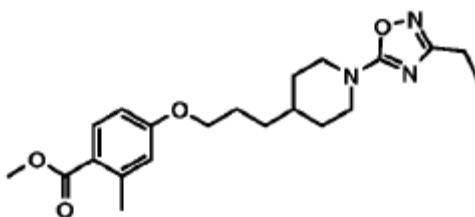
392,3 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 9: Éster metílico de ácido 4-[3-(1-cianopiperidin-4-il)propoxi]-2-metilbenzoico



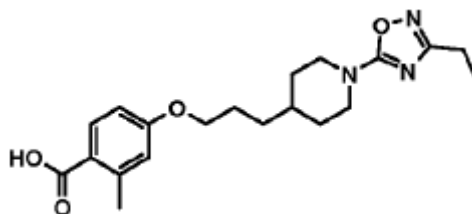
Se añadió HCl 4 M en dioxano (7,7 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-metoxycarbonil-3-metilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico (Preparación 8, 4,00 g, 10,2 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con Et₂O y el producto sólido formado se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido 2-metil-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)benzoico: RT = 2,65; *m/z* (ES⁺) = 292,4 [M + H]⁺ (Método A). A una solución agitada de este compuesto (10,77 g, 32,9 mmol) en DCM (140 ml) se añadió una suspensión de NaHCO₃ (8,30 g, 98,7 mmol) en H₂O (100 ml) a 0°C y la mezcla resultante se trató con una solución de BrCN (4,18 g, 39,5 mmol) en DCM (22 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, antes de ser dividida en partes entre H₂O y DCM. La fase orgánica se separó y se secó (MgSO₄). Una filtración y evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título RT= 3,87 minutos; *m/z* (ES⁺) = 317,20 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 10: Éster metílico de ácido 4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-benzoico



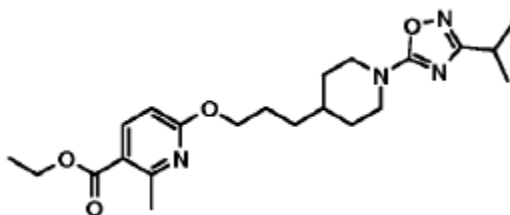
Se añadió lentamente ZnCl₂ (1 M en Et₂O, 20,2 ml, 20,22 mmol) a una solución agitada de éster metílico de ácido 4-[3-(1-cianopiperidin-4-il)propoxi]-2-metilbenzoico (Preparación 9, 5,34 g, 16,9 mmol) y N-hidroxipropionamidina (1,78 g, 20,2 mmol) en EtOAc (85 ml) y la solución resultante se agitó a 60°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado blanco que se formó se recogió y se lavó con EtOAc. Este precipitado se disolvió en MeOH (80 ml) y HCl 12 M (8 ml), seguidamente la solución se agitó a 75°C durante 5 h. El MeOH se separó a vacío y el resto se ajustó a pH 7 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x), seguidamente los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Una filtración, separación del disolvente y purificación por cromatografía de columna (IH-EtOAc, 3:1) proporcionó el compuesto del título: RT = 4,15 minutos. *m/z* (ES⁺) = 388,21 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 11: Ácido 4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-benzoico



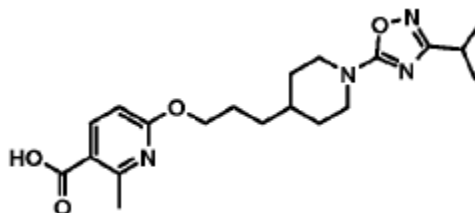
Una mezcla de LiOH·H₂O (3,60 g, 85,7 mmol) y éster metílico de ácido 4-{3-[1-(3-etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico (Preparación 10, 3,32 g, 8,57 mmol) en MeOH (100 ml) y H₂O (10 ml) se calentó a 50°C durante 72 h. El MeOH se separó bajo presión reducida, seguidamente el resto se acidificó a pH 1 con HCl 2 M, antes de ser extraído con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título RT= 2,85 minutos; *m/z* (ES⁺) = 374,16 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 12: Éster etílico de ácido 6-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilnicotínico



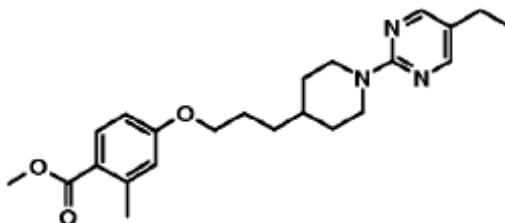
El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico de ácido 6-hidroxi-2-metilnicotínico (5,00 g, 27,59 mmol) y 3-[1-(3-isopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol (7,00 g, 27,59 mmol), empleando un procedimiento de Mitsunobu análogo al indicado en la preparación 3: RT= 4,64 minutos; m/z (ES^+) = 417,19 $[M + H]^+$ (Método A).

Preparación 13: Ácido 6-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilnicotínico



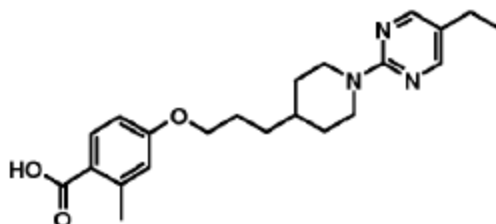
El compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico de ácido 6-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilnicotínico (Preparación 12, 7,45 g, 17,89 mmol) empleando un procedimiento de hidrólisis similar al indicado en la preparación 11: RT = 4,07 minutos, m/z (ES^+) = 389,14 $[M + H]^+$ (Método A).

Preparación 14: Éster metílico de ácido 4-{3-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico



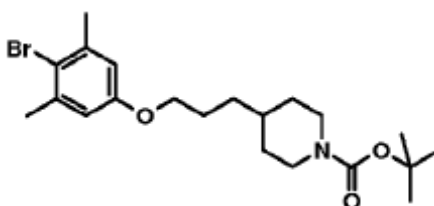
Se añadió HCl 4 M en dioxano (7,7 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-metoxycarbonil-3-metilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico (Preparación 8, 4,00 g, 10,2 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con Et₂O y el producto sólido formado se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido 2-metil-4-[3-piperidin-4-ilpropoxi]benzoico: RT= 2,65 minutos; m/z (ES^+) = 292,4 $[M + H]^+$ (Método A). A una solución agitada de este compuesto (1,27 g, 3,89 mmol) en DMSO (12 ml) se añadió 2-cloro-5-etil-pirimidina (555 mg, 3,89 mmol) y DBU (1,25 ml, 8,54 mmol) y la solución resultante se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x), seguidamente los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera antes de ser secados (MgSO₄). Una filtración, separación del disolvente bajo presión reducida y purificación por cromatografía de columna (EtOAc-IH, 1: 19) proporcionó el compuesto del título: RT = 4,51 minutos; m/z (ES^+) = 398,83 $[M + H]^+$ (Método A).

Preparación 16: Ácido 4-{3-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico



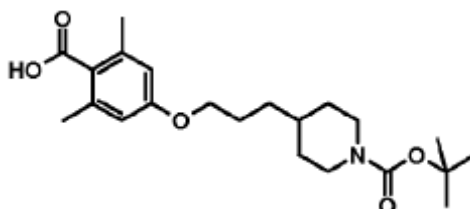
El compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico de ácido 4-[3-[1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi]-2-metilbenzoico (Preparación 15), empleando un procedimiento de hidrólisis análogo al indicado en la preparación 11: RT = 3,80 minutos; m/z (ES^+) = 384,34 $[M + H]^+$ (Método A).

