

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 120**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09828422 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 2379542**

54 Título: **Nuevos derivados de oxima**

30 Prioridad:

24.12.2008 IN MU26922008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.05.2013

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**PINGALI, HARIKISHORE;
JAIN, MUKUL, R. y
ZAWARE, PANDURANG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 403 120 T3

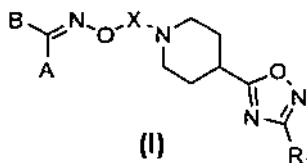
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de oxima

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxima de la fórmula general (I), a sus formas tautoméricas, a sus esteroisómeros, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procedimientos para su preparación, al uso de estos compuestos en medicina y a los compuestos intermedios implicados en su preparación.



10 La presente invención se refiere a agonistas del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) que son útiles para el tratamiento de obesidad, diabetes y trastornos metabólicos relacionados.

15 Los compuestos de la fórmula general (I) reducen la glucosa en sangre, regulan la saciedad periférica, reducen o modulan los niveles de triglicéridos y/o niveles de colesterol y/o lipoproteínas de baja densidad (LDL) e incrementan los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y por tanto, son útiles para combatir distintas afecciones médicas, en las que dicha reducción (e incremento) es beneficiosa. Así, pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de la obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, episodios de enfermedad aterosclerótica, restenosis vascular, diabetes y otras afecciones relacionadas.

20 Los compuestos de la fórmula general (I) son útiles para prevenir o reducir los riesgos de desarrollar aterosclerosis, que da lugar a enfermedades y afecciones tales como enfermedades cardiovasculares arterioescleróticas, ictus, enfermedades cardíacas coronarias, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de los vasos periféricos y trastornos relacionados.

25 Estos compuestos de la fórmula general (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos metabólicos definidos en líneas generales como Síndrome X. Los rasgos característicos del Síndrome X incluyen resistencia inicial a la insulina seguido por hiperinsulinemia, dislipidemia y tolerancia alterada a la glucosa. La intolerancia a la glucosa puede dar lugar a diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM, diabetes tipo 2), que se caracteriza por hiperglicemia que, si no se controla, puede conducir a complicaciones diabéticas o a trastornos metabólicos producidos por la resistencia a la insulina. La diabetes ya no se considera una enfermedad únicamente asociada al metabolismo de la glucosa, sino que afecta a parámetros anatómicos y fisiológicos, cuya intensidad varía dependiendo de las fases/duración y gravedad del estado diabético.

Antecedentes de la invención

30 El incremento de la frecuencia de la diabetes y la obesidad se considera la epidemia del siglo XXI y se estima que actualmente afecta a más de 300 millones de personas.

35 La diabetes está asociada a una serie de complicaciones y también afecta a un gran número de personas. Normalmente, esta enfermedad está asociada a otras enfermedades, tales como la obesidad, hiperlipidemia, hipertensión y angina de pecho. Los dos tipos más comunes conocidos de diabetes son la diabetes de Tipo I (también denominada diabetes mellitus insulino dependiente o IDDM) y diabetes de Tipo II (también denominada diabetes mellitus no insulino dependiente o NIDDM).

40 La etiología de los diferentes tipos de diabetes no es la misma; sin embargo, todas las personas que padecen diabetes tienen dos cosas en común: la superproducción de glucosa por el hígado y poca o ninguna capacidad para pasar la glucosa del torrente sanguíneo al interior de las células donde se convierte en la fuente de energía primaria del organismo.

La obesidad es otro problema de salud importante asociado con un aumento de morbilidad y mortalidad. Es un trastorno metabólico en el que se acumula exceso de grasa en el organismo. A pesar de que su etiología no está clara, la característica general incluye un exceso de ingesta de calorías en comparación con las calorías que quema el organismo.

45 Se han realizado estrategias farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, principalmente en cuanto a reducir la masa adiposa alterando el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía. Muchos estudios han establecido claramente la relación entre la adiposidad y el conjunto de circuitos cerebrales implicados en la regulación de la homeostasis energética. Pruebas directas e indirectas sugieren que las rutas serotoninérgicas, dopaminérgicas,

adrenérgicas, colinérgicas, endocannabinoides, opioides e histaminérgicas, además de muchas rutas neuropeptídicas (por ejemplo, el neuropéptido Y y las melanocortinas), están implicadas en el control central de la ingesta y gasto de energía. Los centros hipotalámicos también pueden detectar hormonas periféricas, tales como insulina y leptina, implicadas en el mantenimiento del peso corporal y el grado de adiposidad, y péptidos derivados del tejido adiposo.

Los fármacos dirigidos a la patofisiología asociada a la diabetes de Tipo I insulino dependiente y diabetes Tipo II no insulino dependiente tienen muchos efectos secundarios potenciales y una proporción elevada de pacientes no abordan adecuadamente la dislipidemia e hiperglicemia. Con frecuencia el tratamiento se centra en las necesidades del paciente individual con el uso de la dieta, el ejercicio, agentes hipoglicémicos e insulina, pero persiste la necesidad de nuevos agentes anti diabéticos, en particular aquellos que puedan tolerarse mejor con menos efectos adversos.

De manera similar, el síndrome metabólico (Síndrome X), que se caracteriza por hipertensión y está asociado a patologías que incluyen la aterosclerosis, lipidemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia, se ha asociado con una menor sensibilidad a la insulina que puede dar lugar a niveles anómalos de azúcar en sangre cuando se ponen a prueba. La isquemia de miocardio y la enfermedad microvascular es un estado de morbilidad establecido asociado al síndrome metabólico sin tratar o mal controlado.

Persiste la necesidad de nuevos agentes antiobesidad y anti diabéticos, en particular aquellos que se toleren bien y presenten pocos efectos adversos.

La presente invención se refiere a agonistas del receptor acoplado a la proteína G (GPCR). En particular, la presente invención se refiere a agonistas del GPR 119 que son útiles para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, como reguladores de la saciedad, y para el tratamiento de la diabetes.

