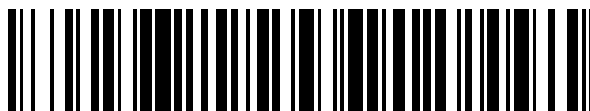


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 981**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/421** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2015 PCT/KR2015/007715**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2016 WO16068453**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2015 E 15854218 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3212640**

54 Título: **Compuesto que tiene actividad agonista GPR119, método para preparar el mismo, y composición farmacéutica que incluye al mismo como componente eficaz**

30 Prioridad:

**27.10.2014 KR 20140146462**  
**25.06.2015 KR 20150090708**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.05.2020**

73 Titular/es:

**DONG-A ST CO., LTD. (100.0%)**  
**64 Cheonho-daero**  
**Dongdaemun-gu, Seoul 130-823, KR**

72 Inventor/es:

**YANG, JAE SUNG;**  
**BAEK, GYE RIM;**  
**KIM, YOON JUNG;**  
**AHN, CHI YOUNG;**  
**LEE, JAE YOUNG;**  
**JUNG, IL HOON;**  
**KIM, MI KYUNG;**  
**KANG, SO MI;**  
**LEE, HYO JU;**  
**CHAE, YU NA;**  
**CHEONG, YE HWANG;**  
**KIM, TAE HYOUNG;**  
**YANG, EUN KYOUNG;**  
**SON, MOON HO y**  
**SHIN, CHANG YELL**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 758 981 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

Compuesto que tiene actividad agonista GPR119, método para preparar el mismo, y composición farmacéutica que incluye al mismo como componente eficaz

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad agonista GPR119, un método para preparar el mismo, y una composición farmacéutica que incluye al mismo como componente eficaz.

10

Antecedentes de la técnica

Una enfermedad metabólica se refiere a un síndrome acompañado por factores de riesgo como obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensión, otras enfermedades cardiovasculares y un trastorno hemostático. De acuerdo con ATP III del US National Cholesterol Education Program (NCEP) publicado en 2001, cuando un paciente muestra al menos tres de los siguientes cinco factores de riesgo, se puede hacer un diagnóstico del síndrome metabólico: obesidad abdominal, dada como circunferencia de cintura de 40 pulgadas (102 cm) o más en hombres, y 35 pulgadas (88 cm) o más en mujeres, hipertrigliceridemia, dada como triglicéridos de 150 mg/dl o más, colesterol HDL de 40 mg/dl o menos en hombres, y 50 mg/dl o menos en mujeres, hipertensión, dada como presión arterial de 130/85 mmHg o más, y glucosa en ayunas de 110 mg/dl o más.

20

Debido al aumento de personas obesas y el estilo de vida sedentario, la tasa de prevalencia de diabetes está aumentando rápidamente en todo el mundo, y de acuerdo con la International Diabetes Federation (IDF), se espera que el número de pacientes diabéticos aumente drásticamente de 246 millones en 2007 a 435 millones en 2030.

25

Las incretinas son hormonas intestinales que son secretadas por células enteroendocrinas en la sangre unos minutos después de comer, que incluyen el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). GLP-1 es una hormona peptídica con una semivida corta inferior a 2 minutos, que es secretada por la estimulación de células L del intestino delgado tras la ingesta de nutrientes, induciendo así la secreción de insulina en las células beta. Por tanto, se ha sugerido que es posible el tratamiento esencial a través de mejora en una función de células beta, que es imposible con los agentes terapéuticos existentes para diabetes (Baggio LL., Drucker DJ., *Gastroenterology*, 2007(132):2131-2157). Por consiguiente, recientemente se han desarrollado muchos estudios sobre fármacos que actúan directamente en el receptor GLP-1, o que aumentan la secreción endógena de GLP-1 (Gallwitz B., *Handb Exp Pharmacol*, 2011(203):53-74; Gallwitz B., *Expert Opin Investig Drugs*, 2011(20):723-32; Jones RM *et al.*, *Expert Opin Ther Pat*, 2009(19):1339-1359).

30

35

Dado que el receptor GLP-1 es uno de los receptores acoplados a proteínas G de clase B (GPCR), en que la estructura terciaria de la proteína de la misma no se identifica. Dado que los GPCR de clase B tienen un compromiso único en donde un receptor N-terminal se acopla a un ligando para determinar una afinidad, son reconocidos como una diana farmacológica de la que el ligando sintético de bajo peso molecular es difícil de desarrollar (Dong M *et al.*, *Mol Endocrinol*, 2008(22):1489-1499; Hoare SR., *Drug Discov Today*, 2005(10):417-427).

40

La activación del receptor 119 acoplado a la proteína G (GPR119) conduce a la secreción de péptidos intestinales, incluyendo GLP-1 (Ahrén B., *Diabet Obes Metab*, 2011(13):158-166). GPR119 es un miembro de GPCR de clase A y, por lo tanto, es una diana farmacológica para el desarrollo de ligandos de molécula pequeña, en comparación con la clase B. Se ha informado que los agonistas de GPR119 estimulan la secreción de GLP-1 en el intestino delgado, y directa o indirectamente aumentan la secreción de insulina en las células beta pancreáticas (Lauffer LM. *et al.*, *Diabetes*, 2009(58):1058-1066; Chu ZL. *et al.*, *Endocrinology*, 2008(149):2038-2047; Yoshida S. *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun*, 2010(400):745-751). El aumento en la secreción de insulina después de la activación de GPR119 se atribuye en parte a la biosíntesis de insulina mejorada seguida de la activación del promotor del gen de insulina (Yoshida S. *et al.*, *Diabetes Obes Metab*, 2011(13):34-41). Además, Guo Z. *et al.* han informado recientemente que cuando GPR119 es activado por un compuesto de bajo peso molecular, la proliferación de células beta pancreáticas aumenta para aumentar la eficacia después del trasplante de islotes (Guo Z. *et al.*, *Transplant Proc*, 2011(43):3217-20). Aparte de la función del control glicémico, se sugirió que GPR119 tiene una función importante para reconocer la concentración de grasa introducida desde el exterior en las células epiteliales del intestino delgado para mantener la homeostasis de la grasa *in vivo* (Schwartz TW. *et al.*, *Trends in Pharmacological Sciences*, 2012 en prensa, doi.10.1016/j.tips.2012.03.014). Cuando se activa por un compuesto de bajo peso molecular, la activación de GPR119 conduce a la supresión de la absorción de grasa en el intestino delgado y la mejora del metabolismo de lípidos, indicando que el agonista de GPR119 tiene un potencial terapéutico en la dislipidemia (Brown KK. *et al.*, 631-P y Nunez DJ. *et al.*, 1084-P en 72ª sesión científica de la American Diabetes Association, Filadelfia, PA). Recientemente, de acuerdo con Hu YW, *et al.*, se ha informado que GPR119 desempeña un papel importante en la homeostasis del colesterol y una reacción inmunológica en células inmunes (Hu YW *et al.*, *J Lipid Res*, 2014(55):681-97). Como esto muestra que la activación de GPR119 inhibe eficazmente el aumento de triglicéridos postprandiales, tiene una eficacia de aumento de colesterol HDL y disminución de colesterol LDL, mantiene la homeostasis del colesterol y controla una reacción inmunológica, ha aumentado el potencial como una diana farmacológica excelente

45

50

55

60

65

capaz de mejorar la seguridad cardiovascular como agente terapéutico para la diabetes. Además, como se observa en que los agonistas selectivos de GPR119 de bajo peso molecular como PSN632408 inhiben la ingesta de alimentos y reducen el aumento de peso y la masa grasa en ratas alimentadas con alto contenido de grasa, GPR119 ha sido conocido como una diana asociada a la obesidad y enfermedades metabólicas relacionadas (Overton HA. *et al.*, Cell Metabolism, 2006(3):167-175).

En resumen, dado que un GPR119 que activa un fármaco de bajo peso molecular tiene una acción hipoglicémica efectiva y un efecto positivo sobre las células beta pancreáticas, se ha destacado su valor como agente terapéutico para la diabetes tipo 2 que mejora el metabolismo de los lípidos, que es un factor de riesgo cardiovascular crónico. Entre los principales materiales actuales, el desarrollo clínico de JNJ-38431055 y GSK1292263 se ha interrumpido debido a la pérdida de eficacia por administración repetida o falta de eficacia, sin embargo, MBX-2982 todavía está en fase de desarrollo II.

WO 2010/004347 y WO 2013/062835 desvelan agonistas de GPR119.

Con tales antecedentes, los presentes inventores continuaron con un estudio sobre un agente terapéutico para una enfermedad metabólica como la diabetes, cuya tasa de prevalencia está aumentando rápidamente en todo el mundo, y sintetizaron nuevos compuestos de bajo peso molecular que activan GPR119, que se identificaron por tener una acción hipoglicémica eficaz y un efecto positivo en las células beta pancreáticas, y por tanto, han completado la presente invención.

#### Divulgación

##### Problema técnico

La presente invención se ha realizado como un esfuerzo para proporcionar un nuevo compuesto que tiene una actividad agonista de GPR119.

Además, la presente invención se ha realizado como un esfuerzo para proporcionar un método para preparar el nuevo compuesto que tiene una actividad agonista de GPR119.

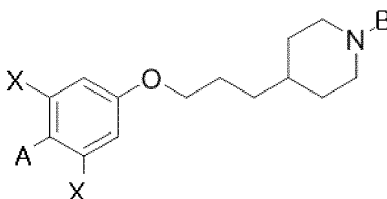
Además, la presente invención se ha realizado como un esfuerzo para proporcionar una composición farmacéutica incluyendo el nuevo compuesto como un componente eficaz, y que es útil para tratamiento o prevención de una enfermedad metabólica.

##### Solución técnica

Entonces, la presente invención se describirá con detalle.

Una realización ejemplar de la presente invención proporciona un compuesto representado con la siguiente Fórmula Química 1:

[Fórmula Química 1]



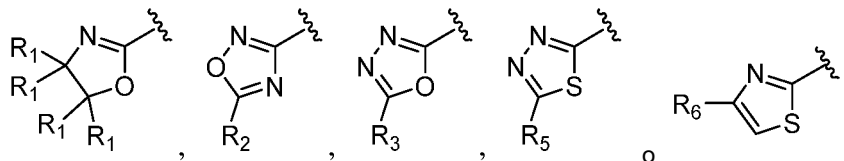
en donde

A es oxadiazol, dihidrooxazol, tiazol o tiadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada y alcohol C1-C6, el grupo alquilo o alcohol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi C1-C6;

B es piridina, pirimidina, pirazina u oxadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 y grupos oxadiazol, el alquilo, alcohol, alcoxi o grupo oxadiazol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; y

X es independientemente F, Cl, Br o I, preferentemente F; o un isómero óptico, diastereómero o racemato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

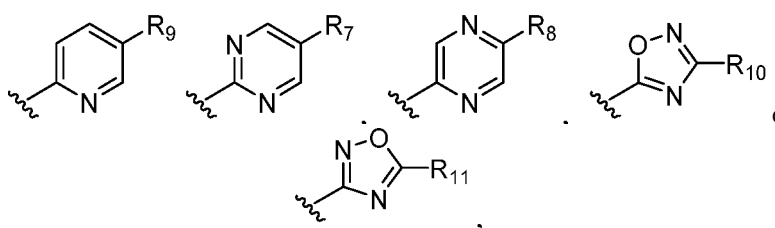
De acuerdo con una realización de la presente invención, en la Fórmula Química 1, A puede ser



- 5 en donde R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> son independientemente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada y alcohol C1-C6, el grupo alquilo o alcohol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi C1-C6.

De acuerdo con una realización de la presente invención, en la Fórmula Química 1, B puede ser

10



- 15 en donde R<sub>7</sub> a R<sub>11</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 y grupos oxadiazol, el alquilo C1-C6, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 o grupo oxadiazol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o grupo alcoxi C1-C6.

- 20 Más preferentemente, de acuerdo con una realización de la presente invención, el compuesto en donde en la Fórmula Química 1, A es alquilo C1-C6, por ejemplo, oxadiazol sustituido con un grupo isopropilo; B es pirimidina sustituida con alquilo C1-C6, por ejemplo, un grupo etilo; y X es halógeno, por ejemplo F; o el isómero óptico, diastereómero o racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden proporcionar.

- 25 El término 'halógeno', como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término 'alquilo', como se usa en el presente documento, se refiere a un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos del alquilo C1-C6 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, y similares.

- 30 El término 'alcoxi' como se usa en el presente documento incluye un radical alquil-oxígeno que tiene alquilo como se ha definido anteriormente, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos del alcoxi C1-C6 incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, y similares.

- 35 El término 'heterociclo' o 'heterocíclico', como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto heteroaromático de 5 a 13 miembros o no aromático incluyendo 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S, a menos que se indique otra cosa.