5 Preparación 17: Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico



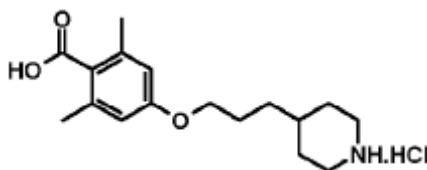
Se añadió 4-bromo-3,5-dimetilfenol (13,75 g, 68,4 mmol) y K_2CO_3 (18,90 g, 136,8 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(3-metanosulfonyloxypropil)piperidino-1-carboxílico (21,98 g, 68,4 mmol) en sulfolano (260 ml) y la solución resultante se calentó a 85°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (500 ml) y H_2O (500 ml) y la capa orgánica se lavó con H_2O (4 x) NaOH 2 M (2 x) y salmuera antes de ser secada ($MgSO_4$). Una filtración, separación del disolvente y purificación por cromatografía de columna (DCM) suministró el compuesto del título: RT = 4,94 minutos; m/z (ES^+) = 426,20 $[M + H]^+$ (Método A).

Preparación 18: Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-3,5-dimetilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico



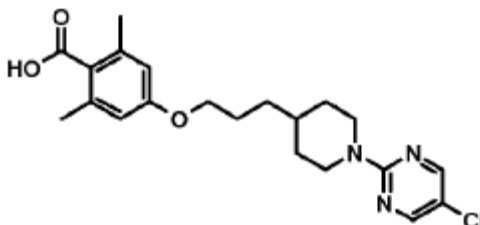
A una solución de n-butil-litio 1,6 M en hexano (20,64 ml, 51,6 mmol) en THF anhidro (23 ml) a -78°C bajo argón, se añadió una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico (Preparación 17, 11,00 g, 25,8 mmol) en THF anhidro (34 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 50 minutos, seguidamente se hizo burbujear gas CO_2 a través de la mezcla de reacción a medida que se calentaba a temperatura ambiente (~ 0,5 h). La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con NaOH 2 M (2 x) y los extractos básicos combinados se combinaron con la capa acuosa. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (3 x), seguidamente los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron ($MgSO_4$). Una filtración, separación del disolvente y purificación por cromatografía de columna (EtOAc – IH 3:7) suministró el compuesto del título RT= 3,93 minutos; m/z (ES^+) = 392,23 $[M + H]^+$ (Método A).

25 Preparación 19: hidrocloreto de ácido 2,6-dimetil-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)benzoico



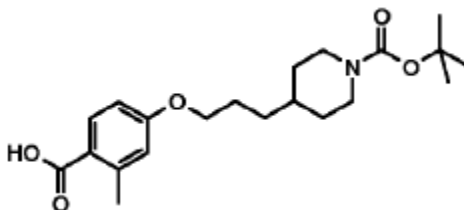
Se añadió HCl 4 M en dioxano (21,95 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-3,5-dimetilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico (Preparación 18, 4,91 g, 12,5 mmol) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, el producto sólido que se formó se recogió por filtración y se secó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título RT = 2,50 minutos; *m/z* (ES⁺) = 291,40 [M + H]⁺ (Método A).

5 Preparación 20: Ácido 4-{3-[1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetil-benzoico



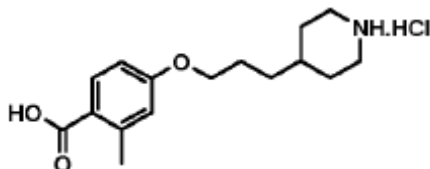
10 A hidrocloreto de ácido 2,6-dimetil-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)benzoico (Preparación 19, 600 mg, 1,83 mmol) en DMSO (850 µl) se añadió 2,5-dicloropiridina (327 mg, 2,20 mmol), DBU (960 µl, 6,41 mmol) y H₂O (6 gotas). La suspensión resultante se calentó en un tubo sellado en el microondas a 130°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se acidificó a pH 5 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (3 x), seguidamente los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera antes de ser secados (MgSO₄). Una filtración, separación del disolvente bajo presión reducida y purificación por cromatografía de columna (EtOAc-IH, 2:3 a 3:2) proporcionó el compuesto del título: RT = 4,20 minutos; *m/z* (ES⁺) = 404,16 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 21: Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-3-metilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico



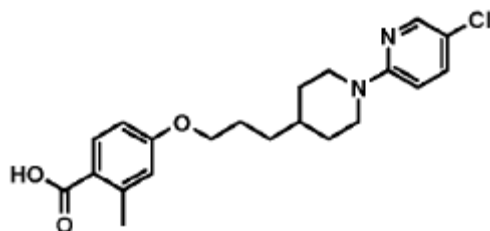
15 A una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-metoxycarbonil-3-metilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico (Preparación 8, 6,00 g, 15,3 mmol) en MeOH (200 ml) y H₂O (20 ml) se añadió LiOH·H₂O (6,43 g, 153,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 h. El MeOH se separó por evaporación bajo presión reducida, seguidamente el resto se disolvió en H₂O (200 ml), se lavó con EtOAc y se acidificó a pH 4 con HCl 2 M antes de ser extraído con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título, RT = 4,06 minutos; *m/z* (ES⁺) = 378,22 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 22: hidrocloreto de ácido 2-metil-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)benzoico



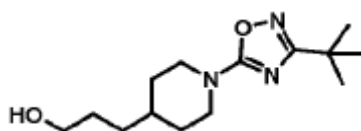
25 Una mezcla terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-3-metilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico (Preparación 21), (11,82 g, 37,7 mmol) y HCl 4 M en dioxano (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a vacío, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x) para proporcionar el compuesto del título: RT = 2,37 minutos; *m/z* (ES⁺) = 278,17 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 23: Ácido 4-[3-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)propoxi]-2-metilbenzoico



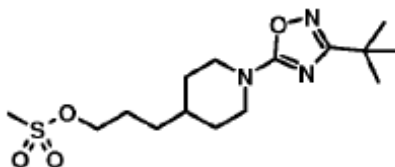
5 A hidrocloreto de 2-metil-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)benzoico (Preparación 22, 574 mg, 1,83 mmol) en DMSO (850 μ l) se añadió 5-cloro-2-fluoropiridina (288 mg, 2,20 mmol), DBU (960 μ l, 6,41 mmol) y H₂O (6 gotas). La suspensión resultante se calentó en un tubo sellado en el microondas a 130°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O, se acidificó a pH 5 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (3 x), seguidamente los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, antes de ser secados (MgSO₄). Una filtración, separación del disolvente bajo presión reducida y purificación por cromatografía de columna (EtOAc – 1h, 2:3 a 3:29 proporcionó el compuesto del título: RT = 3,87 minutos; m/z (ES⁺) = 403,11 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 24: 3-[1-(3-Isopropil[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol



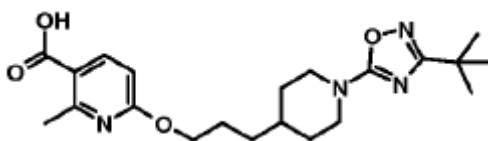
10 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al indicado en la preparación 2: m/z (ES⁺) = 268,2 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 25: Éster 3-[1-(3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-propílico de ácido metanosulfónico



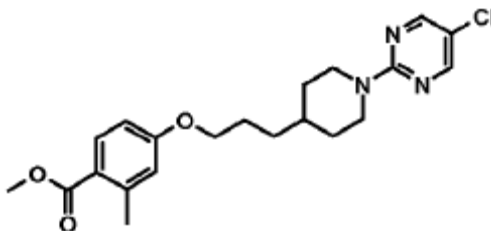
15 El compuesto del título se sintetizó usando un método análogo al indicado en la preparación 5: m/z (ES⁺) = 346,1 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 26: Ácido 6-{3-[1-(3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-nicotínico