La presente invención se refiere a agonistas del receptor acoplado a la proteína G, GPR 119, que son útiles para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, como reguladores de la saciedad, y para el tratamiento de la diabetes. El GPR 116 es un GPCR identificado como SNORF25 en el documento WO00/50562 que describe receptores tanto humanos como de rata. El documento US 6.468.756 también describe el receptor de rata (números de acceso: AAN95194 (humano), AAN95195 (rata) y ANN95196 (ratón)).

En seres humanos, el GPR 119 se expresa en el páncreas, intestino delgado, colon y tejido adiposo. Se ha demostrado un papel del receptor acoplado a la proteína G, GPR 119, expresado en células β en control glicémico mejorando la liberación de insulina dependiente de glucosa al utilizar un agonista de GPR 119 (Endocrinology 148(6):2601-2609). Además también se han demostrado los efectos antiobesidad del agonista de GPR 119 que suprime la ingesta de alimento en ratas y reduce el aumento de peso corporal y la deposición de tejido adiposo blanco tras la administración oral subcrónica a ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en grasa (Cell Metabolism 3, 167-175). Por tanto, el GPR 119 representa una posible diana, nueva y atractiva, para el tratamiento de la obesidad y trastornos metabólicos relacionados.

Las solicitudes de patente internacional WO2005061489, WO2007GPR 116230, WO2007GPR 116229, WO2007003964, WO2007003962, WO2007003961, WO2006070208 desvelan derivados heterocíclicos como agonistas del receptor GPR 119. Sin embargo, aún no se ha demostrado el potencial terapéutico de estos compuestos para tratar enfermedades y por tanto persiste la necesidad de desarrollar nuevos medicamentos que sean mejores o que tengan una eficacia comparable con la de los regímenes de tratamiento actuales, que tengan menos efectos secundarios y requieran un régimen de dosificación inferior. El documento WO2008081207 desvela compuestos de piperidina sin ningún grupo oxima como agonistas del GPCR.

En la presente memoria descriptiva los autores de la invención desvelan nuevos compuestos de la fórmula (I) útiles como agentes anti diabéticos, antiobesidad, hipolipidémicos, hipolipoproteinémicos, y antihiperglicémicos que pueden tener efectos adicionales en la reducción del peso corporal y otros efectos beneficiosos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades producidas por hiperlipidemia, enfermedades clasificadas como Síndrome X y aterosclerosis, y procedimientos para su preparación.

Realizaciones preferidas de la invención

El objetivo principal de la presente invención es proporcionar nuevas oximas sustituidas y sus derivados representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que las contienen o sus mezclas.

En una realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de nuevas oximas sustituidas y sus derivados representados mediante la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional de la presente invención se proporciona composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus esteroisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas, junto con vehículos, disolventes, diluyentes y otros medios empleados

Los sustituyentes preferidos sobre cualquiera de "A" o "B" pueden seleccionarse entre hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, alquilo, alquenilo, haloalquilo alcoxi, haloalcoxi arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclioxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo alquiltio, tioalquilo, ariltio, sulfenilo, derivados de sulfonilo, derivados de sulfoniloxi, ácido sulfónico y sus derivados, ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas.

Los sustituyentes preferidos sobre X pueden seleccionarse entre grupos alquilo, halo, nitro, y alcoxi.

Cuando los sustituyentes sobre cualquiera de "A", "B" o "X" están adicionalmente sustituidos, esos sustituyentes se seleccionan entre los grupos hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, amino, ciano, formilo o grupos sin sustituir o sustituidos, seleccionados entre amidino, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, perhaloalcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, alcoxi, alquenoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterociclioxi, heterociclilalcoxi, heterociclilalcoxiácido, acilo, aciloxi, acilamino, amino monosustituido o disustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas, carbonilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, ariltio, alquilsulfonilamino, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, aralquiloxy-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo, derivados de sulfoniloxi, ácido sulfónico y sus derivados.

Los diversos grupos, radicales y sustituyentes usados en cualquier parte de la memoria descriptiva se describen con más detalle en los siguientes párrafos.

- 20 - el grupo "alquilo" usado solo o junto con otros radicales, denota un radical lineal o ramificado que contiene de uno a seis átomos de carbono, seleccionados entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, amilo, *t*-amilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y similares;
- el grupo "alquenilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical que contiene de dos a seis átomos de carbono, más preferentemente grupos seleccionados entre vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y similares; el grupo "alquenilo" incluye dienos y trienos de cadenas lineales y ramificadas siempre que sea aplicable;
- 25 - el grupo "alquinilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical lineal o ramificado que contiene de dos a seis átomos de carbono, más preferentemente tinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, y similares. El término "alquinilo" incluye di- y tri-inos siempre que sea aplicable;
- 30 - el grupo "cicloalquilo" o "alicíclico" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical cíclico que contiene de tres a seis átomos de carbono, más preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "bicicloalquilo" significa más de un grupo cicloalquilo condensado;
- 35 - el grupo "cicloalquenilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona preferentemente entre ciclopropenilo, 1-ciclobutenilo, 2-ciclobutenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo y similares. El término "bicicloalquenilo" se refiere a más de un grupo cicloalquenilo condensado;
- el grupo "alcoxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *iso*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares;
- 40 - el grupo "cicloalcoxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y similares;
- 45 - el grupo "ariloxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical arilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre fenoxi, naftiloxi, tetrahidronaftiloxi, bifeniloxi y similares;
- 50 - el grupo "aralquilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical arilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, más preferentemente grupos seleccionados entre bencilo, fenetilo y similares;
- el grupo "aralcoxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical aralquilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre benciloxi, fenetiloxi y similares;
- 55 - el grupo "heteroaralquilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, más preferentemente grupos seleccionados entre piridinalquilo, tiofenalquilo, quinolinalquilo y similares;
- el grupo "alquenoxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical alquenilo, como se ha definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre viniloxi, aliloxi, butenoxi, pentenoxi, hexenoxi y similares;
- 60 - el grupo "haloalquilo" se selecciona entre un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, adecuadamente sustituido con uno o más halógenos, tales como perhaloalquilo, más preferentemente, perfluoroalquilo (C₁-C₆)

- tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, mono o polihalo sustituidos;
- el grupo "haloalcoxi" se selecciona entre grupos haloalquilo adecuados, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi y similares;
 - el grupo "perhaloalcoxi" se selecciona entre un radical perhaloalquilo adecuado, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre trifluorometoxi, trifluoroetoxi y similares;
 - los grupos "heteroariloxi", "heteroaralcoxi", "heterocicloxi", "heterocicliclinalcoxi" se seleccionan entre grupos heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicliclinalquilo adecuados, respectivamente, como se ha definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno;
 - el grupo "acilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical que contiene de uno a ocho átomos de carbono, seleccionados más preferentemente entre formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, *iso*-butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares, que pueden estar sustituidos;
 - el grupo "aciloxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo acilo adecuado, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente dichos grupos se seleccionan entre acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, benzoiloxi y similares;
 - el grupo "acilamino" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo acilo adecuado como se ha definido anteriormente, unido a un radical amino, más preferentemente, dichos grupos se seleccionan entre CH₃CONH, C₂H₅CONH, C₃H₇CONH, C₄H₉CONH, C₆H₅CONH y similares, que pueden estar sustituidos;
 - el grupo "amino mono-sustituido" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo amino sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₆), alquilo sustituido, arilo, grupos arilo o arilalquilo sustituidos, como se ha definido anteriormente, más preferentemente dichos grupos se seleccionan entre metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *n*-butilamina, *n*-pentilamina y similares;
 - el grupo "amino disustituido" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo amino, amino sustituido con dos radicales que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o grupos arilalquilo, como se ha definido anteriormente, más preferentemente los grupos se seleccionan entre dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, fenilmetilamino y similares;
 - el grupo "arilamino" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a través de un grupo amino que tiene un enlace de valencia libre del átomo de nitrógeno, más preferentemente los grupos se seleccionan entre fenilamino, naftilamino, N-metilnilino y similares;
 - el grupo "oxo" o "carbonilo" usado solo (-C=O-), o junto con otros radicales, tales como alquilo como se ha descritos anteriormente, por ejemplo, "alquicarbonilo", denota un radical carbonilo (-C=O-) sustituido con un radical alquilo como se ha descrito anteriormente, tal como acilo o alcanóilo;
 - el grupo "ácido carboxílico" usado solo o junto con otros radicales, denota un grupo -COOH, e incluye derivados de ácido carboxílico, tales como ésteres y amidas;
 - el grupo "éster" usado solo o junto con otros radicales, denota el grupo -COO-, e incluye derivados de ácidos carboxílicos, más preferentemente los restos éster se seleccionan entre alcoxicarbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y similares, que opcionalmente pueden estar sustituidos; un grupo ariloxicarbonilo, tal como fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y similares, que puede estar opcionalmente sustituidos; un grupo aralcoxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, naftilmetoxicarbonilo y similares, que puede estar opcionalmente sustituido; heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxicarbonilo, en el que el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente, que puede estar opcionalmente sustituido; heterociclicloxicarbonilo, en el que el grupo heterocíclico es como se ha definido anteriormente, y que puede estar opcionalmente sustituido;
 - el grupo "amida" usado solo o junto con otros radicales, representa un radical aminocarbonilo (H₂NC=O), en el que el grupo amino está mono- o di-sustituido o no sustituido, más preferentemente, los grupos se seleccionan entre metilamida, dimetilamida, etilamida, dietilamida y similares;
 - el grupo "aminocarbonilo" usado solo o junto con otros radicales, puede seleccionarse entre "aminocarbonilo", "aminocarbonilalquilo", "n-aminocarbonilo", "N-arilaminocarbonilo", "N,N-dialquilaminocarbonilo", "N-alquil-N-arilaminocarbonilo", "N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilo" y "N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilalquilo", cada uno de ellos opcionalmente sustituido. Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" denotan radicales aminocarbonilo, como se ha definido anteriormente, que se han sustituido con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Se prefieren "alquilaminocarbonilo inferiores" que tienen radicales alquilo inferiores como se ha descrito anteriormente, unidos a radicales aminocarbonilo. Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N-arilaminocarbonilo" se refieren a radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo, y un radical arilo. El término "aminocarbonilalquilo" incluye radicales alquilo sustituidos con radicales aminocarbonilo;
 - el grupo "hidroxialquilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales hidroxilo, más preferentemente los grupos se seleccionan entre hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo y similares;
 - el grupo "aminoalquilo" usado solo o junto con otros radicales, denota un resto amino (-NH₂) unido a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que puede estar sustituido, tal como aminoalquilo mono- y di-sustituido. El término "alquilamino" usado en el presente documento, solo o junto con otros radicales, denota un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino, que puede estar sustituido, tal como alquilamino mono- y di-sustituido;