Más preferentemente, de acuerdo con una realización de la presente invención, en compuesto representado con la Fórmula Química 1 anterior se puede seleccionar entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

40

2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-di hidroxazol,  
 (R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidroxazol,  
 (S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidroxazol,  
 (S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroxazol,  
 (R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroxazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5,5-di metil-4,5-dihidroxazol,  
 (R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroxazol-5-il)metanol,  
 (S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroxazol-5-il)metanol,  
 (R)-3-(2-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-4,5-dihidroxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5-isobutil-  
 1,2,4-oxadiazol,  
 (R)-5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(4-metil-4,5-dihidroxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 (S)-5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-4,5-dihidroxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(4-(5,5-dimetil-4,5-dihidroxazol-2-il)-3,5-difluorofenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,

50

3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-propil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-*terc*-butil)-3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol,  
 5 (3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol,  
 2-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol,  
 (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-ol,  
 (R)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ol,  
 10 (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ol,  
 2-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-pentilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 15 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-isopropoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-  
 20 oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-etil-1,2,4-  
 oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-  
 oxadiazol,  
 5-(*sec*-butil)-3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-  
 25 oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-(metoximetil)-  
 1,2,4-oxadiazol,  
 (S)-1-(3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-  
 oxadiazol-5-il)propan-1-ol,  
 30 2-(3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-  
 oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol,  
 3-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 35 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 (3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol,  
 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-etil-5-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol,  
 40 5-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-N-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-amina,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,  
 45 2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol,  
 50 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,5-difluorofenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 55 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-pentilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 60 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol y  
 4-etil-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)tiazol.

Por tanto, el compuesto representado con la Fórmula Química 1 puede tener un centro de carbono asimétrico, y si tiene el centro de carbono asimétrico, puede existir en forma de un isómero óptico, un diastereómero o un racemato.

Además, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado con la Fórmula Química 1, o una sal

farmacéuticamente aceptable de los isómeros del compuesto representado con la Fórmula Química 1 también puede estar dentro del alcance del compuesto de la una realización descrita anteriormente. Por ejemplo, ejemplos no limitantes de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto representado con la Fórmula Química 1 o el isómero del mismo pueden incluir una sal con un ácido inorgánico como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico; una sal con un ácido carboxílico orgánico como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ascórbico o ácido málico, o una sal con un ácido sulfónico como ácido metano sulfónico o ácido p-tolueno sulfónico; una sal con un metal alcalino como sodio, potasio o litio; una sal con diversos ácidos conocidos por ser capaces de formar otras sales farmacéuticamente aceptables, o similares.

El compuesto dentro del alcance del compuesto de la Fórmula Química 1 anterior puede representar una actividad agonista de GPR119 excelente, y por tanto representar una acción hipoglicémica y un efecto positivo en células beta pancreáticas, siendo así usando más eficazmente para tratar diversas enfermedades metabólicas.

Como se describió anteriormente, los presentes inventores sintetizaron recientemente el compuesto de Fórmula Química 1 que tiene una actividad agonista GPR119 y una composición farmacéutica que incluye el compuesto que tiene una actividad agonista del receptor acoplado a proteína G (GPR119) puede tener una acción hipoglicemiante eficaz y un efecto positivo sobre las células beta pancreáticas, y también representan un efecto de mejorar el metabolismo de los lípidos que es un factor de riesgo cardiovascular crónico, siendo así eficaz en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad metabólica.

La actividad agonista de GPR119 puede aumentar la secreción de péptido similar al glucagón (GLP-1) o la estabilidad del GLP-1 secretado para representar la eficacia antidiabética y antidiabética mediada por la acción de incretina endógena.

Por consiguiente, otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye el compuesto anterior, el isómero óptico, diastereómero o racemato del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un componente eficaz. Más preferentemente, la composición farmacéutica puede ser para el tratamiento o prevención de una enfermedad metabólica. Más preferentemente, la enfermedad metabólica se puede seleccionar entre el grupo que consiste en diabetes, obesidad, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, un trastorno hemostático y dislipidemia.

Una composición farmacéutica incluyendo el compuesto representado con la Fórmula Química 1, el isómero óptico, diastereómero o racemato del mismo o la sal farmacéuticamente usada del mismo, como componente eficaz puede usarse en forma de una preparación medicinal general. La preparación medicinal puede administrarse en diversas formulaciones, tales como formulación oral y parenteral, y la formulación puede determinarse de forma diferente dependiendo del uso.

Si la composición se formula en varias formulaciones orales y parenterales, se puede preparar con un excipiente de uso general, como una carga, un diluyente, agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, un agente disgregante, un tensioactivo.

Una preparación sólida para administración oral puede incluir comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, y similares, y la preparación sólida se puede preparar mezclando el compuesto representado con la Fórmula Química 1, el isómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo con al menos un excipiente, por ejemplo, almidón, carbonato cálcico, sacarosa o lactosa, gelatina, y similares. Además, además de un solo excipiente, se puede usar un lubricante como estearato de magnesio y talco.

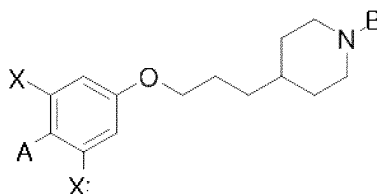
Además, una preparación líquida para administración oral puede ser suspensiones, líquidos orales, emulsiones, jarabes, similares, e incluye diversos excipientes, por ejemplo, un agente humectante, un edulcorante, un aromático, un conservante, y similares, además de agua y parafina líquida que son un diluyente sencillo de usar comúnmente.

La preparación para administración parenteral incluye una solución acuosa estéril, un disolvente no acuoso, una suspensión, una emulsión, una declaración liofilizada, un supositorio y similares. Como disolvente no acuoso y disolvente de suspensión, propilenglicol, polietilenglicol, se puede usar un aceite vegetal como aceite de oliva, éster inyectable como oleato de etilo, y similares. Como base del supositorio, se puede usar witepsol, microgol, tween 61, manteca de cacao, manteca de laurina, glicerogelatina, y similares.

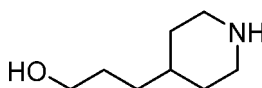
Además, la composición farmacéutica de la presente invención incluyendo el compuesto representado con la Fórmula Química 1, el isómero óptico, diastereómero o racemato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como componente eficaz puede tener una cantidad eficaz en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg. Una dosificación o dosis se puede administrar en diversas dosificaciones métodos, por ejemplo, en dosificaciones divididas de una a varias veces al día dependiendo del peso del paciente, edad, sexo, estado de salud, dieta, momento de administración, un método de administración, una tasa de secreción, y gravedad de una enfermedad.

Por tanto, otra realización más de la presente invención proporciona un método para preparar el compuesto de Fórmula Química 1 de la una realización descrita anteriormente, incluyendo introducir un grupo B a un grupo nitrógeno de piperidina de un compuesto de la siguiente Fórmula Química 2 para preparar un compuesto de la siguiente Fórmula Química 4; e introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 12 a un grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 4:

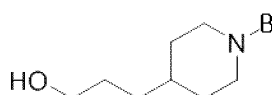
[Fórmula Química 1]



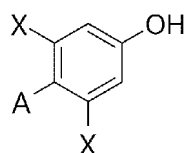
[Fórmula Química 2]



[Fórmula Química 4]



[Fórmula Química 12]



en donde

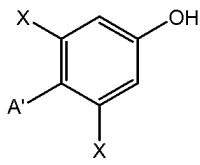
A es oxadiazol, dihidrooxazol, tiazol o tiadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada y alcohol C1-C6, el grupo alquilo o alcohol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi C1-C6;

B es piridina, pirimidina, pirazina u oxadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 y un grupo oxadiazol, el alquilo, alcohol, alcoxi o grupo oxadiazol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; y X es independientemente F, Cl, Br o I.

En el método para preparar el compuesto de Fórmula Química 1, un orden de reacción de la etapa para introducir un grupo B a un grupo nitrógeno de piperidina de un compuesto de Fórmula Química 2, y la etapa para introducir el compuesto de Fórmula Química 12 a un grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 4 no está limitado, y así, el compuesto de Fórmula Química 12 se puede introducir primero en el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 2, y el grupo B se puede introducir primero en el grupo nitrógeno de piperidina.

Preferentemente, la etapa para introducir el compuesto de Fórmula Química 12 en el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 4 puede incluir la reacción del compuesto de Fórmula Química 4 y un compuesto de la siguiente Fórmula Química 12a; y convertir A' en A:

[Fórmula Química 12a]



5 en donde  
A' es un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo éster, un grupo cetona o halógeno.

Más preferentemente, la etapa de reacción del compuesto de Fórmula Química 4 y el compuesto de Fórmula Química 12a puede incluir introducir un grupo metano en el grupo hidroxilo de Fórmula Química 4; y reacción del compuesto de Fórmula Química 4 en el que se introduce el grupo metano sulfonilo con el compuesto de Fórmula Química 12a.

La etapa para introducir un grupo metano sulfonilo en el grupo hidroxilo de Fórmula Química 4 puede incluir la reacción del compuesto de Fórmula Química 4 con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en cloruro de metano sulfonilo, cloruro de p-tolueno sulfonilo y cloruro de triclorometano sulfonilo.

15 Cuando el compuesto de Fórmula Química 4 reacciona con cloruro de metano sulfonilo, cloruro de p-tolueno sulfonilo o cloruro de triclorometano sulfonilo, un grupo metano sulfonilo se puede introducir en el grupo hidroxilo de Fórmula Química 4, y más preferentemente, se puede usar cloruro de metano sulfonilo. Las condiciones de la reacción anterior tal como temperatura de reacción y tiempo de reacción se pueden controlar apropiadamente dependiendo de una cantidad de los reactivos, condiciones ambientales, y similares, sin embargo, el grupo metano sulfonilo se puede introducir más eficazmente por ejemplo, mediante reacción a una temperatura de -10 to 10 °C, o a aproximadamente 0 °C de 10 minutos a 3 horas con un disolvente de diclorometano (MC).

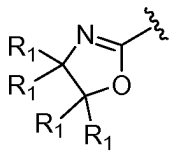
25 A continuación, el compuesto de Fórmula Química 4 en el que se introduce el grupo metano sulfonilo puede reaccionar con el compuesto de Fórmula Química 12a.

Específicamente, el compuesto de Fórmula Química 4 en el que se introduce el grupo metano sulfonilo en el grupo hidroxilo en la etapa anterior se puede someter a una reacción de acoplamiento con el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 12a, realizando de ese modo una reacción con el compuesto de Fórmula Química 12a.

30 La reacción de acoplamiento puede realizarse en presencia de una o más bases seleccionadas entre el grupo que consiste en carbonato sódico, carbonato cálcico, carbonato potásico y carbonato de cesio; y uno o más disolventes seleccionados entre el grupo que consiste en metil sulfóxido, dimetil formamida, N-metilpirrolidin-2-ona, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. Como base, se puede usar preferentemente carbonato potásico, y como disolvente, se puede usar preferentemente dimetil formamida. Las condiciones tales como la temperatura de reacción y el tiempo de reacción de la reacción de acoplamiento pueden controlarse apropiadamente de una cantidad de reactivos, condiciones ambientales, y similares, sin embargo, por ejemplo, puede realizarse a un intervalo de temperaturas de 50 °C a 100 °C de 5 a 24 horas.

40 A continuación, A' de Fórmula Química 12a se puede convertir en A. La etapa de conversión puede realizarse usando un proceso apropiado dependiendo del tipo de A, y más específicamente, usando el siguiente proceso.

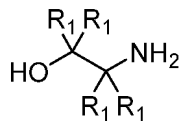
El compuesto en donde A es



45 se puede preparar con un método que comprende:  
oxidar el compuesto de Fórmula Química 12a en donde A' es un grupo carboxilo o un grupo éster para preparar ácido carboxílico; hacen reaccionar el ácido carboxílico con aminoetanol de la siguiente Fórmula Química 13 para introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 14 en A de Fórmula Química 12a; y ciclar el compuesto preparado en la etapa previa.

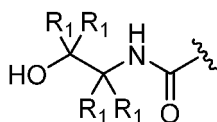


[Fórmula Química 13]



5

[Fórmula Química 14]



en donde R<sub>1</sub> es como se define en la Fórmula Química 1.

10

La etapa de oxidación se puede realizar en alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o similar como un disolvente, usando una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico o similar, y la reacción puede realizarse de 0 °C a 80 °C de 1 a 5 horas. Entonces, se realiza acidificación con una solución acuosa de HCl.

15

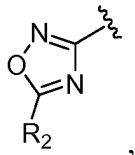
Además, la reacción con aminoetanol puede realizarse en alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o similar como un disolvente, añadiendo clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl) e hidroxibenzotriazol para realizar una reacción de 10 a 40 °C de 5 minutos a 3 horas, y luego añadiendo trietilamina y aminoetanol para realizar una reacción de 10 a 40 °C de 1 a 10 horas.

20

Entonces, la etapa de ciclado puede realizarse haciendo reaccionar trifenilfosfina y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona de 10 a 40 °C de 0 minutos a 3 horas en un disolvente de diclorometano (MC).