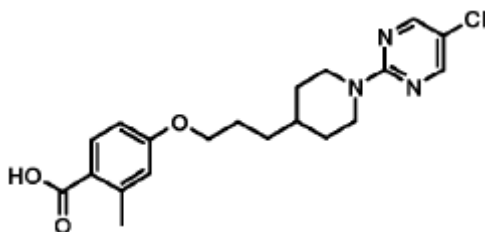
20 Se condensó éster 3-[1-(3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propílico de ácido metanosulfónico (Preparación 25) con éster etílico de ácido 6-hidroxi-2-metilnicotínico usando un método análogo al indicado en la preparación 6, con la excepción de que se usó butanona como disolvente. El producto se hidrolizó, empleando un método análogo al indicado en la preparación 11 para suministrar el compuesto del título: RT= 4,15 minutos; m/z (ES⁺) = 403,20 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 27: Éster metílico de ácido 4-{3-[1-(5-cloropirimidm-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico



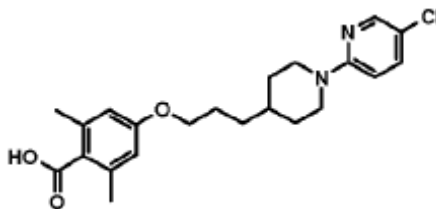
Se añadió HCl 4 M en dioxano (7,7 ml) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-metoxycarbonil-3-metilfenoxi)propil]piperidino-1-carboxílico (Preparación 8, 4,00 g, 10,2 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con Et₂O y el producto sólido formado se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para proporcionar la sal de hidrocloreto de éster metílico de ácido 2-metil-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)-benzoico: RT= 2,65 minutos; *m/z* (ES⁺) = 292,4 [M + H]⁺ (Método A). A una solución agitada de este compuesto (1,27 g, 3,89 mmol) en DMSO (12 ml) se añadió 2,5-dicloro-pirimidina (580 mg, 3,89 mmol) y DBU (1,25 ml, 8,54 mmol) y la solución resultante se agitó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x), seguidamente los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, antes de ser secados (MgSO₄). Una filtración, separación del disolvente bajo presión reducida y purificación por cromatografía de columna (EtOAc-IH, 1:19) proporcionó el compuesto del título: RT=4,80 minutos; *m/z* (ES⁺) = 404,15 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 28: Ácido 4-{3-[1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico



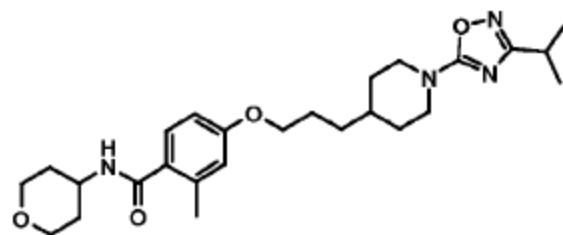
Se calentó éster metílico de ácido 4-{3-[1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico (Preparación 27, 1,41 g, 3,49 mmol) en THF (48 ml) y H₂O (4,8 ml) a 65°C durante 96 h. El THF se separó bajo presión reducida y el resto se dividió en partes entre NaOH 2 M y EtOAc. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 12 M antes de ser extraída con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título: RT = 4,27; *m/z* (ES⁺) = 390,15 [M + H]⁺ (Método A).

Preparación 29: Ácido 4-[3-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)propoxi]-2,6-dimetilbenzoico



La condensación de hidrocloreto de ácido 2,6-dimetil-4-(3-piperidin-4-ilpropoxi)benzoico (Preparación 19) con 5-cloro-2-fluoropiridina empleando un procedimiento similar al indicado en la preparación 20 proporcionó el compuesto del título: RT= 3,87 minutos; *m/z* (ES⁺) = 403,11 [M + H]⁺ (Método A).

Ejemplo 1: 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)benzamida

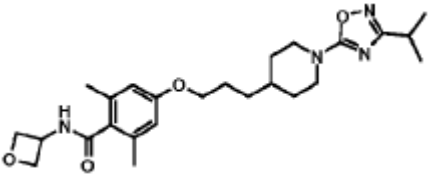
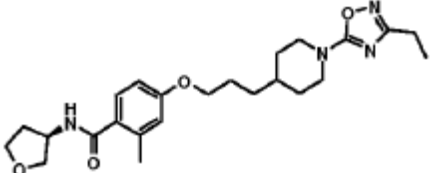
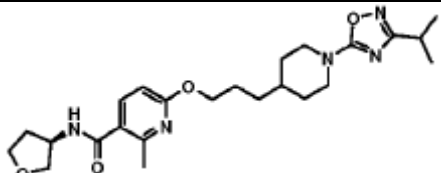
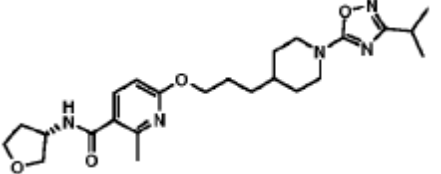
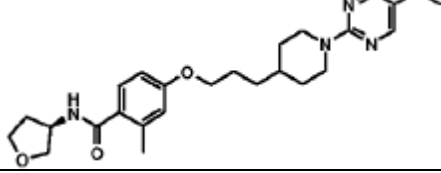
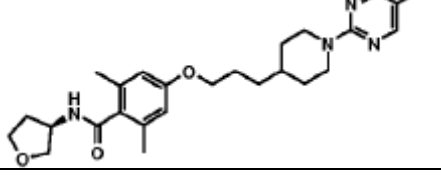
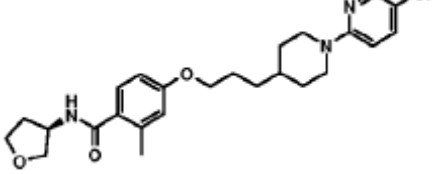


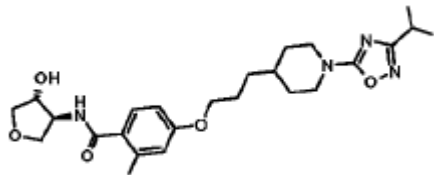
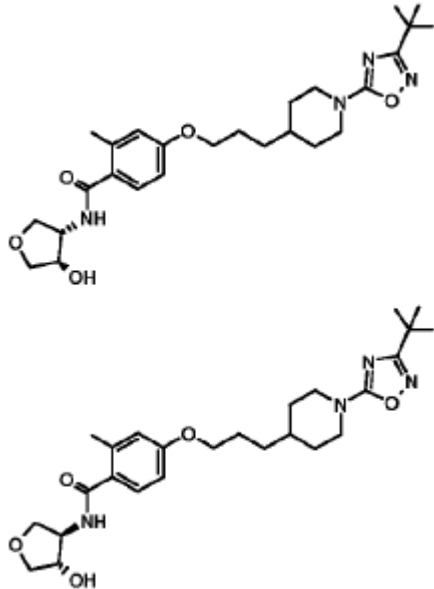
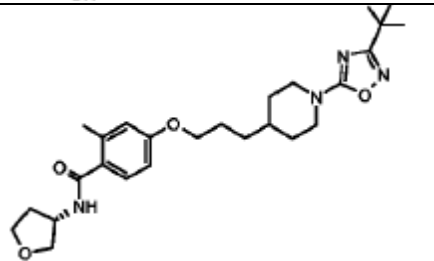
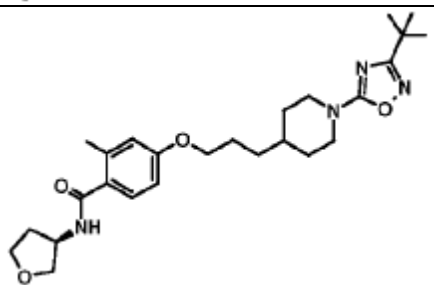
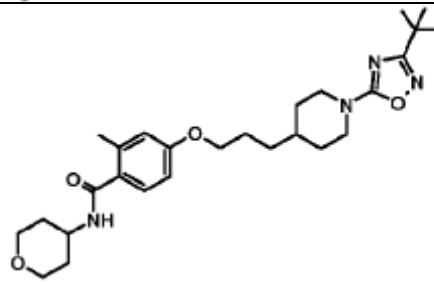
Se añadieron HOBt.H₂O (46,0 mg, 338 μ mol) y EDCI (65,0 mg, 338 μ mol) a una solución agitada de ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzoico (Preparación 4, 100 mg, 260 μ mmol) en THF (5 ml). Después de 15 minutos, se añadió tetrahidropirán-4-ilamina (53,0 mg, 520 μ mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El THF se separó a vacío y el residuo se dividió en partes 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 ser secada (MgSO₄). Una filtración y evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título: RT = 3,69 minutos; m/z (ES⁺) = 471,28 [M + H]⁺ (Método A).