- el grupo "alcoxilquilo" usado solo o junto con otros radicales, denota un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, más preferentemente, los grupos pueden seleccionarse entre metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares;
- 5 - el grupo "alquiltio" usado solo o junto con otros radicales, denota un sustituyente monovalente lineal o ramificado o cíclico que comprende un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre del átomo de azufre, más preferentemente los grupos pueden seleccionarse entre metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio y similares, o el grupo alquiltio cíclico puede seleccionarse entre ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos;
- 10 - el grupo "tioalquilo" usado solo o junto con otros radicales, denota un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo de fórmula -SR', en la que R' representa hidrógeno, o un grupo alquilo o arilo, por ejemplo, tiometilo, metiltiometilo, feniltiometilo y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos.
- el grupo "alcoxicarbonilamino" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo alcoxicarbonilo adecuado, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino, más preferentemente
- 15 - metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino y similares;
- los grupos "aminocarbonilamino", "alquilaminocarbonilamino", "dialquilaminocarbonilamino" usados solos o junto con otros radicales, representan un grupo carbonilamino (-CONH₂), unidos a un grupo amino (NH₂), un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino, respectivamente, en los que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente;
- 20 - el grupo "amidino" usado solo o junto con otros radicales, representa un radical -C(=NH)-NH₂; el grupo "alquilamidino" representa un radical alquilo, como se ha descrito anteriormente, unido a un grupo amidino;
- el grupo "alcoxi-amino" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo alcoxi adecuado como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino;
- el grupo "hidroxiamino" usado solo o junto con otros radicales, representa un resto -NHOH, y puede estar
- 25 - opcionalmente sustituido con grupos adecuados seleccionados entre los descritos anteriormente;
- el grupo "sulfenilo" o "derivados de sulfenilo" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo bivalente, -SO- o R_xSO, en el que R_x es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, opcionalmente sustituido y seleccionado entre los descritos anteriormente;
- el grupo "sulfonilo" o "derivados de sulfonas" usado solo o junto con otros radicales, con otros términos, tales como alquilsulfonilo, representa un radical divalente -SO₂- o R_xSO₂-, en el que R_x es como se ha definido
- 30 - anteriormente. Más preferentemente, los grupos pueden seleccionarse entre "alquilsulfonilo" en el que los radicales alquilo adecuados, seleccionados entre los grupos definidos anteriormente, están unidos a un radical sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, "arilsulfonilo" en el que el radical arilo, como se ha definido anteriormente, está unido a un radical sulfonilo, tal como fenilsulfonilo y similares.
- 35 - el grupo "sulfoniloxi" usado solo o junto con otros radicales, con otros términos tales como alquilsulfoniloxi, representa un radical divalente -SO₃- o R_xSO₃-, en el que R_x es como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, los grupos pueden seleccionarse entre "alquilsulfonilo" en el que los radicales alquilo adecuados, seleccionados entre los grupos definidos anteriormente, están unidos a un radical sulfoniloxi, tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, propanesulfoniloxi y similares, "arilsulfonilo" en el que el radical arilo, como se ha definido anteriormente, está unido a un radical sulfonilo, como bencenosulfoniloxi y similares.
- 40

Los grupos y sustituyentes adecuados en los grupos pueden seleccionarse entre los que se describen en cualquier parte de la memoria descriptiva.

Pueden seleccionarse compuestos particularmente útiles entre

- 45 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
- 1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
- 1-(4-metoxifenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-(4-fluorofenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
- 50 1-(4-fluorofenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-(piridin-3-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-*p*-toliletanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-(benzofuran-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 55 1-(piridin-3-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
- 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
- 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
- 60 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
- 1-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
- 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;

1-(benzofuran-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

5 Benzofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

benzofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;

1-(naftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

1-(naftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;

1-(bifenil-4-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

1-(bifenil-4-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;

10 1-fenilpentan-1-ona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;

1-(tiofen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

1-(tiofen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;

bis(4-fluorofenil)metanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

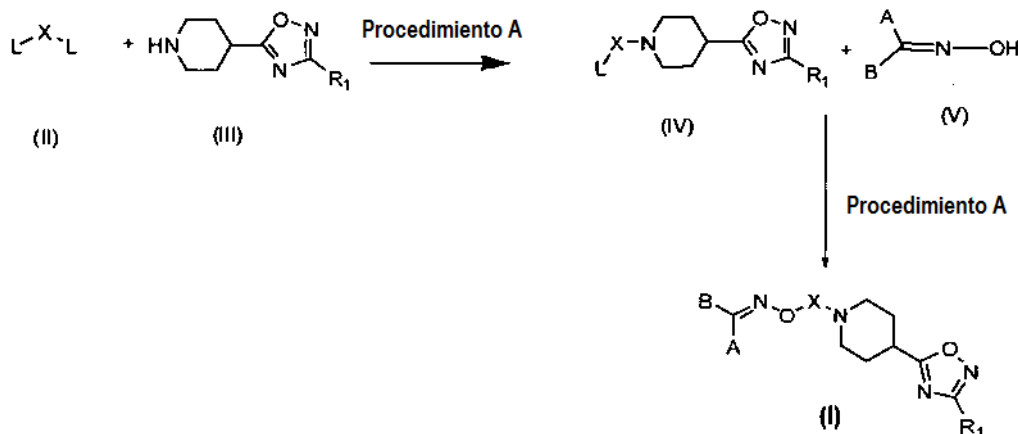
1-fenilpentan-1-ona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

15 Bis(4-fluorofenil)metanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;

Acetofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;

Acetofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados, y son adecuados para las transformaciones a realizar. Los expertos en la materia entienden que la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas puede modificarse con el fin de optimizar la formación de los compuestos de la presente invención y que además determinadas etapas pueden modificarse, alterarse, o pueden añadirse o eliminarse etapas obvias con el fin de optimizar tanto como sea necesario para la preparación de los compuestos de la presente invención. Estos cambios obvios deben considerarse como parte de la presente invención. **Esquema 1:** Compuestos de la fórmula general (I) en la que A, B, X y R₁ se han definido anteriormente y que pueden prepararse de acuerdo con el esquema descrito en el presente documento.



El procedimiento de síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) que consta de

i. Hacer reaccionar los compuestos de la fórmula general (II), en la que L representa un grupo saliente adecuado, tal como halógeno, mesilato, tosilato, triflato y similares, y X se ha definido anteriormente, con los compuestos de la fórmula general (III), en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, para producir el compuesto de la fórmula general (IV), en la que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente.

ii. Hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV), en la que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente, con el compuesto de la fórmula general (V), en la que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente, para dar el compuesto de la fórmula general (I).