Además, el compuesto en donde A es

25

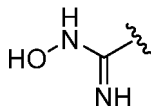


se puede preparar con un método que comprende:

30

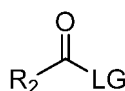
hacen reaccionar el compuesto de Fórmula Química 12a en donde A' es un grupo ciano con hidroxilamina para introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 15 en A' de Fórmula Química 12a; y hacer reaccionar un compuesto preparar una etapa previa y un compuesto de la siguiente Fórmula Química 16.

[Fórmula Química 15]



35

[Fórmula Química 16]



40

en donde R<sub>2</sub> es idéntico a R<sub>2</sub> de Fórmula Química 1; y LG es un grupo saliente.

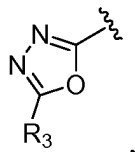
La reacción con hidroxilamina puede realizarse en alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano como disolvente, de 80 a 150 °C de 1 a 10 horas.

45

Además, la reacción con el compuesto de Fórmula Química 16 puede realizarse realizando una primera reacción de 10 a 40 °C de 10 minutos a 3 horas en un disolvente de diclorometano (MC) junto con trietilamina, y entonces una segunda reacción de 100 a 200 °C de 1 a 10 horas. LG de Fórmula Química 16 es un grupo funcional de partida durante la

reacción, y puede ser más específicamente halógeno, y aún más específicamente Cl, pero no se limita a ello.

Además, el compuesto en donde A es



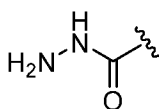
5

se puede preparar con un método que comprende:

oxidar el compuesto de Fórmula Química 12a en donde A' es un grupo carboxilo o un grupo éster para preparar ácido carboxílico; hacer reaccionar el ácido carboxílico con hidrazina para introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 17 en A' de Fórmula Química 12a; y hacer reaccionar un compuesto preparado en la etapa previa con un compuesto de la siguiente Fórmula Química 18 o 19.

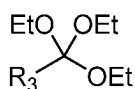
10

[Fórmula Química 17]



15

[Fórmula Química 18]



20

[Fórmula Química 19]

$R_3-N=C=O$

en donde  $R_3$  es como se define en la Fórmula Química 1.

25

La etapa de oxidación se puede realizar en alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o similar como un disolvente, usando una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico o similar, y la reacción puede realizarse de 0 °C a 80 °C de 1 a 5 horas. Entonces, se realiza acidificación con una solución acuosa de HCl.

30

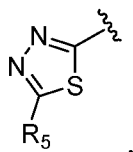
La reacción con la hidrazina puede realizarse en diclorometano (MC) como disolvente, añadiendo clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl) e hidroxibenzotriazol para realizar una reacción de 10 a 40 °C de 5 minutos a 3 horas, y entonces añadiendo hidrazina para realizar una reacción de 10 a 40 °C de 1 a 10 horas.

35

Además, la etapa de reacción con el compuesto de Fórmula Química 18 puede realizarse añadiendo un reactivo obtenido en la etapa previa a la solución de Fórmula Química 18 para realizar una reacción de 100 a 200 °C de 1 a 10 horas, y la etapa de reacción con el compuesto de Fórmula Química 19 puede realizarse disolviendo el compuesto de Fórmula Química 17 obtenido en la etapa previa en una solución acuosa, y entonces añadiendo trietil amina y el compuesto de Fórmula Química 19 para realizar una reacción de 100 a 200 °C de 1 a 12 horas.

40

Además, el compuesto en donde A es

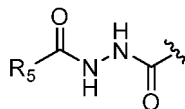


45

se puede preparar con un método que comprende:

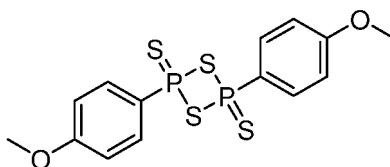
oxidar el compuesto de Fórmula Química 12a en donde A' es un grupo carboxilo o un grupo éster para preparar ácido carboxílico; hacer reaccionar el ácido carboxílico con hidrazida para introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 20 en A' de Fórmula Química 12a; y hacer reaccionar el compuesto preparado en la etapa previa con un compuesto de la siguiente Fórmula Química 21 (reactivo de Lawesson).

[Fórmula Química 20]



5

[Fórmula Química 21]



en donde R<sub>5</sub> es como se define en la Fórmula Química 1.

10

La etapa de oxidación se puede realizar en alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o similar como un disolvente, usando una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico o similar, y la reacción puede realizarse de 0 °C a 80 °C de 1 a 5 horas. Entonces, se realiza acidificación con una solución acuosa de HCl.

15

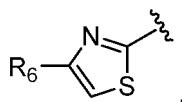
La etapa de reacción con la hidrazida puede realizarse en diclorometano (MC) como disolvente, añadiendo clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl) e hidroxibenzotriazol para realizar una reacción de 10 a 40 °C de 5 minutos a 3 horas, y entonces añadiendo hidrazida para realizar una reacción de 10 a 40 °C de 1 a 18 horas.

20

Además, la etapa de reacción con el compuesto de Fórmula Química 21 puede realizarse disolviendo el compuesto de Fórmula Química 20 obtenido en la etapa previa en xileno, y entonces añadiendo el compuesto de Fórmula Química 21 para realizar una reacción de 100 a 200 °C de 10 minutos a 2 horas.

25

Además, el compuesto en donde A es



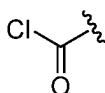
se puede preparar con un método que comprende:

30

oxidar el compuesto de Fórmula Química 12a en donde A' es un grupo carboxilo o un grupo éster para preparar ácido carboxílico; hacer reaccionar el ácido carboxílico y cloruro de tionilo para introducir una estructura de la siguiente Fórmula Química 22 en A' de Fórmula Química 12a; convertir la estructura de Fórmula Química 22 en estructura de amida de la siguiente Fórmula Química 23; hacer reaccionar el compuesto obtenido con el compuesto de Fórmula Química 21 (reactivo de Lawesson) para convertirse en un compuesto que tiene estructura de tioamida de la siguiente Fórmula Química 24; y hacer reaccionar el compuesto obtenido con un compuesto de la siguiente Fórmula Química 25.

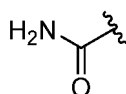
35

[Fórmula Química 22]



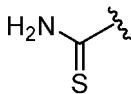
40

[Fórmula Química 23]



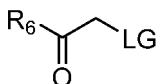
45

[Fórmula Química 24]



5

[Fórmula Química 25]



en donde R<sub>6</sub> es idéntico a R<sub>6</sub> de Fórmula Química 1; y LG es un grupo saliente.

10

La etapa de oxidación se puede realizar en alcohol metílico, alcohol etílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o similar como un disolvente, usando una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico o similar, y la reacción puede realizarse de 0 °C a 80 °C de 1 a 5 horas. Entonces, se realiza acidificación con una solución acuosa de HCl.

15

La etapa para introducir el compuesto de Fórmula Química 22 puede realizarse añadiendo cloruro de tionilo en un disolvente de diclorometano de 0 °C a 80 °C de 1 a 5 horas.

20

La etapa para introducir el compuesto de Fórmula Química 23 puede realizarse de 10 a 40 °C de 1 a 3 horas disolviendo el compuesto de Fórmula Química 21 obtenido en la etapa previa en benceno, y entonces añadiendo hidróxido sódico y cloruro de amonio.

25

La etapa para introducir el compuesto de Fórmula Química 24 puede realizarse disolviendo el compuesto de Fórmula Química 23 obtenido en la etapa previa en tetrahidrofurano, y entonces añadiendo el compuesto de Fórmula Química 21 a ello, para realizar una reacción de 10 a 60 °C de 1 a 3 horas.

30

Además, la etapa de reacción con el compuesto de Fórmula Química 25 puede realizarse disolviendo el compuesto de Fórmula Química 24 obtenido en la etapa previa en etanol, y entonces añadiendo el compuesto de Fórmula Química 25 a ello, para realizar una reacción de 70 a 100 °C de 1 a 6 horas.

35

Además, A' puede convertirse en diversos grupos A mediante procesos convencionales en la técnica, que se muestran específicamente en los siguientes Ejemplos.

Además, la etapa para introducir el grupo B en el grupo nitrógeno de piperidina del compuesto de Fórmula Química 2 puede realizarse haciendo reaccionar el grupo nitrógeno de piperidina con un compuesto intermedio adecuado como pirimidina sustituida con halógeno, piridina sustituida con halógeno, o un grupo ciano, y sintetizando el grupo B deseado mediante un proceso convencional en la técnica. Los procesos específicos de lo mismo se describirán en los siguientes Ejemplos.

40

Efecto ventajoso

El nuevo compuesto, el isómero óptico, diastereómero o racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención representa una actividad agonista de GPR119, y por tanto, se puede usar en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad metabólica como diabetes útilmente. Más específicamente, a través de la actividad agonista de GPR119, se puede generar acción hipoglucémica eficaz y un efecto positivo en células beta pancreáticas, y también se puede mejorar el metabolismo lipídico que es un factor de riesgo cardiovascular crónico.

45

Modo para la invención

50

Entonces, la presente invención se describirá con detalle en los siguientes Ejemplos, para dar una comprensión de la invención. Sin embargo, estos Ejemplos solo son para ilustrar la presente invención, y no para limitar el alcance de la presente invención a ellos. Los Ejemplos de la presente invención se proporcionan para explicar más completamente la presente invención a una persona experta en la materia.

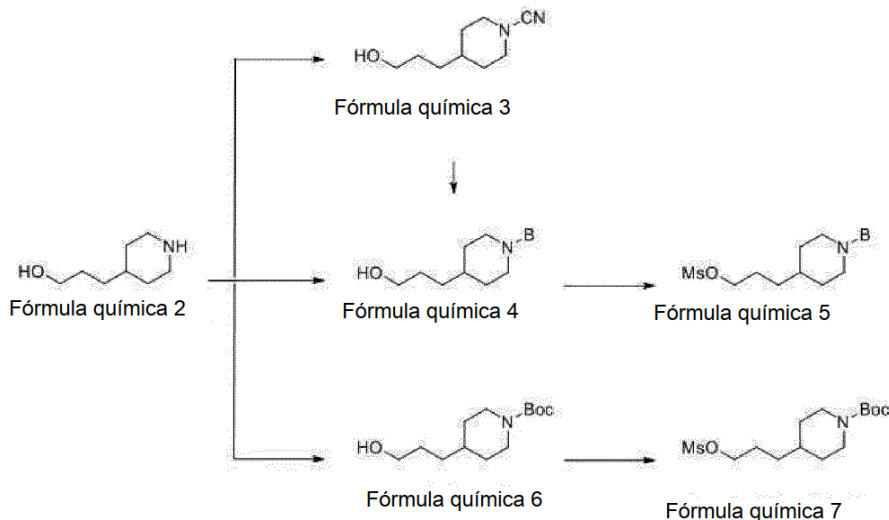
55

De acuerdo con un ejemplo de realización, un ejemplo del método para preparar el compuesto de Fórmula Química 1, incluyendo introducir el grupo B en el grupo nitrógeno de piperidina del compuesto de Fórmula Química 2 para preparar el compuesto de Fórmula Química 4, e introducir el compuesto de Fórmula Química 12 en el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 4, es como se resume en las siguientes Fórmulas de Reacción 1 a 3.

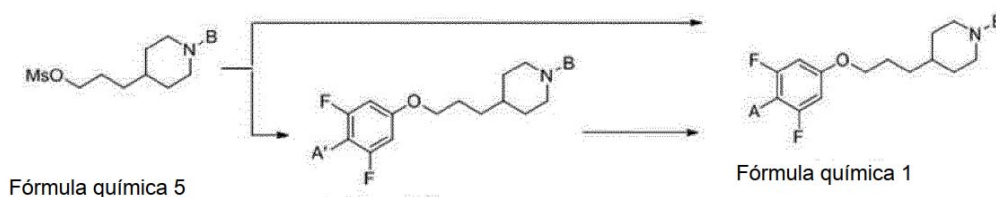
Sin embargo, esas Fórmulas de Reacción 1 a 3 solo representan un ejemplo resumido de un método para preparar el compuesto de la presente invención, y los métodos para preparar otras realizaciones no se limitan a ello.

5

[Fórmula de Reacción 1]

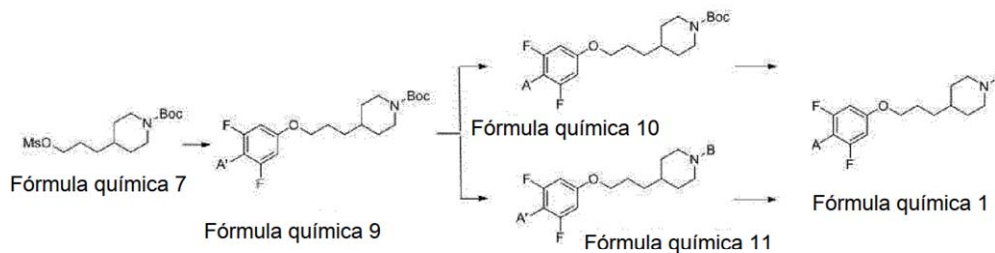


[Fórmula de Reacción 2]



10

[Fórmula de Reacción 3]



15

Los compuestos sintetizados en los siguientes Ejemplos de Preparación se identificaron por espectro de resonancia magnética nuclear, y espectrometría de masas.