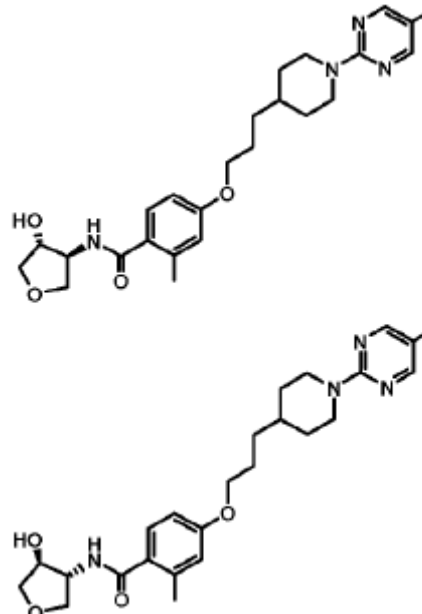
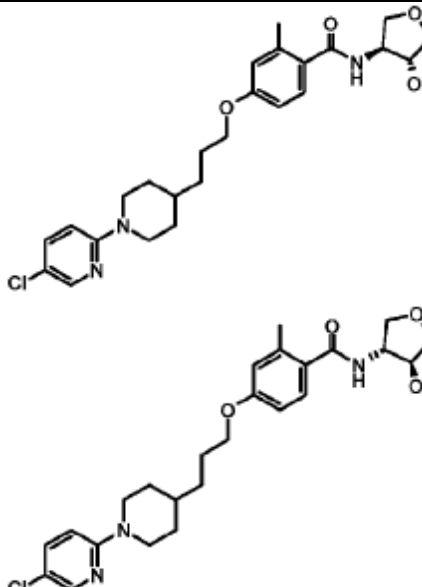
Las amidas recogidas en la Tabla 1 se sintetizaron condensando el ácido apropiado con la amina apropiada, empleando un procedimiento similar al indicado en el ejemplo 1.

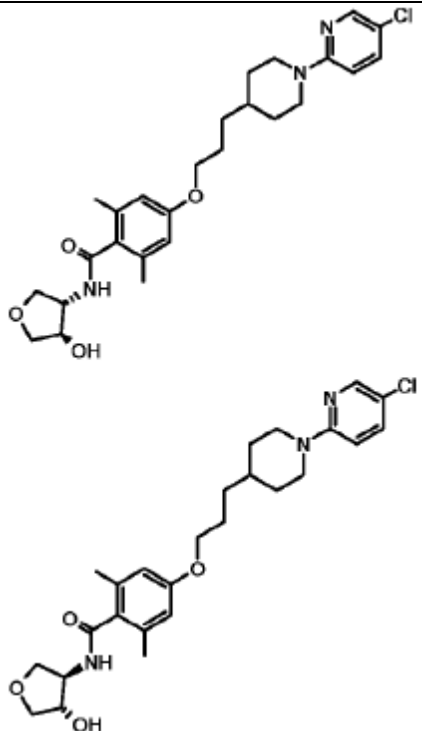
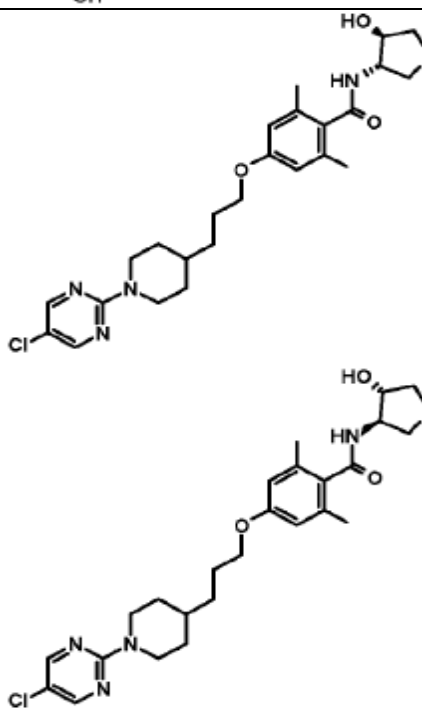
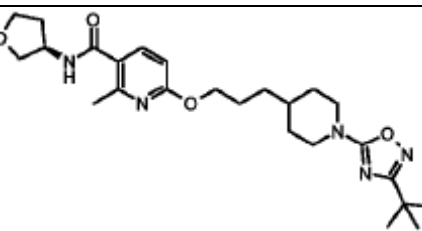
Tabla 1

Ej.	Estructura	Nombre	Espectros
2		4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil- <i>N</i> -oxetan-3-il-benzamida	RT = 3,55 min; m/z (ES ⁺) = 443,25 [M + H] ⁺ (Método A)
3		4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil- <i>N</i> -(<i>R</i>)-tetrahydro-furan-3-ilbenzamida	δ_H (CDCl ₃) 1,23-1,37 (m, 8H), 1,41-1,50 (nm, 2H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 5H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 1H), 2,99-3,10 (m, 2H), 3,75-4,02 (m, 6H), 4,10-4,19 (m, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 5,88 (br d, 1H), 6,66-6,76 (m, 2H), 7,31 (d, 1H); RT = 3,60 min; m/z (ES ⁺) = 457,27 [M + H] ⁺ (Método A)
4		2-Fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-propoxi}- <i>N</i> -(tetrahydro-piran-4-il)benzamida	RT = 3,56 min; m/z (ES ⁺) = 475,25 [M + H] ⁺ (Método B)
5		2-Fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-propoxi}- <i>N</i> -(<i>R</i>)-tetrahydro-furan-3-ilbenzamida	RT = 3,48 min; m/z (ES ⁺) = 461,06 [M + H] ⁺ (Método B)

6		4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetil-N-oxetan-3-il-benzamida	RT = 3,57 min; m/z (ES^+) = 457,24 $[M + H]^+$ (Método A)
7		4-{3-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N(R)-tetrahydro-furan-3-ilbenzamida	δ_H ($CDCl_3$) 1,23-1,36 (m, 5H), 1,41-1,49 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,77-1,96 (m, 5H), 2,29-2,43 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,58 (q, 2H), 3,00-3,11 (m, 2H), 3,73-4,01 (m, 6H), 4,09-4,19 (m, 2H), 4,64-4,76 (m, 1H), 5,88 (br d, 1H), 6,66-6,76 (m, 2H), 7,31 (d, 1H); RT = 3,47 min; m/z (ES^+) = 443,38 $[M + H]^+$ (Método A)
8		6-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N(R)-tetrahydro-furan-3-ilnicotinamida	RT = 3,42 min; m/z (ES^+) = 458,24 $[M + H]^+$ (Método A)
9		6-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N(S)-tetrahydro-furan-3-ilnicotinamida	RT = 3,40 min; m/z (ES^+) = 458,21 $[M + H]^+$ (Método A)
10		4-{3-[1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-propoxi}-2-metil-N(R)-tetrahydrofuran-3-il-benzamida	RT = 3,48 min; m/z (ES^+) = 453,26 $[M + H]^+$ (Método A)
11		4-{3-[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetil-N(R)-tetrahydrofuran-3-il-benzamida	RT = 4,02 min; m/z (ES^+) = 473,19 $[M + H]^+$ (Método A)
12		4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]-2-metil-N(R)-tetrahydrofuran-3-il-benzamida	RT = 3,65 min; m/z (ES^+) = 458,21 $[M + H]^+$ (Método A)