Procedimiento A: La reacción de los compuestos con la fórmula (II) con los compuestos con la fórmula (III) para obtener los compuestos (IV), y además la reacción de los compuestos con la fórmula (IV) y (V) para obtener los compuestos con la fórmula (I) puede realizarse en condiciones similares usando una base, un disolvente y unas condiciones de reacción adecuadas. La reacción puede realizarse en presencia de disolventes, tales como acetona, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetoxietano, benceno, tolueno, éter de petróleo, heptano, hexano, 2-butanona, xileno, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, *iso*-butanol, *terc*-butanol, pentanol y similares, o sus mezclas. En esta reacción también pueden utilizarse bases, tales como carbonatos de metales alcalinos como K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ y similares, o hidróxidos de metales alcalinos como NaOH, KOH y similares, o alcóxidos de metales alcalinos como NaOMe, *terc*-butóxido de potasio y similares. Pueden utilizarse hidruros de metales alcalinos, tales como NaH o KH siempre que el disolvente utilizado no sea

prótico o contenga un grupo carbonilo. La reacción puede realizarse a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes utilizados, y el tiempo de reacción puede estar comprendido entre 1 y 48 horas.

5 *Los datos del espectro de RMN ¹H proporcionados en los ejemplos (véase a continuación) se registraron usando un espectrómetro a 400 MHz (Bruker AVANCE-400) y se representan en la escala δ. A menos que se diga lo contrario, el disolvente utilizado para la RMN es DMSO-d₆.*

Ejemplo 1

1-(benzofuran-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima

Etapa I: Preparación de 5-(1-(6-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol.

10 Una solución de clorhidrato de 4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina (3,1 g, 0,01339 mol) y diisopropiletamina (4,3 ml, 0,3347 mol) en diclorometano (30 ml) se añadió a una solución enfriada en hielo de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (2,3 g, 0,01205 mol) en diclorometano (10 ml). La reacción se agitó a 27 °C durante 4 horas y la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido
15 se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 12 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (62 % de rendimiento).
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,33 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,95-2,05 (2H, m), 2,20 (2H, dd, J = 14 y 3,6 Hz), 3,04-3,11 (1H, m), 3,23-3,35 (3H, m), 4,07-4,11 (2H, m), 8,39 (1H, s).

20 Etapa II: Preparación de 1-(benzofuran-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.

Se añadió carbonato de cesio (692,5 mg, 0,00212 mol) a una solución de 5-(1-(6-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol (500 mg, 0,001418 mol) y 1-(benzofuran-6-il)etanona oxima (248,2 mg, 0,001418 mol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (55 % de rendimiento).
25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,33 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,98-2,08 (2H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,23-3,35 (3H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,37-7,52 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,45 (1H, s).
30

Ejemplo 2

Preparación de 1-*p*-toliletanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima

Se añadió carbonato de cesio (692,5 mg, 0,00212 mol) a una solución de 5-(1-(6-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol (500 mg, 0,001418 mol) y 1-*p*-toliletanona oxima (211,2 mg, 0,001418 mol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 15 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (55 % de rendimiento).
35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,33 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,97-2,07 (2H, m), 2,16-2,22 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,04-3,14 (1H, m), 3,23-3,34 (3H, m), 4,04-4,09 (2H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,39 (1H, s).
40

Ejemplo 3

1-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima

45 Etapa I: 5-(1-(6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol.

Una solución de clorhidrato de 4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina (2,0 g, 0,008369 mol) y diisopropiletamina (2,78 g, 0,0215 mol) en diclorometano (30 ml) se añadió a una solución enfriada en hielo de 4,6-dicloro-5-metilpirimidina (2,1 g, 0,001295 mol) en diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a 27 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 15 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 % de rendimiento).
50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,34 (6H, d, J = 7,2 Hz), 1,99-2,08 (2H, m), 2,20 (2H, dd, J = 13,2 y 2,8 Hz), 2,25 (3H, s), 3,05-3,22 (4H, m), 4,34-4,37 (2H, m), 8,40 (1H, s).

Etapa II: 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.

Se añadió carbonato de cesio (1,1 g, 0,00352 mol) a una solución de 5-(1-(6-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol (755 mg, 0,002348 mol) y 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona oxima (500 mg, 0,002348 mol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y el producto sólido separado se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,05-2,11 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (2H, d, *J* = 3,2 Hz), 2,54 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,07-3,21 (4H, m), 3,86 (2H, d, *J* = 11,6 Hz), 7,99 (4H, m), 8,46 (1H, s).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento similar a los descritos en los ejemplos 1-3 con las variaciones adecuadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

Ejemplo 4

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,00-2,07 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, dd, *J* = 14 y 13,2 Hz), 2,43 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,23-3,34 (3H, m), 4,04-4,13 (2H, m), 6,01 (2H, s), 6,83 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,23 (1H, d, *J* = 1,6 Hz), 7,26 (1H, dd, *J* = 2,0 Hz), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 5

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 7,2 Hz), 2,07-2,11 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,22 (2H, s), 2,45 (3H, s), 3,01-3,09 (3H, m), 3,10-3,19 (1H, m), 3,81-3,85 (2H, m), 6,00 (2H, s), 6,83 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 8,46 (1H, s).

Ejemplo 6

1-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,20 (5H, s), 2,53 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,09-3,15 (3H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,83-3,86 (2H, m), 7,25 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,87 (1H, t, *J* = 14,8 Hz), 8,44 (1H, s).

Ejemplo 7

1-(4-metoxifenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,97-2,07 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,22-3,34 (3H, m), 3,84 (3H, s), 4,02-4,09 (2H, m), 6,90-6,94 (2H, m), 7,70-7,74 (2H, m), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 8

1-(4-fluorofenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,23 (2H, d, *J* = 3,2 Hz), 2,49 (3H, s), 3,04-3,20 (4H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,77-7,80 (2H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 9

1-(4-fluorofenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,97-2,04 (2H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,22-3,34 (3H, m), 4,04-4,12 (2H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,73-7,78 (2H, m), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 10

1-(piridin-3-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima

RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,98-2,08 (2H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,23-3,35 (3H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 8,09 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8,39 (1H, s), 8,70 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 8,96 (1H, s).