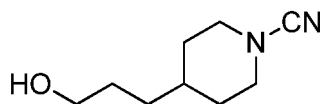
20

<Ejemplo Preparación 1> Preparación de

(R)-5-(4-(3(3,5-difluoro-4-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol

(Etapa 1-1) Preparación de 4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carbonitrilo (Fórmula Química 3)

25

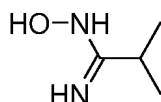


El clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)propan-1-ol de Fórmula Química 2 (10 g, 69,8 mmol) se disolvió en una solución mixta de diclorometano (MC, 75,0 ml) y agua (55,0 ml); bicarbonato sódico (NaHCO<sub>3</sub>, 16,36 g, 195,0 mmol) se añadió a ello;

entonces a ello se añadió bromuro cianico (6,48 g, 61,2 mmol); y la agitación se realizó a temperatura ambiente durante 15 horas. A ello se añadió una cantidad en exceso de una solución acuosa de cloruro de amonio; la extracción se realizó con diclorometano; y a continuación el lavado se realizó con salmuera. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 4-(3-hidroxiopropil)piperidin-1-carbonitrilo con un rendimiento cuantitativo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

[M+1]<sup>+</sup>=169,1 m/z(ESI).

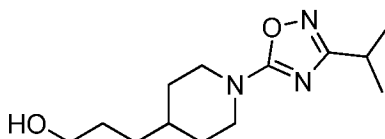
(Etapa 1-2) Preparación de N-hidroxiisobutilimidamida



Isobutironitrilo (Fórmula Química 15, 6,22 g, 90 mmol) se disolvió en etanol (125 ml), y a ello se añadió una solución acuosa de hidroxiamina al 50 % (18 ml) e hidróxido sódico (5,4 g, 135 mmol). La solución de reacción se calentó con agitación en una condición de reflujo durante 2 horas, y a continuación se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, N-hidroxiisobutilimidamida con un rendimiento cuantitativo, que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

[M+1]<sup>+</sup>=103,1 m/z(ESI).

(Etapa 1-3) Preparación de 3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propan-1-ol

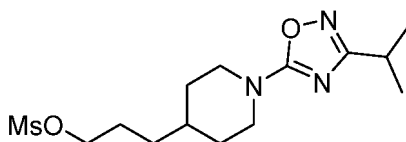


El 4-(3-hidroxiopropil)piperidin-1-carbonitrilo de fórmula química 3 sintetizado en la etapa anterior 1-1 (11,67 g, 69,4 mmol), y N-hidroxiisobutilimidamida sintetizada en la etapa anterior 1-2 (8,5 g, 83,0 mmol) se disolvieron en éter dietílico (150 ml), y entonces a ello se añadió una solución de cloruro de cinc 1M éter dietílico (90 ml, 90 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción agitada se calentó a 100 °C para evaporar 100 ml o más de éter dietílico, y entonces se añadió a ello etanol (200 ml). Entonces, se añadió ácido clorhídrico concentrado (4,21 ml, 139 mmol) gota a gota, la agitación se realizó a 100 °C durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propan-1-ol (14,3 g, 56,4 mmol) con un rendimiento del 81 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,09 (d, 2H, J = 12,8Hz), 3,62(t, 2H, J = 6,8Hz), 2,99(t, 2H, J = 13,2Hz), 2,85(m, 1H, J = 6,8Hz), 1,75(d, 2H, J = 12,4Hz), 1,56 (m, 2H), 1,46(m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,25(d, 6H, J = 6,8Hz), 1,20(m, 2H));

[M+1]<sup>+</sup>=254,2 m/z(ESI).

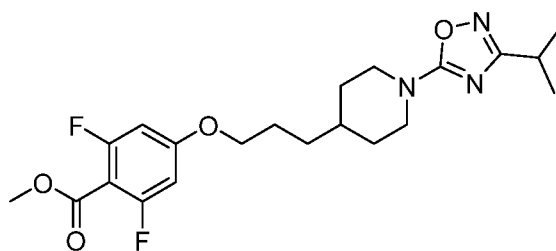
(Etapa 1-4) Preparación de sulfonato de 3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propil metano



El 3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propan-1-ol sintetizado en la etapa anterior 1-3 (108,9 g, 0,43 mol) se disolvió en MC y se enfrió a 0 °C. Trietilamina (89,1 ml, 0,64 mol) y cloruro de metano sulfonilo (39,7 ml, 0,51 mol) se añadieron gota a gota lentamente a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con MC, y se lavó con agua. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, sulfonato de 3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propil metano con un rendimiento cuantitativo.

[M+1]<sup>+</sup> = 332,2 m/z (ESI).

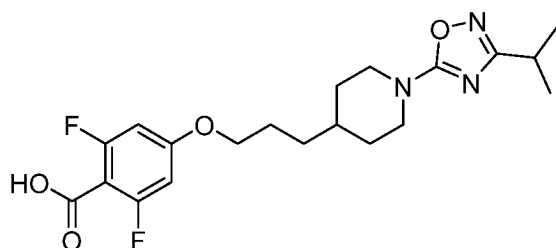
(Etapa 1-5) Preparación de 2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propoxi)benzoato de metilo



2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (111,9 g, 0,59 mol) se disolvió en N,N-dimetil formamida (DMF, 2 l), y sulfonato de 3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propil metano sintetizado en la etapa anterior 1-4 (165,7 g, 0,50 mol) y carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 205,6 g, 1,49 mol) se añadieron a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, y después se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propoxi)benzoato de metilo con un rendimiento del 85 %.

[M+1]<sup>+</sup>=424,2m/z(ESI).

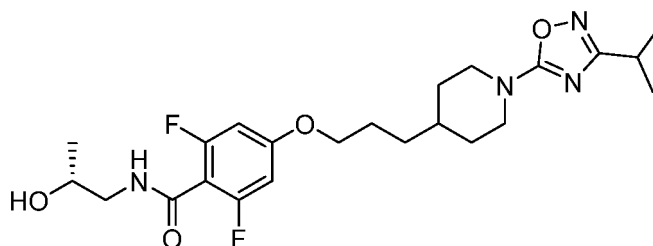
(Etapa 1-6) Preparación de ácido 2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)benzoico



El compuesto obtenido en la etapa anterior 1-5, 2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propoxi)benzoato de metilo (88,9 g, 0,21 mol) se disolvió en un disolvente de 1,4-dioxano (1,5 l), y entonces se añadió gota a gota a una solución acuosa de NaOH 2N (312 ml, 0,62 mol) a ello. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas, y después se diluyó con agua, y se añadió una solución acuosa de HCl 2N (800 ml) a ello, para acidificar la solución. Una solución mixta se extrajo con EA (1,7 l), y entonces la humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, ácido 2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)benzoico con un rendimiento del 97 %.

[M+1]<sup>+</sup>=410,2m/z(ESI).

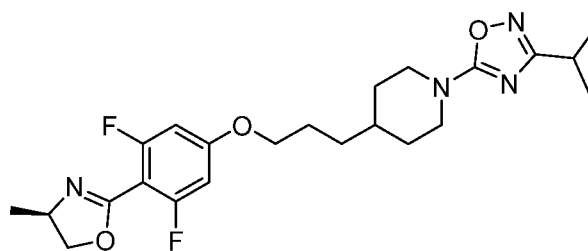
(Etapa 1-7) Preparación de (R)-2,6-difluoro-N-(2-hidroxi)propil-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)benzamida



El ácido 2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)benzoico obtenido en la etapa anterior 1-6 (0,41 g, 0,001 mol) se disolvió en THF, y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl, 0,38 g, 0,002 mol) y monohidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt.H<sub>2</sub>O, 0,27 g, 0,002 mol) se añadieron a ello. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, trietilamina (0,42 ml, 0,003 mol) y (R)-1-aminopropan-2-ol (0,38 g, 0,005 mol) se añadieron a ello. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se realizaron dilución con agua y extracción con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, (R)-2,6-difluoro-N-(2-hidroxi)propil-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)benzamida con un rendimiento del 85 %.

[M+1]<sup>+</sup>=467,2m/z(ESI).

(Etapa 1-8) Preparación de (R)-5-(4-(3(3,5-difluoro-4-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol (Ejemplo Preparación 1)



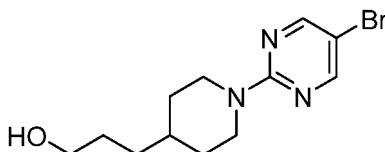
Antes 2,6-difluoro-N-(2-hidroxietil)-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)benzamida (42,9 mg, 0,092 mmol) se disolvió en MC, y entonces trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>, 36,2 mg, 0,138 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 31,3 mg, 0,138 mmol) se añadieron a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EA, y se lavó con agua. La solución mixta se extrajo con EA, y entonces la humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, (R)-5-(4-(3(3,5-difluoro-4-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol con un rendimiento del 85 %.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,45 (d, 2H, J = 9,6Hz), 4,48(dd, 1H, J = 9,0 Hz, 8,4 Hz), 4,37(m, 1H), 4,12(d, 2H, J = 12,6Hz), 3,94 (m, 2H), 3,01(td, 2H, J = 13,2, 2,4 Hz), 2,86(c, 1H, J = 7,2Hz), 1,79(m, 4H), 1,50(m, 1H), 1,41(m, 2H), 1,36(d, 3H, J = 6,6Hz), 1,26(d, 6H, J = 7,2Hz), 1,26(td, 2H, J = 18,6 Hz, 4,2 Hz); [M+1]<sup>+</sup>=449,2m/z(ESI)

15 <Ejemplo Preparación 2> Preparación de

3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol

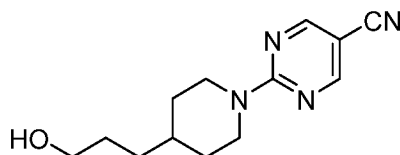
20 (Etapa 2-1) Preparación de 3-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol



3-(Piperidin-4-il)propan-1-ol de Fórmula Química 2 (10 g, 69,8 mmol) y 5-bromo-2-cloropirimidina (13,5 g, 69,8 mmol) se disolvieron en N,N-dimetil formamida (DMF, 10 ml), y entonces se añadió carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10,6 g, 76,8 mmol) a ello, y la reacción se realizó a 80 °C durante 12 horas. solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (EA, 150 ml), y entonces se lavó con salmuera. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 3-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol con un rendimiento del 82 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (s, 2H), 4,64 (d, 2H, J = 15,2 Hz), 3,66-3,61 (m, 2H) 2,86-2,79 (m, 2H) 1,75 (d, 2H, J = 12,4Hz), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H); [M+1]<sup>+</sup> = 300,1 m/z (ESI).

35 (Etapa 2-2) Preparación de 2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo

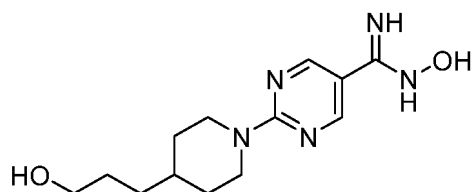


Cianuro de cobre (KCN, 222 g, 3,0 mol) y yoduro de cobre (CuI, 22 g) se añadieron a N-metil-2-pirrolidona (NMP, 750 ml), y después se calentó a 160 °C. Una solución de 3-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol de Fórmula Química 9 sintetizado en la etapa anterior 2-1 (222,0 g, 0,90 mol) disuelto en NMP (750 ml) se añadió lentamente a la solución de reacción. Después de agitar 3 horas, la solución de reacción se diluyó con EA, y se lavó con agua (7500 ml). La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo con un rendimiento del 83 %.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 2H), 4,84-4,81 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 2H); [M+1]<sup>+</sup> = 247,2 m/z (ESI).

(Etapa 2-3) Preparación de N-hidroxi-2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxiimidamida

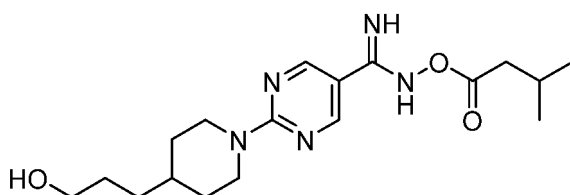




2-(4-(3-Hidroxipropil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo sintetizado en la etapa anterior 2-2 (150,0 g, 0,61 mol) se disolvió en etanol (1800 ml), y entonces hidrato de hidroxiamina (430 g, 6,09 mol) se añadió gota a gota lentamente a ello. El reactivo se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y entonces se concentró a presión reducida, y se añadió agua (1000 ml) a ello, y el reactivo se agitó a 0-10 °C durante 1 hora. El sólido producido se filtró para obtener la forma deseada del compuesto, N-hidroxi-2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboximidamida con un rendimiento del 85 %.