13 y 14		N-((3S,4R)-4-Hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida y N-((3R,4S)-4-Hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida	RT = 3,65 min; m/z (ES^+) = 473,25 [$M + H$] ⁺ (Método A)
15 y 16		4-{3-[1-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-N-((3S,4R)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida y 4-{3-[1-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-N-((3R,4S)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida	RT = 3,57 min; m/z (ES^+) = 487,24 [$M + H$] ⁺ (Método A)
17		4-{3-[1-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(S)-tetrahydro-furan-3-ilbenzamida	RT = 3,80 nun; m/z (ES^+) = 471,26 [$M + H$] ⁺ (Método A)
18		4-{3-[1-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(R)-tetrahydro-furan-3-ilbenzamida	RT = 3,80 nun; m/z (ES^+) = 471,25 [$M + H$] ⁺ (Método A)
19		4-{3-[1-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(tetrahidropiran-4-il)benzamida	RT = 3,84 nun; m/z (ES^+) = 485,26 [$M + H$] ⁺ (Método A)

20 y 21		4-{3-[1-(5-Chloro-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-N-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida y 4-{3-[1-(5-Chloro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]propoxi}-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida	RT = 3,85 min; m/z (ES^+) = 475,18 $[M + H]^+$ (Método A)
22 y 23		4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]-N-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida y 4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida	RT = 3,45 min; m/z (ES^+) = 474,20 $[M + H]^+$ (Método A)

24 y 25		4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida y 4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahydro-2 <i>H</i> -[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida	RT = 3,50 min; m/z (ES^+) = 488,21 [$M + H$] ⁺ (Método A)
26 y 27		4-{3-[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}- <i>N</i> -((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida y 4-{3-[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}- <i>N</i> -((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida	RT = 3,90 min; m/z (ES^+) = 489,19 [$M + H$] ⁺ (Método A)
28		6-{3-[1-(3- <i>terc</i> -Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil- <i>N</i> -(<i>R</i>)-tetrahidro-furan-3-ilnicotinamida	RT = 3,77 min; m/z (ES^+) = 472,24 [$M + H$] ⁺ (Método A)

Todos los compuestos fueron preparados en forma de enantiómeros únicos, con la excepción de los siguientes pares racémicos que se sintetizaron usando trans-4-aminotetrahidrofuran-3-ol: 13/14, 15/16, 20/21, 22/23, 24/25 y 26/27. Estos pares racémicos pudieron ser separados en los enantiómeros individuales mediante HPLC quiral preparativa. Por ejemplo, 13 y 14 se aislaron en forma enantiómeramente pura a continuación de una HPLC quiral preparativa usando una columna Daicel Chiralpack IA (250 x 250 mm, 5 µm) con un eluyente de IH:MeOH:EtOH (3:1:1) a un caudal de 13 ml/minuto y detección de UV a 250 nm. Los enantiómeros aislados tenían tiempos de retención de 12,3 y 14,6 minutos.

La actividad biológica de los compuestos de la invención puede ser ensayada en los siguientes sistemas de ensayo:

Ensayo reportero de levadura

Los ensayos reporteros basados en células de levaduras han sido previamente descritos en la bibliografía (por ejemplo, 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; documentos WO 99/14344, WO 00/12704 y US 6.100.042). Brevemente, las células de levaduras han sido tratadas por ingeniería genética de forma que la levadura endógena G-alfa (GPA1) ha sido suprimida y sustituida con quimeras de proteína G construidas usando técnicas múltiples. Adicionalmente, los GPCR de levadura endógena Ste3 han sido suprimidos para permitir la expresión heteróloga de un GPCR de mamífero de elección. En la levadura, los elementos de la feromona que señaliza la trayectoria de transducción, que son conservados en células eucarióticas (por ejemplo, la trayectoria de proteína quinasa activada por mitógenos), condujo a la expresión de Fus1. Al sustituir β -galactosidasa (LacZ) bajo el control del promotor Fus1 (Fus1 p) se desarrolló un sistema mediante el cual la activación del receptor conduce a una lectura enzimática.

Las células de levaduras fueron transformadas mediante una adaptación del método de acetato de litio descrito por el protocolo de 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). Brevemente, las células de levaduras se hicieron crecer durante una noche en placas de triptona de levadura (YT). Se pipeteó en un tubo Eppendorf DNA (10 µg), 2 µg de cada uno de dos plásmidos reporteros Fus1P-LacZ (uno con un marcador de selección URA y uno con TRP), 2 de GPR119 (receptor humano o de ratón) en vector de expresión de levadura (2 µg origen de replicación y tampón de acetato de litio/polietilenglicol/TE). El plásmido de expresión de levadura que contenía el control de receptor/no receptor tiene un marcador LEU. Las células de levaduras fueron inoculadas en esta mezcla y la reacción tiene lugar a 30°C durante 60 minutos. Las células de levaduras fueron seguidamente sometidas a un choque de calor a 42°C durante 15 minutos. Las células se lavaron seguidamente y se extendieron en placas de selección. Las placas de selección eran medios de levaduras definidos sintéticos menos LEU, URA y TRP (SD-LUT). Después de incubar a 30°C durante 2-3 días, las colonias que crecieron en las placas de selección fueron seguidamente ensayadas en el ensayo LacZ.

Con el fin de realizar ensayos de enzimas fluorimétricas para β -galactosidasa, las células de levaduras que portaban el receptor GPR119 humano o de ratón se hicieron crecer durante una noche en medio SD-LUT líquido hasta una concentración insaturada (es decir, las células todavía se dividían y no habían alcanzado una fase estacionaria. Se diluyeron en medio de nueva aportación hasta una concentración de ensayo óptima y se añadieron 90 µl de células de levadura a placas de poliestireno negras de 96 pocillos (Coster). Los compuestos, disueltos en DMSO y diluidos en una solución de DMSO al 10% hasta una concentración de 10 x fueron añadidos a la placas y las placas se colocaron a 30°C durante 4 h. Después de 4 h, fue añadido el sustrato para β -galactosidasa a cada pocillo. En estos experimentos se usó di(β -D-galactopiranosido) de fluoresceína (FDH), un sustrato para la enzima que libera fluoresceína, permitiendo una lectura fluorimétrica. Se añadieron 20 µl por pocillo de FDG 500 µl/ 2,5 de Triton X100 (el detergente era necesario para hacer las células permeables). Después de una incubación de las células con el sustrato durante 60 minutos, se añadieron 20 µl por pocillo de carbonato de sodio 1 M para terminar la reacción y mejorar la señal fluorescente. Las placas se leyeron seguidamente en un fluorímetro a 485/535 nm.

Los compuestos de la invención proporcionan un aumento de la señal fluorescente de al menos ~ 1,5 veces la de la señal de fondo (es decir, la señal obtenida en presencia de 1% de DMSO sin compuesto). Pueden ser preferidos los compuestos de la invención que proporcionan un aumento de al menos 5 veces.

Ensayo de cAMP

Se estableció una línea celular estable que expresa GPR119 humano recombinante y esta línea celular puede ser usada para investigar el efecto de los compuestos de la invención sobre los niveles intracelulares de AMP cíclica (cAMP). Las monocapas de células se lavan con solución salina tamponada con fosfato y se estimulan a 37°C durante 30 minutos con diversas concentraciones de compuesto en tampón de simulación más 1% de DMSO. Las células son seguidamente lisadas y se determina el contenido de cAMP usando el estuche de ensayo de cAMP

Perkin Elmer AlphaScreen® (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay). Los tampones y las condiciones del ensayo son como se describen en el protocolo del fabricante.