Ejemplo 11

1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,01-2,08 (2H, m), 2,19-2,24 (2H, m), 2,52 (3H, s), 3,04-3,10 (4H, m), 3,24-3,36 (3H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 7,94-7,96 (2H, m), 8,00-8,02 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 12

1-(piridin-3-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.

RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 8,0 Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23-2,24 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,06-3,21 (4H, m), 3,83-3,87 (m, 2H), 7,34-7,38 (1H, m), 8,13-8,16 (1H, m), 8,47 (1H, s), 8,67-8,68 (1H, dd, *J* = 4,8 y 1,6 Hz), 8,96-8,97 (1H, dd, *J* = 2,0 y 1,2 Hz).

Ejemplo 13

- 5 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 8,0 Hz), 1,98-2,07 (2H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,23-3,35 (3H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 7,26-7,27 (2H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 14

- 10 1-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,34 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,98-2,08 (2H, m), 2,17-2,24 (2H, m), 2,51 (3H, d, *J* = 2,4 Hz), 3,03-3,15 (4H, m), 3,24-3,36 (3H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 7,72-7,86 (3H, m), 8,36 (1H, s).

Ejemplo 15

- 15 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,34 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,23 (2H, d, *J* = 2,8 Hz), 2,52 (3H, s), 3,05-3,21 (4H, m), 3,83-3,86 (2H, m), 7,65 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,90 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 16

- 20 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,05-2,11 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (2H, d, *J* = 3,2 Hz), 2,54 (3H, s), 3,07-3,13 (3H, m), 3,17-3,21 (1H, m), 3,84-3,86 (2H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,81-7,84 (2H, m), 8,46 (1H, s).

Ejemplo 17

- 25 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,78-1,81 (4H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,20 (2H, d, *J* = 3,6 Hz), 2,46 (3H, s), 2,78-2,79 (4H, m), 3,03-3,07 (3H, m), 3,09-3,17 (1H, m), 3,81-3,84 (2H, m), 7,09 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,47 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,5 (1H, s), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 18

- 30 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,77-1,81 (4H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,78-2,79 (4H, m), 3,04-3,11 (1H, m), 3,22-3,35 (3H, m), 4,04-4,09 (2H, m), 7,09 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,43-7,46 (2H, m), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 19

- 35 1-(benzofuran-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,2 (3H, s), 2,2-2,23 (2H, m), 2,52 (3H, s), 3,05-3,09 (3H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,84-3,87 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,57 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 20

- 40 Benzofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,83 (3H, s), 1,99-2,05 (2H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,99-3,02 (3H, m), 3,04-3,16 (1H, m), 3,76-3,79 (2H, m), 7,35-7,48 (8H, m), 7,63-7,65 (2H, dd, *J* = 8 Hz), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 21

- 45 Benzofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,32 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,95-2,02 (2H, m), 2,13-2,17 (2H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,19-3,28 (3H, m), 3,99-4,04 (2H, m), 7,26-7,40 (4H, m), 7,45-7,49 (4H, m), 7,60-7,62 (2H, dd, *J* = 8,0 Hz), 8,40 (1H, s).

Ejemplo 22

- 50 1-(naftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,02-2,11 (2H, m), 2,22-2,24 (5H, m), 2,61 (3H, s), 3,05-3,09 (3H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,83-3,87 (2H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,84-7,87 (2H, m), 7,89-7,91 (1H, m), 7,99-8,02 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,50 (1H, s).

Ejemplo 23

1-(naftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,01-2,08 (2H, m), 2,19-2,24 (2H, m), 2,60 (3H, s), 3,05-3,12 (1H, m), 3,24-3,35 (3H, m), 4,06-4,11 (2H, m), 7,52-7,56 (2H, m), 7,84-7,96 (4H, m), 8,18 (1H, s), 8,41 (1H, s).

5 **Ejemplo 24**

1-(bifenil-4-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,02-2,12 (2H, m), 2,2 (3H, s), 2,2-2,24 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,05-3,09 (3H, m), 3,11-3,21 (1H, m), 3,83-3,86 (2H, m), 7,37 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 7,44-7,47 (2H, m), 7,61-7,68 (4H, m), 7,88 (2H, d, *J* = 6,0 Hz), 8,48 (1H, s).

10 **Ejemplo 25**

1-(bifenil-4-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,98-2,08 (2H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,22-3,35 (3H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,60-7,66 (4H, m), 7,83 (2H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,40 (1H, s).

15 **Ejemplo 26**

1-fenilpentan-1-ona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 0,96 (3H, t, *J* = 7,26), 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,41-1,48 (2H, m), 1,55-1,60 (2H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,91 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 3,04-3,09 (1H, m), 3,23-3,34 (3H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 7,39-7,45 (3H, m), 7,70 (2H, dd, *J* = 6,4 y 1,6 Hz), 8,38 (1H, s).

20 **Ejemplo 27**

1-(tiofen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,03-2,08 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,18-2,23 (2H, m), 2,51 (3H, s), 3,03-3,09 (3H, m), 3,10-3,16 (1H, m), 3,81-3,84 (2H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,44-7,45 (1H, m), 8,46 (1H, s).