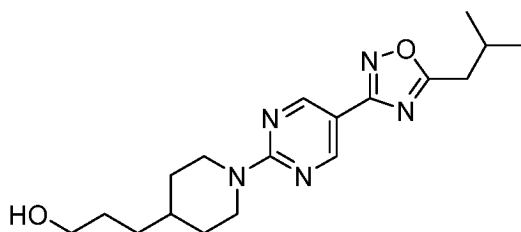
[M+1]<sup>+</sup> = 280,2 m/z (ESI).

(Etapa 2-4) Preparación de 2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)-N-((3-metilbutanoil)oxi)pirimidin-5-carboximidamida



N-hidroxi-2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxiidamida sintetizada en la etapa anterior 2-3 (144,1 g, 0,516 mol) se disolvió en pirimidina (3.000 ml), y entonces se añadió ácido isovalérico (96,1 g, 0,516 mol) gota a gota lentamente a ello a 0-5 °C. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos para obtener la forma deseada del compuesto, 2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)-N-((3-metilbutanoil)oxi)pirimidin-5-carboxiidamida, que se usó en la siguiente reacción, sin purificación.

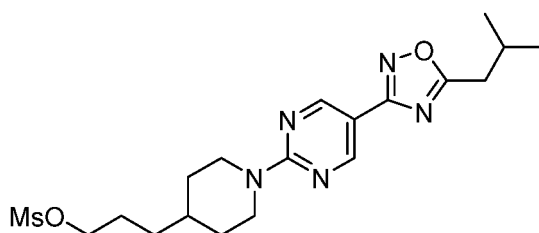
(Etapa 2-5) Preparación de 3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol



Una solución de reacción de 2-(4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il)-N-((3-metilbutanoil)oxi)pirimidin-5-carboxiidamida sintetizada en la etapa anterior 2-4 se calentó agitando a reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (2500 ml) gota a gota a ello a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces la solución de reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 hora. El sólido obtenido se filtró para obtener el compuesto deseado, 3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol con un rendimiento del 94 %.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 2H), 4,86 (d, 2H, J = 13,2Hz), 3,66 (t, 2H, J = 13,2Hz), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,80 (d, 2H, J = 7,2Hz), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,81(d, 2H, J = 11,4Hz), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,60-1,36 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,22-1,15 (m, 2H), 1,04 (d, 6H, J = 6,0 Hz); [M+1]<sup>+</sup> = 345,2 m/z (ESI).

(Etapa 2-6) Preparación de sulfonato de 3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il) piperidin-4-il)propil metano

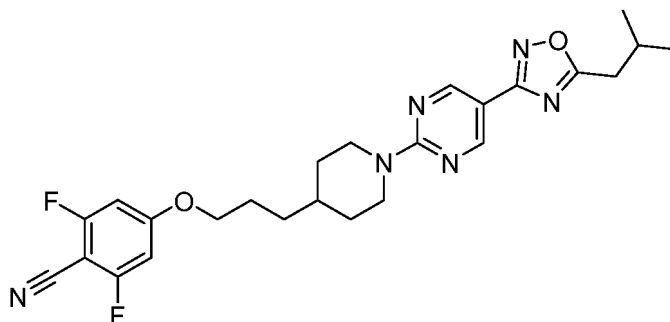


3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol sintetizado en la etapa anterior 2-5

(146,9 g, 0,43 mol) se disolvió en MC y se enfrió a 0 °C. Trietilamina (89,1 ml, 0,64 mol) y cloruro de metano sulfonilo (39,7 ml, 0,51 mol) se añadieron gota a gota lentamente a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EA, y se lavó con agua. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propilmetanosulfonato con un rendimiento cuantitativo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 2H), 4,87 (d, 2H, J = 13,8Hz), 4,24 (t, 2H, J = 13,2Hz), 3,01 (s, 3H), 2,94-2,90 (m, 2H), 2,80 (d, 2H, J = 7,2Hz), 2,27-2,25 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 4H), 1,59 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,21-1,18 (m, 2H), 1,04 (d, 6H, J = 6,0 Hz); [M+1]<sup>+</sup> = 242,2 m/z (ESI).

(Etapa 2-7) Preparación de 2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)benzonitrilo

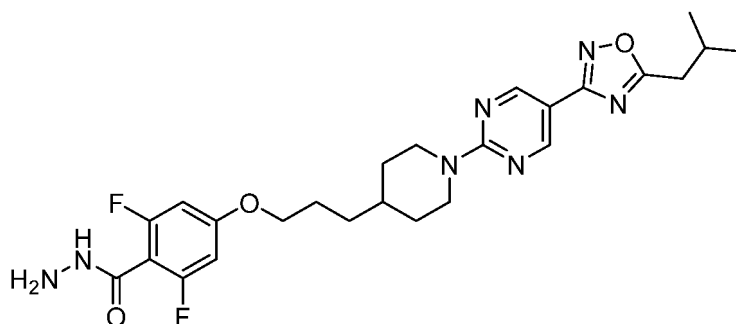


2,6-Difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (6,6 g, 0,042 mol) se disolvió en N,N-dimetil formamida (DMF, 0,3 l), y sulfonato de 3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil metano sintetizado en la etapa anterior 2-6 (15 g, 0,035 mol) y carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 14,7 g, 0,11 mol) se añadieron a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas, y después se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)benzonitrilo con un rendimiento del 85 %.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 2H), 6,44 (d, 2H, J<sub>HF</sub>=10,2 Hz), 4,86 (d, 2H, J = 13,2Hz), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,79 (d, 2H, J = 7,8Hz), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 4H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,02 (d, 6H, J = 7,2Hz); [M+1]<sup>+</sup> = 516,3 m/z (ESI).

(Etapa 2-8) Preparación de

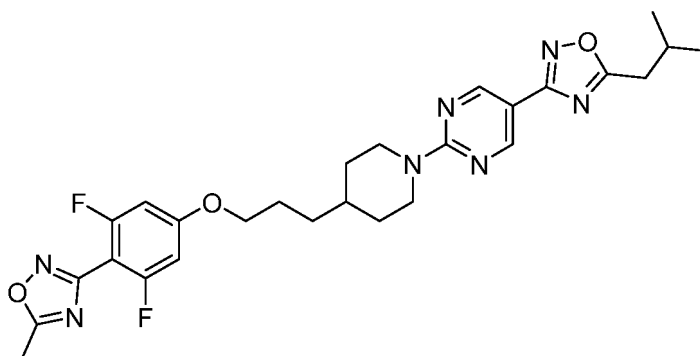
2,6-difluoro-N-hidroxi-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)benzimidamida



2,6-Difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)benzonitrilo sintetizado en la etapa anterior 2-7 (5,7 g, 11,81 mmol) se disolvió en etanol (68 ml), y entonces una solución acuosa de hidroxilamina al 50 % (7,24 ml, 118,1 mmol) se añadió a ello. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró hasta un volumen 1/10. Al concentrado, se añadió gota a gota agua (38 ml), entonces la agitación se realizó durante 1 hora, y el sólido producido se retiró por filtración, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 2,6-difluoro-N-hidroxi-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)benzimidamida con un rendimiento cuantitativo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 2H), 6,44 (d, 2H, J<sub>HF</sub>=10,2 Hz), 4,86 (d, 2H, J = 13,2Hz), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,79 (d, 2H, J = 7,8Hz), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 4H), 1,61-1,59 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,02 (d, 6H, J = 7,2Hz); [M+1]<sup>+</sup> = 516,3 m/z (ESI).

(Etapa 2-9) Preparación de 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (Ejemplo 2)

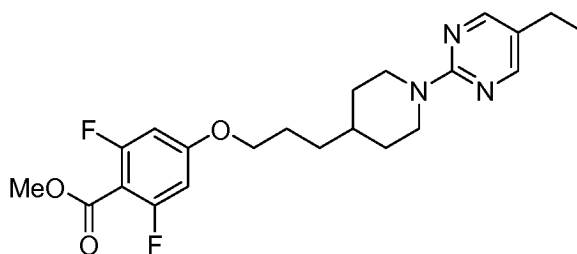


5 2,6-Difluoro-N-hidroxi-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)bencimidamida  
 obtenida en la etapa anterior 2-8 (70 mg, 0,14 mmol) se disolvió en N,N-dimetil formamida (DMF, 4 ml), y entonces  
 trietilamina (0,023 ml, 0,16 mmol) y cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,16 mmol) se añadieron gota a gota a ello. La solución  
 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se agitó además a 140 °C durante 3 horas.  
 Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad  
 se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se  
 10 purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 3-(2,6-  
 difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol con  
 un rendimiento del 85 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (s, 2H), 6,55 (d, 2H, J<sub>H-F</sub>=10,2 Hz), 4,86 (d, 2H, J = 13,8Hz), 3,95-3,93 (m, 2H), 3,97  
 (t, 2H, J = 13,2Hz), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,79 (d, 2H, J = 7,8Hz), 2,64 (s, 3H), 2,25-2,23 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,56  
 15 (m, 1H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,02 (d, 6H, J = 6,7Hz); [M+1]<sup>+</sup> = 540,2 m/z (ESI).

<Ejemplo Preparación 3> Preparación de

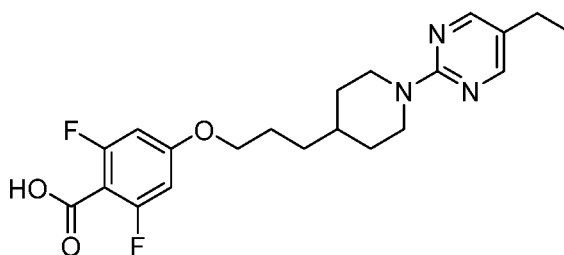
20 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

(Etapa 3-1) Preparación de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo



25 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (1,72 g, 9.16 mmol) se disolvió en N,N-dimetil formamida (DMF, 30 ml), y  
 entonces 3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil metano sulfonato (3,3 g, 10,08 mmol) y carbonato potásico  
 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3,8 g, 27,5 mmol) se añadieron a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 65 °C durante 12  
 horas, y después se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, la  
 fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre  
 30 gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-  
 difluorobenzoato de metilo con un rendimiento del 93 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13(s, 2H), 6,43(d, 2H, J = 10,8Hz), 4,68(d, 2H, J = 12,8Hz), 3,93(t, 2H, J = 6,4Hz),  
 3,88(s, 3H), 2,82(t, 2H, J = 12,8Hz), 2,42(c, 2H, J = 7,6Hz), 1,79(m, 4H), 1,53(m, 1H), 1,38(m, 2H), 1,19(m, 2H), 1,15(t,  
 35 3H, J = 7,6 Hz); [M+1]<sup>+</sup>=420,2 m/z(ESI).

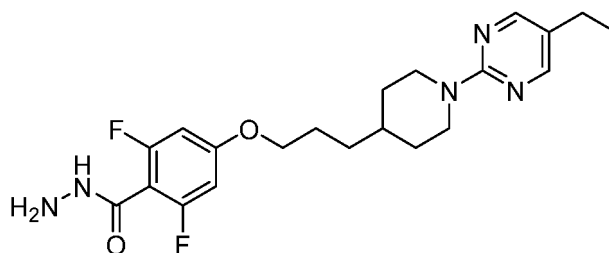
(Etapa 3-2) Preparación de ácido 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il-propoxi)-2,6-difluorobenzoico



4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzoato de metilo sintetizado en la etapa anterior 3-1 (14,26 g, 34 mmol) se disolvió en etanol (250 ml), y entonces se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 2N (85 ml, 170 mmol). La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 15 horas, y después se diluyó con agua, y se añadió una solución acuosa de HCl 2N, para acidificar la solución. La solución mixta se extrajo con EA, la humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, ácido 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzoico con un rendimiento cuantitativo.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15(s, 2H), 6,48(d, 2H, J = 8,0Hz), 4,69(d, 2H, J = 8,8Hz), 3,79(t, 2H, J = 4,4Hz), 2,87(t, 2H, J = 8,4Hz), 2,46(c, 2H, J = 4,4Hz), 1,85(m, 2H), 1,84(d, 2H, J = 8,4Hz), 1,57(m, 1H), 1,42(m, 2H), 1,24(m, 2H), 1,20 (m, 3H); [M+1]<sup>+</sup> = 406,2 m/z (ESI).

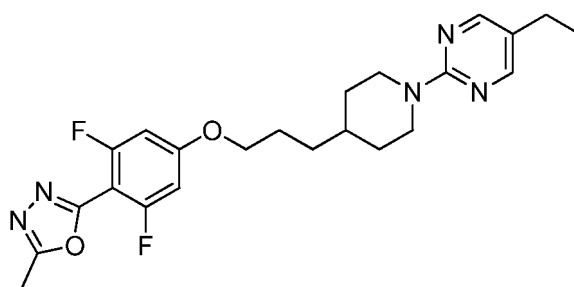
(Etapa 3-3) Preparación de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi) -2,6-difluorobenzohidrazida



El ácido 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluoro benzoico sintetizado en la etapa anterior 3-2 (12,16 g, 30 mmol) se disolvió en diclorometano (300 ml), y entonces clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (11,5 g, 60 mmol) e hidroxibenzotriazol (9,19 g, 60 mmol) se añadieron a ello, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, hidrato de hidrazina (65 %, 2,73 ml, 36 mmol) se añadió gota a gota, y entonces se agitó además durante 15 minutos. La solución mixta se extrajo con diclorometano, la humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzohidrazida con un rendimiento cuantitativo, que se usó en la siguiente reacción, sin purificación.