Estudio de alimentación in vivo

5 El efecto de los compuestos de la invención sobre el peso corporal y la ingestión de alimentos y agua puede ser examinado en ratas Sprague-Dawley machos con alimentación libre mantenidas en iluminación de fase inversa. Los compuestos del ensayo y los compuestos de referencia son dosificados por vías de administración adecuadas (por ejemplo, por vía intraperitoneal u oral y las mediciones se hicieron a lo largo de las siguientes 24 h. Las ratas son albergadas individualmente en jaulas de polipropileno con suelos de rejillas metálicas a una temperatura de $21 \pm 4^\circ\text{C}$ y $55 \pm 20\%$ de humedad. Las bandejas de polipropileno con chapas de jaulas se colocaron por debajo de cada jaula para detectar cualquier pérdida de alimento. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de fase inversa (luces apagadas durante 8 h desde 9, 30-17,30 h) durante los cuales el habitáculo estaba iluminado mediante una luz roja. Los animales tenían acceso libre a dieta estándar de ratas en polvo y agua corriente durante un período de aclimatación de dos semanas. La dieta está contenida en botes de alimentación de vidrio con tapas de aluminio. Cada tapa tiene un orificio de 3-4 cm para permitir el acceso del alimento. Los animales, alimentados con los botes y botellas de agua, se pesan (hasta lo más próximo a 0,1 g) al comienzo del período de oscuridad. Los botes de alimentación y botellas de agua son posteriormente medidos, 1, 2, 4, 6 y 24 h después de que los animales son dosificados con un compuesto de la invención y cualesquiera diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la línea de base son comparadas con testigos tratados con vehículo.

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

Cultivo de células

Se obtuvieron células HIT-T15 (paso 60) de la entidad ATCC y se cultivaron en medio RPMI1640 complementado con 10% de suero de ternera fetal y selenito de sodio 30 nm. Todos los experimentos se hicieron con células a menos de paso 70, de acuerdo con la bibliografía que describe las propiedades alteradas de esta línea celular a números de pasos 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 1989 Jan;38(1) 44-8).

Ensayo de cAMP

30 Se dispusieron 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 h y seguidamente el medio se desechó. Las células se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente con 100 μl de tampón de estimulación (solución de sal tamponada de (Hanks, HEPES 5 mm, IBMX 0,5 mm, 0,1% de BSA, PH 7,4). Esto se desechó y se substituyó con diluciones del compuesto dentro del intervalo de 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 μM en tampón de simulación en presencia de 0,5% de DMSO. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente se añadieron 35 μl de tampón de lisis (HEPES 5 mm, 0,3% de Tween-20, 0,1% IBSA. pH 7,4) por pocillo y la placa se agitó a 900 rpm durante 20 minutos. La materia en forma de partículas se separó por centrifugación a 3.000 rpm durante 5 minutos y seguidamente las muestras se transfirieron por duplicado a placas de 384 pocillos y se trataron siguiendo las instrucciones del estuche de ensayo de cAMP Perkin Elmer AlphaScreen. Brevemente, se ajustaron reacciones de 25 μl que contenían 8 μl de muestra, 5 μl de mezcla de gránulos aceptores y 12 μl de mezcla de detección, de forma que la concentración de los componentes de reacción finales en la misma sean como se establece en las instrucciones del estuche de ensayo. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente durante 150 minutos y la placa se leyó usando un instrumento Packard Fusion. Las mediciones de cAMP se compararon con una curva estándar de cantidades conocidas de cAMP (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 y 1.000 nM) para convertir la lectura en cantidades absolutas de cAMP. Los datos se analizaron usando un programa de ordenador XLfit 3.

45 Los compuestos representativos de la invención se encontró que aumentaban la cAMP a una EC_{50} de menos de 10 μM . Los compuestos que mostraban una EC_{50} de menos de 1 μM en el ensayo de cAMP pueden ser preferidos.

Ensayo de secreción de insulina

50 Se dispusieron en placas células HIT-T15 en medio de cultivo estándar en placas de 12 pocillos a 106 células/ml/pocillo y se cultivaron durante 3 días y seguidamente el medio se desechó. Las células se lavaron x 2 con tampón de Krebs-Ringer complementado (KRB) que contenía 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 10mM a pH 7,4 y 0,1% de albumina de suero bovino. Las células se incubaron con 1 ml de KRB a 37°C durante 30 minutos que seguidamente se desechó. Esto estuvo seguido de una segunda incubación con KRB durante 30 minutos, que se recogió y se usó para medir los niveles de secreción

de insulina basal para cada pocillo. Seguidamente se añadieron diluciones del compuesto (0, 0,1, 0,3, 1, 3, y 10 μM) a pocillos por duplicado en 1 ml de KRB, complementadas con glucosa 5,6 mM. Después de 30 minutos de incubación a 37°C, las muestras se retiraron para la determinación de los niveles de insulina. Las mediciones de insulina se hicieron usando un estuche de ensayo ELISA de insulina Mercodia Rat, siguiendo las instrucciones de los fabricantes con una curva estándar de concentraciones conocidas de insulina. Para cada pocillo los niveles de insulina se corrigieron mediante la sustracción del nivel de secreción basal de la pre-incubación en ausencia de glucosa. Los datos fueron analizados usando el programa de ordenador XLfit 3.

Los compuestos representativos de la invención se encontró que aumentaban la secreción de insulina a una EC_{50} de menos de 10 μM . Los compuestos que mostraban una EC_{50} de menos de 1 μM en el ensayo de secreción de insulina pueden ser preferidos.

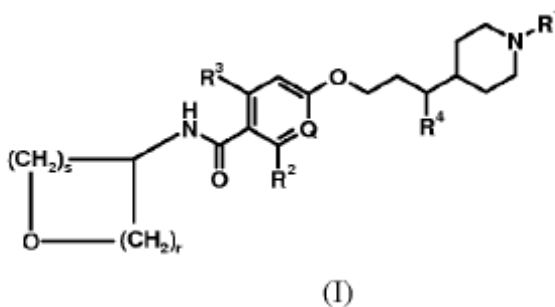
Ensayos de tolerancia a la glucosa oral

Los efectos de los compuestos de la invención sobre la tolerancia a la glucosa (Glc) oral se evaluaron en ratas machos Sprague-Dawley. La alimentación fue retirada 16 h antes de la administración de Glc y permaneció retirada durante el estudio. Las ratas tuvieron acceso libre a agua durante el estudio. Se hizo un corte en la cola de los animales, seguidamente se retiró sangre (1 gota) para la medición de los niveles de Glc basal 60 minutos antes de la administración de la carga de Glc. Seguidamente, las ratas se pesaron y fueron dosificadas por vía oral con compuesto del ensayo o vehículo (hidroxipropil- β -ciclodextrina acuosa) 45 minutos antes de la retirada de una muestra de sangre adicional y tratamiento con la carga de GLC (2 g. kg^{-1} p.o.). Seguidamente se tomaron muestras de sangre de la punta de la cola 5, 15, 30, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración de Glc. Los niveles de glucosa en sangre se midieron justo después de la recogida usando un glucosímetro disponible en el comercio (OneTouch® UltraTM from Lifescan). Los compuestos representativos de la invención redujeron estadísticamente la excursión de GRC a dosis de $\leq 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Los efectos de los compuestos de la invención sobre la tolerancia a la glucosa (Glc) oral pueden ser evaluados también en ratones machos C57B1/6 o machos ob/ob. La alimentación se retira 5 h antes de la administración de Glc y permanece retirada durante el estudio. Los ratones tienen acceso libre a agua durante el estudio. Se hace un corte en la cola de los animales, seguidamente se retira sangre (20 μl) para la medición de los niveles de Glc basal 45 minutos antes de la administración de la carga de Glc. Seguidamente, los ratones se pesan y son dosificados por vía oral con compuesto del ensayo o vehículo (hidroxipropil-beta-ciclodextrina acuosa al 20% o Gelucire 44/14 acuosos al 25%) 30 minutos antes de la retirada de una muestra de sangre adicional (20 μl) y tratamiento con la carga de Glc (2-5 g. kg^{-1} p.o.). Seguidamente se toman muestras de sangre (20 μl) 25,50, 80,120 y 180 minutos antes de la administración de Glc. Las muestras de sangre de 20 μl para la medición 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 es añadida a 480 μl de reactivo de hemolisis. Seguidamente se añaden partes alícuotas por duplicado de 20 μl de la sangre hemolizada diluida 180 μl de reactivo de glucosa Trinders (método colorimétrico enzimático sigma (Trinders)) en una placa de ensayo de 96 pocillos. Después de mezclar, las muestras se dejan a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser leídas frente a patrones de Glc (conjunto estándar combinado sigma de glucosa/nitrógeno de urea).