Ejemplo 28

25 1-(tiofen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,00-2,07 (2H, m), 2,19-2,22 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,04-3,09 (1H, m), 3,23-3,33 (3H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 7,09 (1H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,47 (1H, d, *J* = 4 Hz), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 29

30 bis(4-fluorofenil)metanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,35 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,87 (3H, s), 1,97-2,07 (2H, m), 2,16-2,20 (2H, m), 3,02-3,09 (3H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 7,08 (2H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,18 (2H, t, *J* = 8,8 Hz), 7,40-7,44 (2H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo 30

35 1-fenilpentan-1-ona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 0,96 (3H, t, *J* = 7,26), 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,41-1,52 (2H, m), 1,61-1,68 (2H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,19-2,22 (5H, m), 2,94-2,98 (2H, t, *J* = 8 Hz), 3,04-3,09 (3H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,81-3,85 (2H, m), 7,38-7,43 (3H, m), 7,73-7,76 (2H, m), 8,46 (1H, s).

Ejemplo 31

40 bis(4-fluorofenil)metanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,96-2,03 (2H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,20-3,29 (3H, m), 4,00-4,05 (2H, m), 7,07 (2H, t, *J* = 8,4 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 32

45 Acetofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,2-2,24 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,04-3,09 (3H, m), 3,11-3,20 (1H, m), 3,82-3,85 (2H, m), 7,38-7,45 (3H, m), 7,76-7,79 (2H, m), 8,47 (1H, s).

Ejemplo 33

Acetofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.
 RMN ¹H: 1,33 (6H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,98-2,07 (2H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,04-3,11 (1H, m), 3,23-3,34 (3H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 7,39-7,48 (3H, m), 7,73-7,75 (2H, m), 8,38 (1H, s).

Actividad biológica:

Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención se sometieron a ensayo en los siguientes modelos *in vitro* e *in vivo* mencionados en el presente documento.

- 5 **Ensayo de AMPc:** Se estableció una línea celular estable que expresaba el receptor GPR 119 humano recombinante y se utilizó para investigar la eficacia de los compuestos de la invención en base a los niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPc) utilizando kits de AMPc disponibles en el comercio. Los compuestos de la invención produjeron un incremento dependiente de la concentración en el nivel de AMPc y en las Tablas 1 y 2 se proporcionan, respectivamente, los valores de CE₅₀ de los compuestos representativos.

Tabla 1

Ejemplo	% de actividad a 1 μM
1	62,46
2	37,75
3	73,40
4	47,28
5	58,37
6	49,55
7	88,99
8	64,11
9	104,77
10	31,37
11	103,98
12	20,32
13	93,76
14	89,97
15	79,21
16	78,54
17	29,24
18	31,37
19	40,68
20	24,55
21	19,43
22	18,5
23	17,7
24	8,7
25	32,0
26	10,2
28	33,4
29	13,7
30	24,65
31	12,18
32	32,16
33	59,34

10

Tabla 2

Ejemplo	CE₅₀ (nM)
1	802
9	746
13	242

Estudios de eficacia *in vivo*:**Ingesta de alimento en ratas Sprague Dawley**

5 Para realizar este experimento, se utilizaron ratas Sprague Dawley de 6-8 semanas de vida y para su aclimatación se mantuvieron en un ciclo invertido de luz/oscuridad durante 15 días. Los animales tuvieron libre acceso a una dieta de pienso convencional y a agua durante el periodo de aclimatación. Después de 15 días de aclimatación al ciclo invertido de luz/oscuridad, los animales se acostumbraron durante 5 días a la ingesta de alimento inducida por ayuno hasta que mostraron una ingesta de alimento consistente. Los grupos se formaron en base a la ingesta de alimento controlada los días del entrenamiento. El día del tratamiento a cada grupo de animales se le administró la dosis del compuesto de ensayo o del vehículo mediante vías de administración apropiadas (oral o intraperitoneal).
 10 Exactamente 30 minutos después del tratamiento, se proporcionó una cantidad medida de dieta de pienso convencional y se registró como alimento ofrecido al minuto 0. Posteriormente, tras el minuto 0, se midió la ingesta de alimento a las 2, 4, 6 y 24 h y se calcularon las ingestas de alimento acumuladas. Para el compuesto de ensayo se calculó la variación en la ingesta de alimento acumulada en comparación con el grupo control tratado con vehículo en cada punto de tiempo y los resultados se proporcionan en la Tabla 2.

15

Tabla 2

Ejemplo	Dosis (mg/kg)	% de reducción en la ingesta de alimento			
		2 horas	4 horas	6 horas	24 horas
4	25 (i.p)	45,3	29	14,1	0
5	25 (i.p)	39	40	31	8,2
6	25 (i.p)	57	52	33,3	15,1
7	25 (i.p)	53,5	42	36	12,9
8	25 (i.p)	32	17	12	4
9	25 (i.p)	41	31	23	12
10	25 (i.p)	38	31	25,4	10
11	25 (i.p)	76,2	43,1	36	17
14	25 (i.p)	53	48	37	16
15	25 (i.p)	41	27	24	11
16	25 (i.p)	43	25	16	4,5
22	25 (i.p)	30	43	44	14
23	25 (i.p)	38	26	26	4

Ensayos de Tolerancia a Glucosa Oral (OGTT) en ratones C57/BL6

20 Para este experimento se utilizaron ratones C57/BL6 de 6-8 semanas de vida. Los animales se agruparon en base a los niveles de glucosa séricos en estado de no ayuno y se mantuvieron en ayunas durante toda la noche (el día antes de la OGTT). El día del experimento, a cada animal se le administró, por vía oral, una sola dosis de vehículo/compuestos de ensayo (30 mg/kg), 30 minutos después de la dosificación se obtuvo una muestra de sangre de los animales para estimar el nivel de glucosa basal y al mismo tiempo se administró, por vía oral, una carga de glucosa (3 g/kg). Se extrajeron muestras de sangre en los puntos de tiempo correspondientes a 20, 40, 60 y 120 minutos después de la administración de la carga de glucosa. Se separó el suero para determinar los niveles de glucosa y se calculó la variación del área bajo la curva para la glucosa y en la Tabla 3 se proporciona como % de
 25 reducción en el ABC.