[M+1]<sup>+</sup> = 420,2 m/z (ESI).

(Etapa 3-4) Preparación de 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi) -2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (Ejemplo Preparación 3)

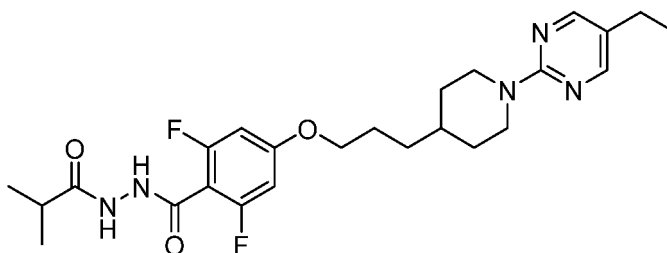


4-(3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluoro benzohidrazida obtenida en la etapa anterior 3-3 (12,6 g) se disolvió en trietilortoacetato (50 ml), y después se agitó a 120 °C durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (9,09 g, 20,49 mmol) con un rendimiento del 68 %.

RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15(apr-s, 2H), 6,57(apr-d, 2H, J = 10,2Hz), 4,69(d, 2H, J = 11,4Hz), 3,98(t, 2H, J = 6,0Hz), 2,85(apr-t, 2H, J = 5,4Hz), 2,61(s, 3H), 2,44(c, 2H, J = 7,8Hz), 1,84(m, 3H), 1,78(d, 2H, J = 12,0Hz), 1,41(m, 2H), 1,22(m, 2H), 1,18(t, 3H, J = 7,8Hz); [M+1]<sup>+</sup>=444,2 m/z(ESI).

<Ejemplo Preparación 4> Preparación de 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol

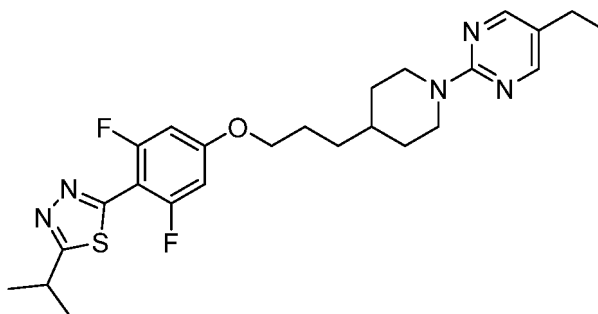
(Etapa 4-1) Preparación de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il )propoxi) -2,6-difluoro-N'-isobutirilbenzohidrazida



5 El ácido 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il-propoxi)-2,6-difluorobenzoico sintetizada en la etapa anterior 3-2 del <Ejemplo Preparación 3> se disolvió en diclorometano (4 ml), y entonces EDC(70,9 mg, 0,37 mmol) y HOBt·H<sub>2</sub>O(56,7 mg, 0,37 mmol) se añadieron a ello. Después de activar a temperatura ambiente durante 1 hora, isobutirohidrazida (37,8 mg, 0,37 mmol) se añadió gota a gota a ello, y la agitación se realizó durante 18 horas. Después de finalizar la reacción, el reactivo se filtró a través de celite, y entonces se concentró a presión reducida para obtener la forma deseada del compuesto, 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluoro-N'-isobutirilbenzohidrazida con un rendimiento del 88 %.

10 [M+1]<sup>+</sup>=490,3 m/z(ESI).

(Etapa 4-2) Preparación de 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol (Ejemplo Preparación 4)



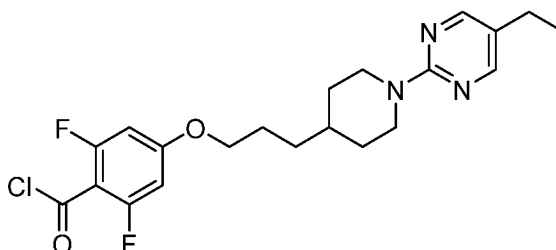
15 4-(3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluoro-N'-isobutirilbenzohidrazida obtenida en la etapa anterior 4-1 (22 mg, 0,05 mmol) se disolvió en xileno (4 ml), reactivo de Lawesson (27,3 mg, 0,07 mmol) se añadió a ello, y la agitación se realizó a 140 °C durante 30 minutos. Después de finalizar la reacción, se realizaron dilución con agua, y extracción con acetato de etilo. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y entonces el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluoro fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol con un rendimiento del 44 %.

20 RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (s, 2H), 6,56 (d, 2H, J = 10,4Hz), 4,68 (d, 2H, J = 13,2Hz), 3,96 (t, 2H, J = 12,8Hz), 3,50 (m, 1H), 2,83 (td, 2H, J = 12,4Hz, 1,6Hz), 2,42 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,44 (d, 6H, J = 10,0Hz), 1,40 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,16 (m, 3H); [M+1]<sup>+</sup> = 488,3 m/z (ESI).

<Ejemplo Preparación 5> Preparación de

30 4-etil-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)tiazol

(Etapa 5-1) Preparación de cloruro de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzoilo



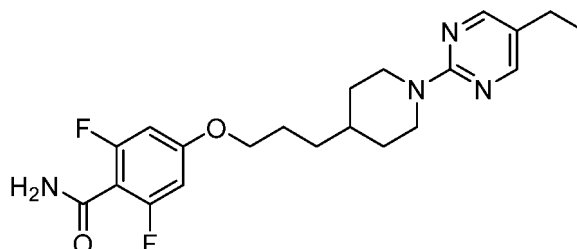
35 El ácido 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il-propoxi)-2,6-difluorobenzoico sintetizado en la etapa anterior 3-2 de <Ejemplo Preparación 3> (1,39 g, 3,42 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml), entonces cloruro de tionilo (0,75 ml, 10,27 mmol) se añadió gota a gota a ello, y la agitación se realizó a 65 °C durante 4 horas. Después de finalizar la reacción, dilución con agua, extracción con diclorometano, y entonces lavado con salmuera se realizaron. La humedad

se retiró de una fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$ , y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, cloruro de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzoílo cloruro con un rendimiento cuantitativo.

$[\text{M}+1]^+ = 424,2 \text{ m/z (ESI)}$ .

5

(Etapa 5-2) Preparación de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il) propoxi)-2,6-difluorobenzamida



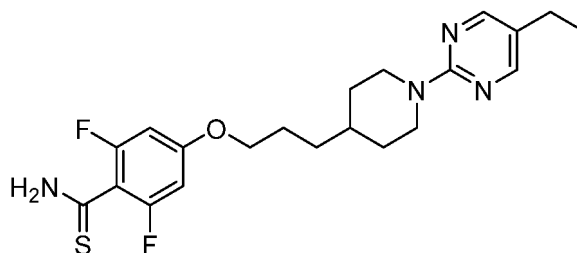
10 El cloruro de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzoílo sintetizado en la etapa anterior 5-1 (1,46 g, 3,44 mmol) se disolvió en benceno (10 ml), entonces hidróxido sodico (0,83 g, 20,65 mmol) y cloruro de amonio (0,55 g, 10,32 mmol) se añadieron a ello, y se agitó durante 2 horas. Después de finalizar la reacción, dilución con agua, extracción con acetato de etilo, y entonces lavado con salmuera se realizaron. La humedad se retiró de una fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$ , y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzamida con un rendimiento del 84 %.

15

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (s, 2H), 6,46 (dd, 2H,  $J = 5,2\text{Hz}, 15,6\text{Hz}$ ), 6,03 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,68 (d, 2H,  $J = 13,2\text{Hz}$ ), 3,93 (t, 2H,  $J = 12,8\text{Hz}$ ), 2,83 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 1,16 (m, 4H);  $[\text{M}+1]^+ = 405,2 \text{ m/z (ESI)}$ .

20

(Etapa 5-3) Preparación de 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzotioamida



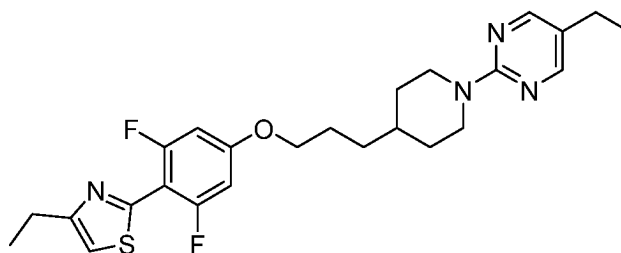
25 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzamida sintetizada en la etapa anterior 5-2 (1,17 g, 2,88 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF, 10 ml), entonces se añadió reactivo de Lawesson (1,75 g, 4,32 mmol), y se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Después de finalizar la reacción, se realizaron dilución con agua, y extracción con acetato de etilo. La humedad se retiró de una fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$ , la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzotioamida con un rendimiento del 32 %.

30

$[\text{M}+1]^+ = 421,2 \text{ m/z (ESI)}$ .

(Etapa 5-4) Preparación de 4-etil-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il) propoxi)-2,6-difluorofenil)tiazol (Ejemplo Preparación 5)

35



40 4-(3-(1-(5-Etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorobenzotioamida (0,38 g, 0,91 mmol), el compuesto sintetizado en la etapa anterior 5-3 se disolvió en etanol (6 ml), y entonces se añadió 1-bromobutan-2-ona (3,31 ml, 0,91 mmol) gota a gota a ello a temperatura ambiente. El reactivo se agitó a reflujo a  $100^\circ\text{C}$ . Después de finalizar la reacción, el disolvente se concentró a presión reducida, y una fase orgánica se extrajo usando agua y acetato de etilo.

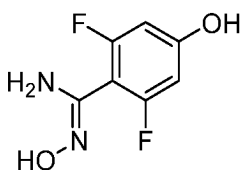
La humedad se retiró de una fase orgánica con  $MgSO_4$ , la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 4-etil-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)tiazol con un rendimiento del 62 %.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,11 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,49 (d, 2H, J = 15,6Hz), 4,66 (d, 2H, J = 13,2Hz), 3,91 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,18 (m, 2H), 1,13 (m, 3H);  $[M+1]^+$  = 473,2 m/z (ESI).

<Ejemplo Preparación 6> Preparación de

3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol

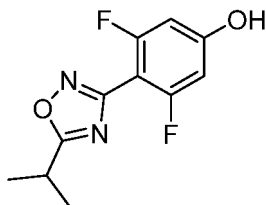
(Etapa 6-1) Preparación de 2,6-difluoro-N',4-dihidrobencimidamida



2,6-Difluoro-4-hidroxibenzonitrilo (3,0 g, 19,3 mmol) se disolvió en etanol (12 ml), y entonces se añadió una solución acuosa de hidroxiamina al 50 % ( $NH_2OH$ , 12,6 g, 193,0 mmol) a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas, después se concentró a presión reducida para retirar el disolvente, se añadió agua a ello, y se realizó filtración, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 2,6-difluoro-N',4-dihidrobencimidamida con un rendimiento del 75 %.

$[M+1]^+$  = 189,0 m/z (ESI).

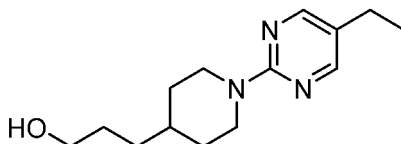
(Etapa 6-2) Preparación de 3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol



2,6-Difluoro-N',4-dihidrobencimidamida (2,6 g, 10,6 mmol), el compuesto sintetizado en la etapa anterior 6-1 se disolvió en 1,4-dioxano (80 ml), y entonces anhídrido isobutírico (1,7 g, 10,6 mmol) se añadió a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 1 hora, se añadió sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ , 2,6 g) a ello, y se agitó a reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, entonces el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice, y además se añadió éter se añadió a ello, entonces se realizó filtración, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol con un rendimiento del 48 %.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,07 (s a, 1H), 6,68 (d, 2H, J = 14,8Hz), 3,37 (m, 1H), 1,38 (d, 6H, J = 6,8 Hz)

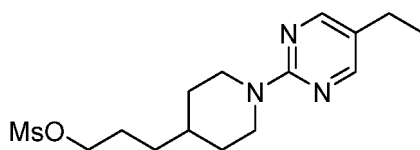
(Etapa 6-3) Preparación de 3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol



2-cloro-5-etil pirimidina (1,0 g, 7,0 mmol) se disolvió en N,N-dimetil formamida (DMF, 15 ml), y entonces 3-(piperidin-4-il)propan-1-ol (1,1 g, 7,7 mmol) y carbonato potásico ( $K_2CO_3$ , 2,9 g, 21,0 mmol) se añadieron a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 65 °C durante 12 horas, y después se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con  $MgSO_4$ , la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener la forma deseada del compuesto, 3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol con un rendimiento del 75 %.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,15 (s, 2H), 4,67 (d, 2H, J = 13,6Hz), 2,87 (m, 2H), 2,83 (t, 2H, J = 12,6 Hz), 2,44 (c, 2H, J = 7,6Hz), 1,46-1,38 (m, 9H), 1,21 (t, 3H, J = 7,6Hz)

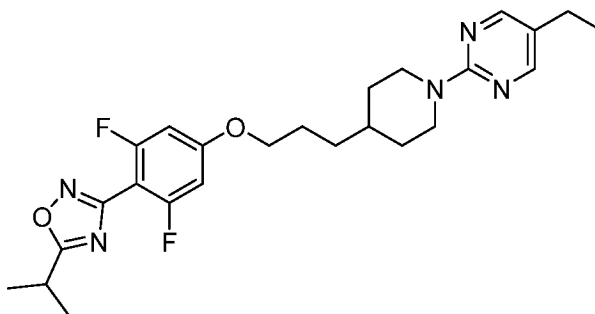
(Etapa 6-4) Preparación de sulfonato de 3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil metano



3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propan-1-ol sintetizado en la etapa anterior 6-3 (1,0 g, 4,0 mmol) se disolvió en MC y se enfrió a 0 °C. Trietilamina (0,6 g, 6,0 mmol) y cloruro de metano sulfonilo (0,6 g, 4,8 mmol) se añadieron lentamente a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con MC, y se lavó con agua. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, y la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo así la forma deseada del compuesto, sulfonato de 3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil metano con un rendimiento cuantitativo.

RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (s, 2H), 4,69 (d, 2H, J = 13,2 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,8Hz), 2,98 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, J = 13,2 Hz), 2,45 (c, 2H, J = 7,6Hz), 1,82 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, J = 7,6Hz)

(Etapa 6-5) Preparación de 3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi) -2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol (Ejemplo Preparación 6)



3,5-Difluoro-4-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenol sintetizado en la etapa anterior 6-2 (10,g, 4,1 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF, 15 ml), y entonces sulfonato de 3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propil metano sintetizado en la etapa anterior 6-4 (1,2 g, 3,7 mmol) y carbonato potásico (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,7 g, 12,4 mmol) se añadieron a la solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 65 °C durante 17 horas, y después se diluyó con agua, y se extrajo con EA. La humedad se retiró de una fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, la fase orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, y entonces el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniendo así la forma deseada del compuesto, 3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol con un rendimiento del 73 %.

RMN <sup>1</sup>H(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (s, 2H), 6,54 (d, 2H, J = 9,6Hz), 4,67 (d, 2H, J = 13,2Hz), 3,96 (t, 2H, J = 6,6H), 3,30 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,43 (c, 2H, J = 7,4Hz), 1,83 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,44 (d, 6H, J = 7,2Hz), 1,39 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 1,16 (t, 3H, J = 7,4Hz)

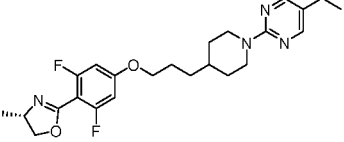
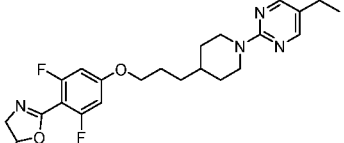
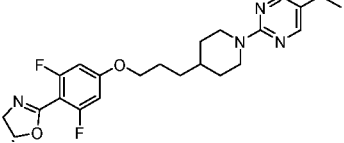
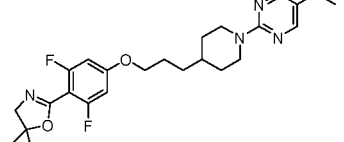
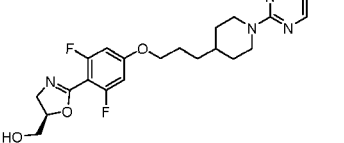
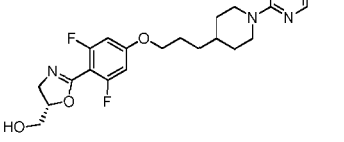
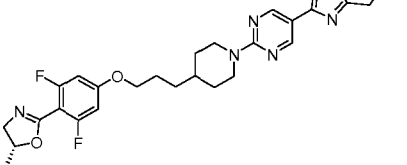
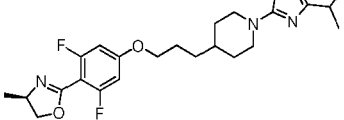
De acuerdo con los procesos de preparación de los Ejemplos anteriores, un reactivo correspondiente a cada sustituyente de cada Ejemplo se usó para preparar los compuestos de los Ejemplos 1 a 67 en la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1]

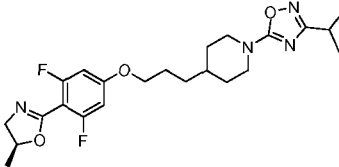
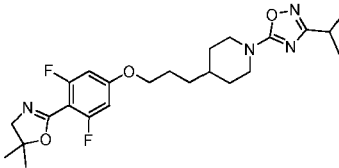
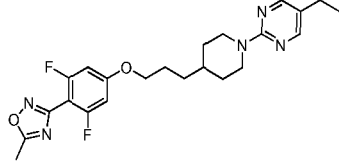
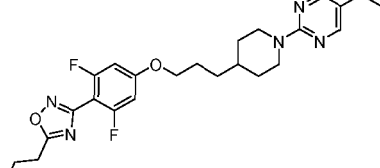
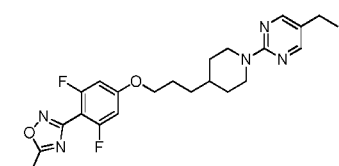
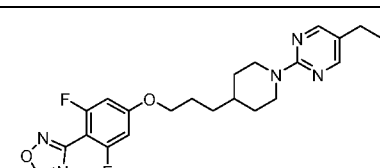
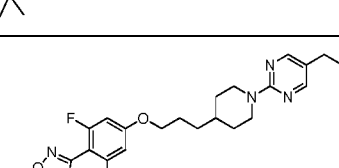
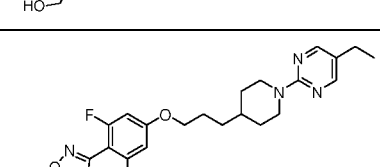
N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
1		2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidrooxazol,	431,2
2		(R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidrooxazol	445,2



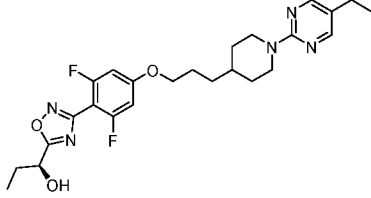
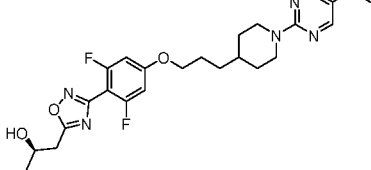
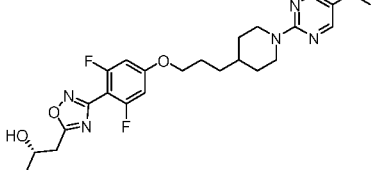
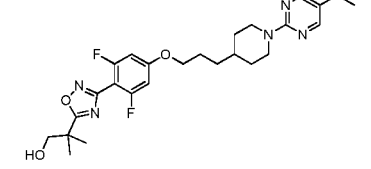
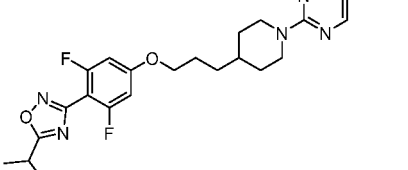
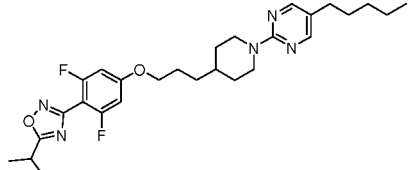
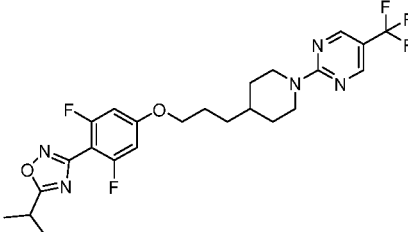
(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
3		(S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidrooxazol	445,2
4		(S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidrooxazol	445,2
5		(R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidrooxazol	445,2
6		2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidrooxazol	459,3
7		(R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidrooxazol-5-il)metanol	461,2
8		(S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidrooxazol-5-il)metanol	461,2
9		(R)-3-(2-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5-isobutil-1,2,4-oxadiazol	541,3
10		(R)-5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol	449,2

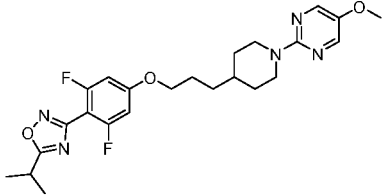
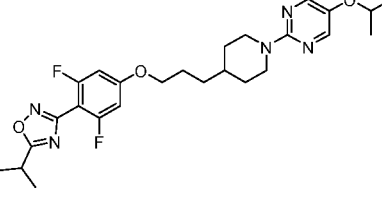
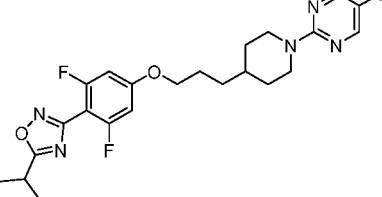
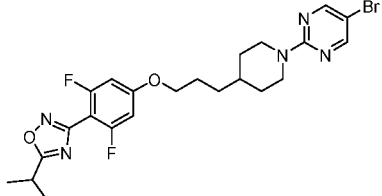
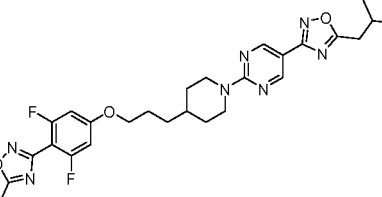
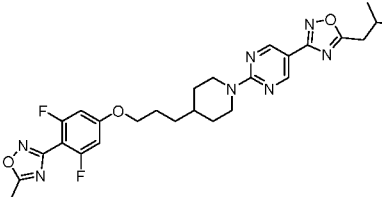
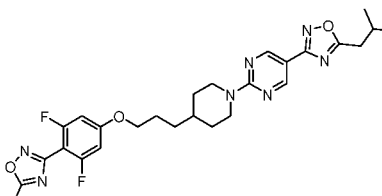
(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
11		(S)-5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol	449,2
12		5-(4-(3-(4-(5,5-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3,5-difluorofenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol	463,2
13		3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	444,2
14		3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-propil-1,2,4-oxadiazol	472,2
15		3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	472,2
16		5-(terc-butil)-3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol	486,3
17		(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol	460,2
18		2-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol	474,2

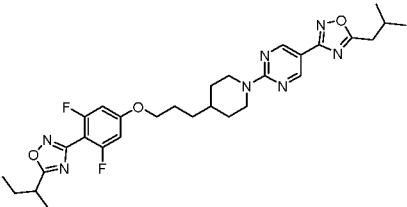
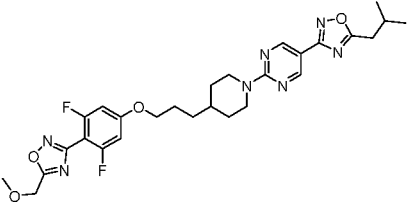
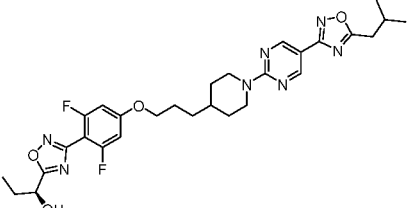
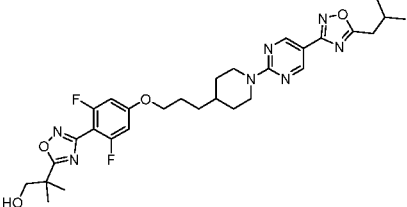
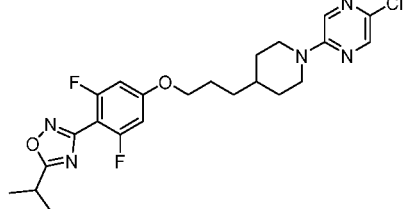
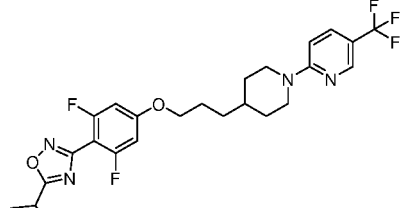
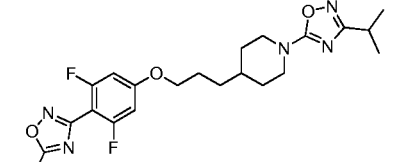
(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
19		(S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-ol	488,2
20		(R)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ol	488,2
21		(S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ol	488,2
22		2-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol	502,3
23		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-propilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	486,3
24		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-pentilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	514,3
25		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	512,2