REIVINDICACIONES

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



5 en la que R¹ es:



en las que uno de W, X e Y es N o CH y los otros son CH en que el H puede estar sustituido con R⁵ cuando esté presente; y en que uno de T y U es O y el otro es N;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo y flúor;

10 R⁴ es hidrógeno o metilo;

n es 0, 1 ó 2;

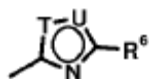
r y s se seleccionan independientemente entre 1 y 2 y un grupo CH₂ de la unidad (CH₂)_r puede estar opcionalmente sustituido con CH(OH), CH(CH₃) o CH(CF₃);

Q es CH o N;

15 R⁵ es alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, flúor, cloro o fluoroalquilo C₁₋₃; y

R⁶ es alquilo C₂₋₅.

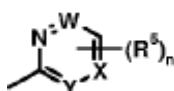
2. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:



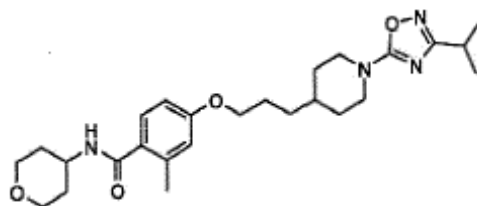
20 3. Un compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que T es O y U es N.

4. Un compuesto según la reivindicación 2 ó 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es alquilo C₂₋₃.

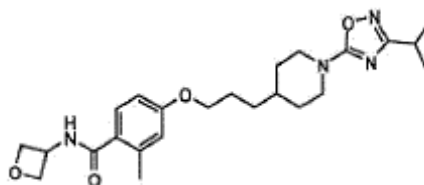
5. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:



6. Un compuesto según la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W y X son CH.
7. Un compuesto según la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W y X son CH e Y es N.
- 5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1.
9. Un compuesto según la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es meta o para respecto al punto de unión del átomo de nitrógeno de piperidinilo.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de R² y R³ es metilo y el otro es hidrógeno.
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que uno de r y s es 1 y el otro es 2.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es CH.
- 15 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es hidrógeno.
14. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en que el compuesto es:

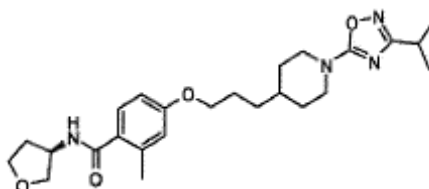


4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N (tetrahidropiran-4-il)benzamida;

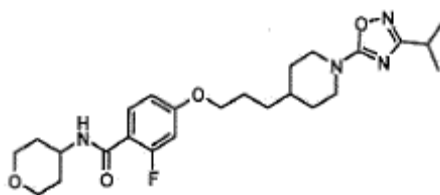


20

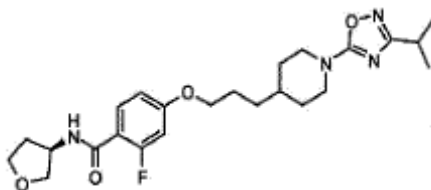
4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-oxetan-3-il-benzamida;



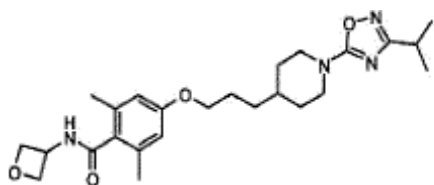
4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(R)-tetrahydro-furan-3-ilbenzamida;



2-Fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-propoxi}-N-(tetrahidropiran-4-il)benzamida;

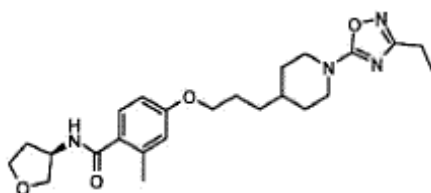


2-Fluoro-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-propoxi}-N-(R)-tetrahidro-furan-3-ilbenzamida;

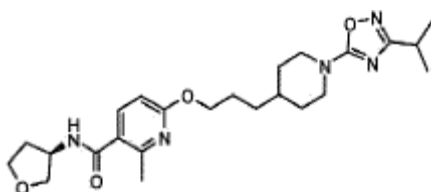


5

4-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetil-N-oxetan-3-il-benzamida;

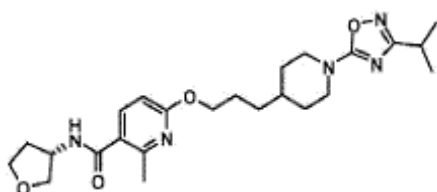


4-{3-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(R)-tetrahidrofuran-3-ilbenzamida;

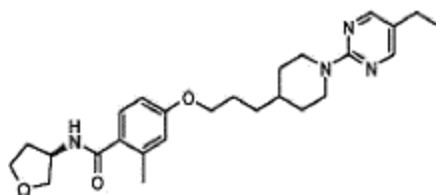


10

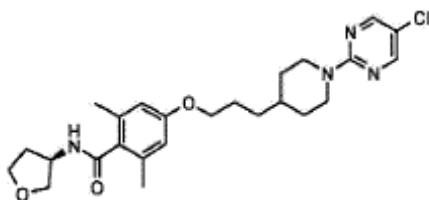
6-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(R)-tetrahidro-furan-3-ilnicotinamida;



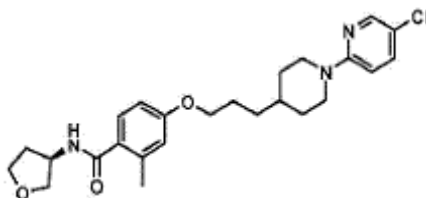
6-{3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(S)-tetrahidro-furan-3-ilnicotinamida;



4-{3-[1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-propoxi}-2-metil-*N*-(*R*)-tetrahidrofuran-3-il-benzamida;

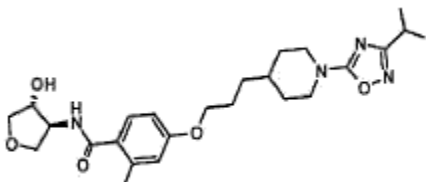


4-{3-[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-2,6-dimetil-*N*-(*R*)-tetrahidrofuran-3-il-benzamida;

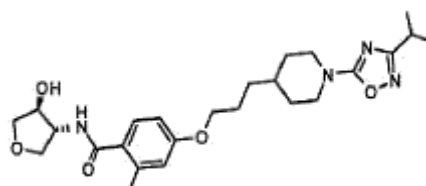


5

4-{3-[1-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]-2-metil-*N*-(*R*)-tetrahidrofuran-3-il-benzamida;

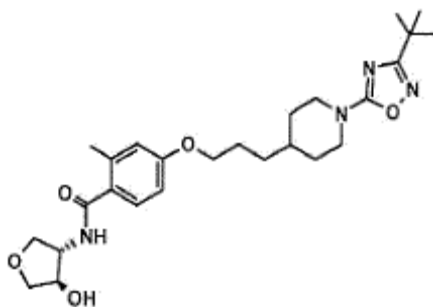


N-((3*S*,4*R*)-4-Hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida;