Tabla 3

Ejemplo	% de reducción en el ABC a 30 mg/kg
6	20
14	20
15	23,4

30 Por tanto, los compuestos de la presente invención son selectivos al receptor GPR 119 y muestran potencial para reducir la ingesta de alimento y de esta forma tienen potencial para ayudar a controlar/reducir la obesidad. Además, tienen efectos potenciales para reducir la glucosa en varios grados. Por tanto, estos compuestos pueden ser útiles como posibles tratamientos de la diabetes y/o la obesidad.

Los nuevos compuestos de la presente invención (I) pueden formularse en composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas combinándolos con excipientes adecuados mediante técnicas y procedimientos y a concentraciones bien conocidas.

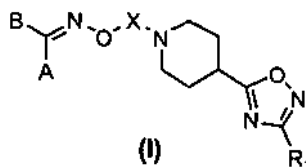
Los compuestos con la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas que los contienen son adecuados para seres humanos y otros animales de sangre caliente, y pueden administrarse por vía oral, tópica o parenteral para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones asociadas con dislipidemia, obesidad, etc.

5 La composición farmacéutica se proporciona empleando técnicas convencionales. Preferentemente la composición está en forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad eficaz del componente activo, es decir, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

10 La cantidad de componente activo, es decir, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en la composición farmacéutica y en sus formas de dosificación unitarias puede modificarse o ajustarse en gran medida dependiendo del procedimiento de aplicación particular, de la fuerza del compuesto particular y de la concentración deseada. En general, la cantidad de componente activo variará entre el 0,5 % y el 90 % en peso de la composición.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos con la fórmula (I)



- 5 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que los contienen, en la que cada uno de "A" y "B" representan independientemente, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o un grupo único o condensado seleccionado entre grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, pudiendo además estar cada uno de los mismos sustituido con sustituyentes adecuados; R₁ representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado; "X" representa un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, pudiendo además estar cada uno de los mismos sustituido con sustituyentes adecuados.
- 10
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando "A" representa un grupo alquilo lineal o ramificado, "B" representa grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que "B" representa un grupo arilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que "B" representa un grupo heteroarilo.
- 15 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que "B" representa un grupo heterociclilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el grupo arilo se selecciona entre grupos fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo heteroarilo se selecciona entre grupos piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzopiranoilo, benzopiranoilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolilo, benzodihidrofuranilo, benzodihidrotienilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopirimidonilo, azaquinazolinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, tienopirimidonilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, quinazolinilo, pirimidonilo, piridacinilo, triacinilo, benzoxacinilo, benzoxacinonilo, benzotiacinilo, benzotiacinonilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, ftalacinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiacinilo y fenoxacinilo.
- 20
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los grupos heterociclilo se seleccionan entre grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 2-oxopiperacinilo, 3-oxopiperacinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-oxomorfolinilo, azepinilo, diazepinilo, oxapinilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol.
- 30 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que cuando cualquiera de A, B o X está sustituido con uno o varios grupos, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre grupos hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, amino, ciano, formilo o grupos sin sustituir o sustituidos, seleccionados entre amidino, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, perhaloalcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, bicicloalquilo, bicicloalquenoilo, alcoxi, alquenoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliloxi, heterociclilalcoxi, heterociclilalcoxiacilo, acilo, aciloxi, acilamino, amino monosustituido o disustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxílico, ésteres, amidas, carbonilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, ariltio, alquilsulfonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, aralquiloxicarbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxi-amino, hidroxilamino, sulfenilo, sulfonilo, sulfoniloxi y ácido sulfónico.
- 35
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los sustituyentes en cualquiera de "A" o "B" se seleccionan independientemente entre grupos hidroxilo, oxo, halo, tio, nitro, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heteroarilo, heterociclilalquilo, heteroaralquilo, heteroariloxi, heteroaralcoxi, heterocicliloxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, alquiltio, tioalquilo, ariltio, sulfenilo, sulfonilo, sulfoniloxi, ácido sulfónico, ácido carboxílico, ésteres y amidas.
- 45
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los sustituyentes en X se seleccionan entre grupos alquilo, halo, nitro y alcoxi.
12. Los compuestos de la reivindicación 1, seleccionados entre

- 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(4-metoxifenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(4-fluorofenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(4-fluorofenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(piridin-3-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-*p*-toliletanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(benzofuran-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(piridin-3-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(2-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(benzofuran-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 benzofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 benzofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(naftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(naftalen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(bifenil-4-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(bifenil-4-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-fenilpentan-1-ona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 1-(tiofen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-(tiofen-2-il)etanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 bis(4-fluorofenil)metanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 1-fenilpentan-1-ona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 bis(4-fluorofenil)metanona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima;
 acetofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il oxima;
 acetofenona O-6-(4-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)-5-nitropirimidin-4-il oxima.

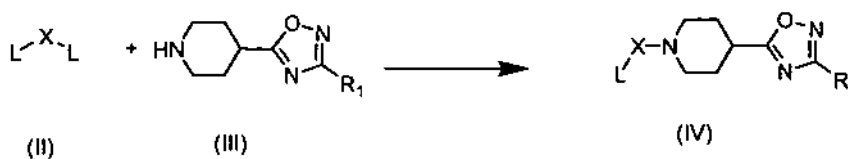
13. Una composición farmacéutica que comprende compuestos con la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y excipientes adecuados.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 adecuada para el tratamiento de la diabetes y de la obesidad.

15. Los compuestos con la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la diabetes y de la obesidad.

16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto con la fórmula (I) que comprende las etapas de

(i) hacer reaccionar los compuestos de la fórmula general (II), en la que L representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno, mesilato, tosilato, triflato y similares y X es como se ha definido anteriormente, con compuestos de la fórmula general (III), en la que R₁ es como se ha definido anteriormente, para producir el compuesto de la fórmula general (IV) en la que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente.



(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula general (IV), en la que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula general (V), en la que todos los símbolos son como se ha definido anteriormente para, producir el compuesto de la fórmula general (I)