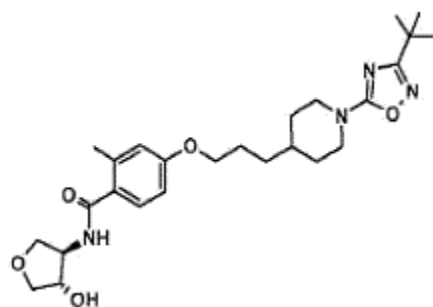


10

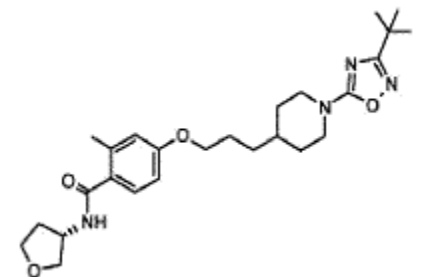
N-((3*R*,4*S*)-4-Hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metilbenzamida;



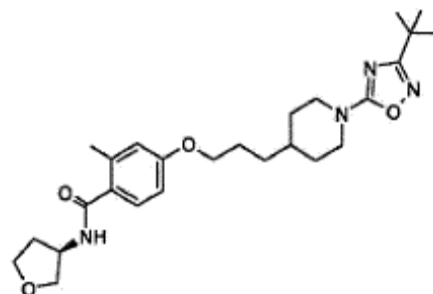
4-{3-[1-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-*N*-((3*S*,4*R*)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida;



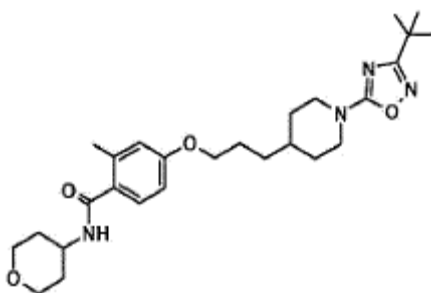
5 4-{3-[1-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-*N*-((3*R*,4*S*)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida;



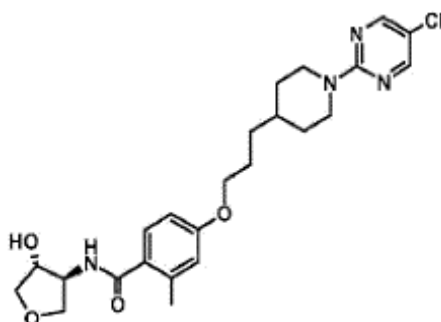
4-{3-[1-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-*N*-(*S*)-tetrahidro-furan-3-ilbenzamida;



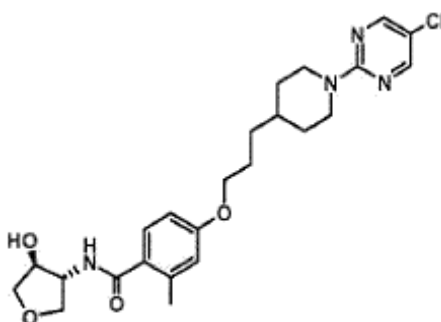
10 4-{3-[1-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-*N*-(*R*)-tetrahidro-furan-3-ilbenzamida;



4-{3-[1-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-*N*-(tetrahidropiran-4-il)benzamida;

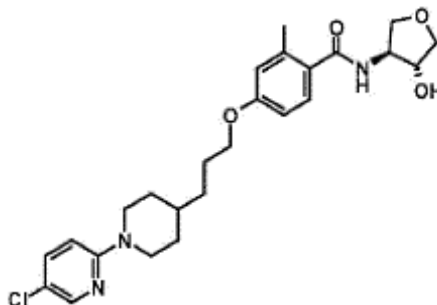


4-{3-[1-(5-Cloro-pirimidin-2-il)piperidin-il]propoxi}-*N*-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida;

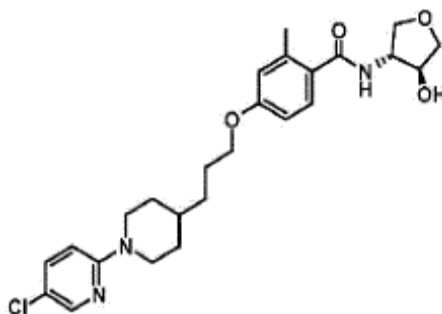


5

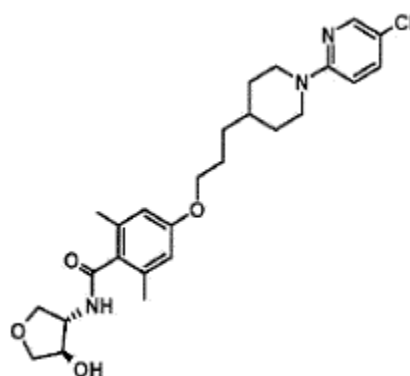
4-{3-[1-(5-Chloro-pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]propoxi}-*N*-((3*R*,4*S*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida;



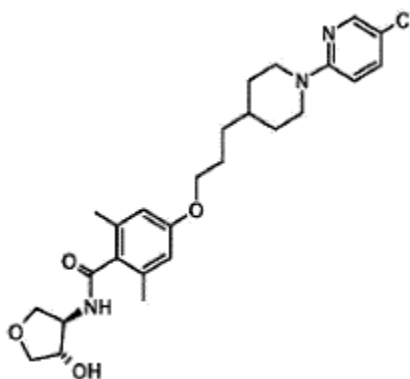
4-{3-[1-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-piperidin-4-il]propoxi}-*N*-((3*S*,4*R*)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida;



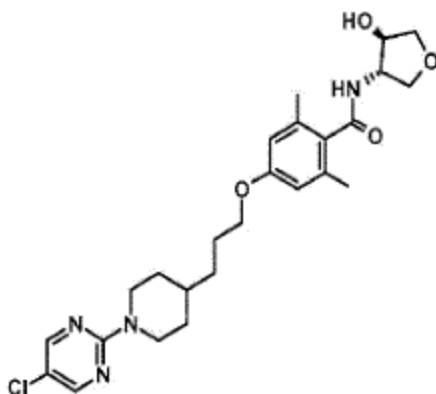
4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2-metilbenzamida;



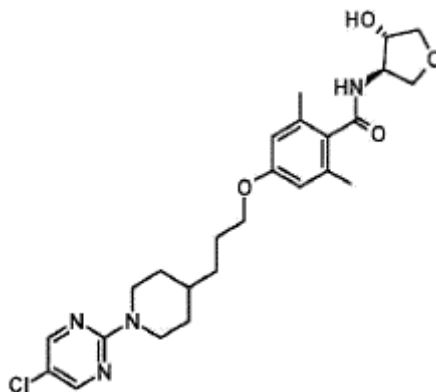
5 4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]-N-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida;



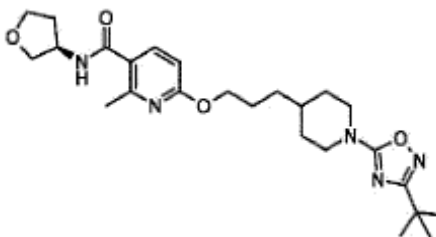
4-[3-(5'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-propoxi]-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida;



4-{3-[1-(5-Chloro-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-N-((3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida;



4-{3-[1-(5-Chloro-pirimidin-2-il)piperidin-4-il]propoxi}-N-((3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)-2,6-dimetilbenzamida; o



- 5
- 6-{3-[1-(3-*tert*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propoxi}-2-metil-N-(*R*)-tetrahydro-furan-3-ilnicotinamida;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento o prevención de la regulación de la saciedad.
- 10 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento o la prevención de la obesidad.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento o prevención de diabetes.
- 15 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado en el tratamiento o prevención del síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia impedida a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o hipertensión.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usado como un medicamento.