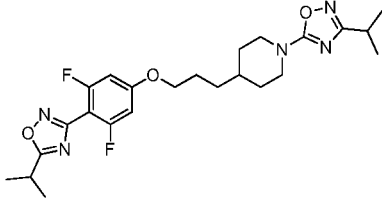
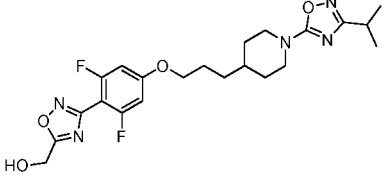
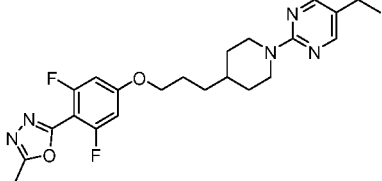
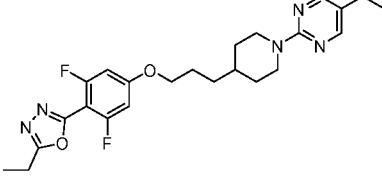
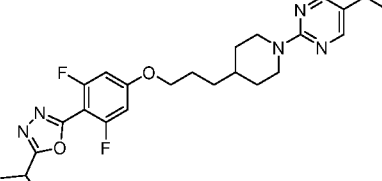
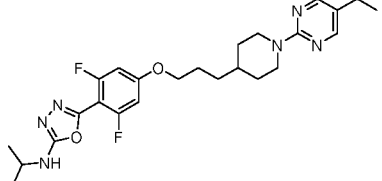
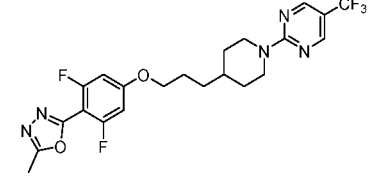
(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
26		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	474,2
27		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-isopropoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	502,3
28		3-(4-(3-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	478,2
29		3-(4-(3-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	522,1
30		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	540,3
31		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-etil-1,2,4-oxadiazol	554,3
32		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	568,3

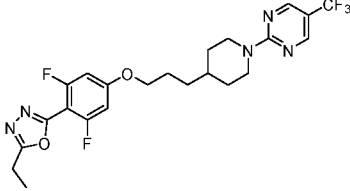
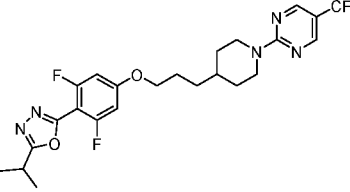
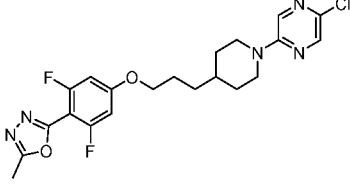
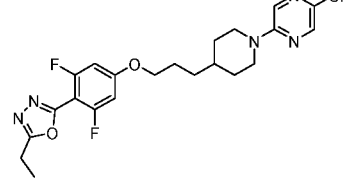
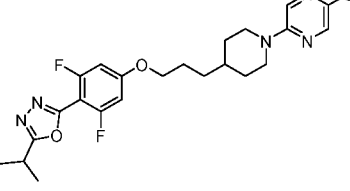
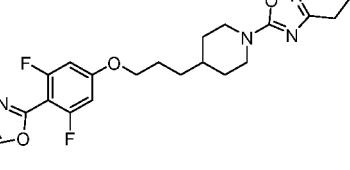
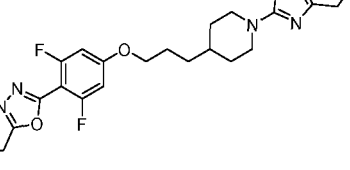
(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
33		5-(sec-butyl)-3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-2-yl) piperidin-4-yl)propoxy)fenil)-1,2,4-oxadiazol	582,3
34		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-2-yl) piperidin-4-yl)propoxy)fenil)-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol	570,3
35		(S)-1-(3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-2-yl) piperidin-4-yl)propoxy)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl) propan-1-ol	584,3
36		2-(3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidin-2-yl) piperidin-4-yl)propoxy)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-metilpropan-1-ol	598,3
37		3-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-yl) piperidin-4-yl)propoxy)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	478,2
38		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-yl) piperidin-4-yl)propoxy)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	511,2
39		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-yl) piperidin-4-yl)propoxy)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol	448,2

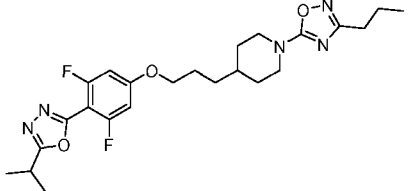
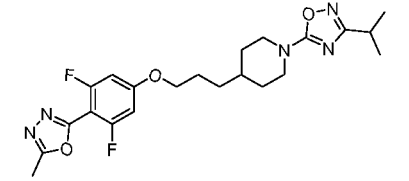
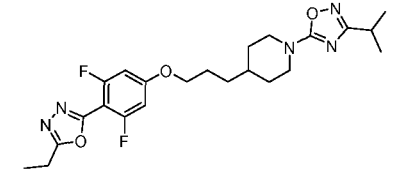
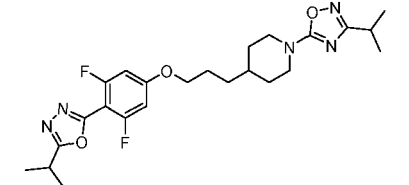
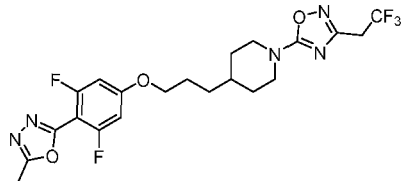
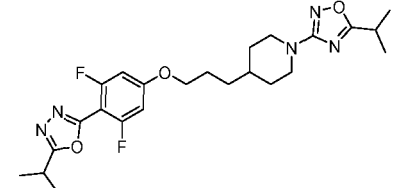
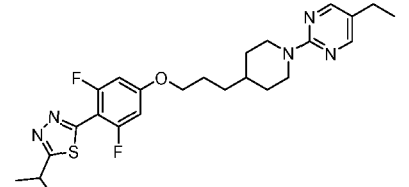
(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
40		3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	476,2
41		(3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol	464,2
42		2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	444,2
43		2-etil-5-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol	458,2
44		2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol	472,2
45		5-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-N-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-amina	488,2
46		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	484,2

(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
47		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol	498,2
48		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol	512,2
49		2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol	450,1
50		2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol	464,2
51		2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol	478,2
52		5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol	448,2
53		5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol	462,2

(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
54		5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol	476,2
55		5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol	448,2
56		5-(4-(3-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,5-difluorofenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol	462,2
57		5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol	476,2
58		5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol	488,1
59		3-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol	498,2
60		2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol	488,3



(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura química	Nombre químico	Masas [M+1] <sup>+</sup>
61		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol	502,3
62		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-pentilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol	530,3
63		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol	478,2
64		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol	582,2
65		2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol	527,2
66		4-etil-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il) piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)tiazol	473,2

## &lt;Ejemplo Experimental 1&gt; Ensayo de activación de GPR119 humano

5 El GPR119 humano se expresó temporalmente en células, cuantificando así el aumento de la cantidad de adenosín 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) después de activar GPR119 con el compuesto de la presente invención, usando el producto de Cysbio, con un método de HTRF (fluorescencia en tiempo resuelto homogénea), y esa cuantificación se usó para mencionar la eficacia en la activación de GPR119.

10 El vector de expresión de GPR119 humano (Origene) se sobreexpresó en células epiteliales renales de hámster (HEK293) (ATCC), y las células se estabilizaron y las células se estabilizaron durante 48 horas. Con una solución de glucosa 11,1 mM, albúmina de suero bovino al 0,1 %, e IBMX 0,5 mM (3-isobutil-1-metilxantina) que es un inhibidor de fosfodiesterasa que se añade a un tampón KRBH (Krebs-Ringer Bicarbonato HEPES; Hou ZQ. *et al.*, Mol Cell

Endocrinol, 2008(291):71-78), las células se pre-trataron durante 10 minutos. Entonces, las células se trataron con la misma solución que contenía un fármaco durante 60 minutos, entonces el sobrenadante se retiró, y el aumento de cAMP en células se cuantificó usando un kit cAMP HiRange de Cysbio.

5 Con respecto al ensayo de la eficacia máxima de los compuestos, se realizó evaluación de la concentración múltiple para los compuestos de la presente invención, evaluando así el nivel de activación relativo (%) para el efecto máximo de la oleoiletanolamida (OEA), un ligando endógeno de GPR119.

10 Los resultados se muestran en la Tabla 2, y por ellos se puede observar que los 67 compuesto de los Ejemplos representan actividades excelentes con actividades máximas al menos equivalentes para OEA de 1 nM a 10 nM.

[Tabla 2] Resultado de identificación para capacidad de activación de GPR119 humano

Ejemplo	capacidad de activación de hGPR119 (ensayo cAMP)	
	% de respuesta relativa frente a OEA	
	1 nM	10 nM
1	50,7	115,8
2	34,8	113,3
3	192,0	47,8
4	79,6	166,8
5	44,6	150,5
6	33,5	102,2
7	51,3	170,1
8	143,8	393,1
9	97,1	240,8
10	192,5	266,0
11	184,0	265,8
12	116,3	232,5
13	49,4	126,0
14	96,0	130,9
15	87,7	183,8
16	108,5	321,0
17	116,2	216,2
18	303,0	436,3
19	46,5	312,9
20	235,0	413,1
21	159,7	335,7
22	54,9	177,8
23	78,3	141,3
24	132,3	309,1
25	158,9	274,0
26	67,8	164,6
27	9,4	122,8
28	23,8	114,8
29	75,3	172,8
30	102,9	171,6
31	59,4	115,8
32	200,6	288,1
33	66,8	108,5
34	82,1	133,6
35	52,5	118,2
36	66,4	174,1
37	52,1	306,9
38	102,5	119,5
39	120,5	200,6
40	63,7	206,2
41	74,4	203,4
42	127,1	150,2
43	260,1	538,0
44	492,7	830,3
45	155,9	329,7
46	208,8	238,6

(continuación)

Ejemplo	capacidad de activación de hGPR119 (ensayo cAMP)	
	% de respuesta relativa frente a OEA	
	1 nM	10 nM
47	66,0	218,5
48	162,8	441,0
49	83,4	120,7
50	120,2	308,2
51	90,7	179,8
52	191,1	294,8
53	94,3	154,4
54	75,1	240,6
55	168,2	266,5
56	264,8	372,8
57	255,3	394,9
58	698,9	1066,2
59	140,3	329,1
60	285,3	516,1
61	98,1	185,5
62	88,8	169,3
63	113,7	228,0
64	77,0	178,7
65	78,1	189,3
66	95,6	119,6

<Ejemplo Experimental 2> Evaluación del efecto de mejora de tolerancia a glucosa en ratón

5 Como un indicador del efecto antidiabético, el efecto de mejora de tolerancia a glucosa de los compuestos anteriores se evaluó en ratón de laboratorio macho de 7 semanas (ratón C57BL/6), como el efecto de mejora de la capacidad de control glicémico postprandial.

10 El ratón de laboratorio se tuvo en ayunas desde el día antes del experimento durante 16-17 horas. El compuesto de la presente invención se administró oralmente 30 minutos antes de administrar glucosa, y después de 30 minutos, una solución de glucosa (2 g/kg/10 ml) se administró oralmente. Un fármaco se preparó suspendiendo en una solución de Gelucire al 10 %. En los momentos inmediatamente antes de administrar el fármaco, inmediatamente antes de administrar la solución de glucosa, 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, y 120 minutos después de administrar glucosa, los niveles de glucosa en sangre completa se midieron de la vena de la cola usando un medidor de glucosa en sangre (AccuChek Active, Roche Diagnostics), y se calculó el área bajo la curva de una curva de glucosa en sangre temporal. A partir del área bajo la curva de glucosa en sangre calculada, el área bajo la curva de glucosa en sangre de un grupo de control negativo al que no se administró solución de glucosa se restó, y la actividad inhibitoria frente al aumento de glucosa en sangre de un grupo de controlar que solo se le administró solución de Gelucire al 10 % y solución de glucosa se calculó como porcentaje, evaluando así la eficacia de la mejora de tolerancia a glucosa de un fármaco.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 3, en donde el efecto de mejora de tolerancia glucosa representado a una dosis de 10 mg/kg se representó clasificando en tres grupos, menor que 30 %, mayor que 30 % menor que 40 %, y un mayor que 40 %. Un efecto de mejora de tolerancia a la glucosa significativo se identificó en 22 compuestos en donde se realizó el experimento, y entre esos compuestos, 16 compuestos representaron una actividad *in vivo* excelente de dosis inhibitoria del 30 % de 10 mg/kg o menos. En la siguiente Tabla 3, A representa una actividad inhibitoria mayor que 40 %, B representa una actividad inhibitoria mayor que 30 % menor que 40 % y C representa una actividad inhibitoria menor que 30 %.

30 [Tabla 3] Resultados de identificación de eficacia de mejora de tolerancia a glucosa en ratón

Ejemplo	Mejora de tolerancia a glucosa (% Inhibición a 10 mg/kg)
4	C
5	A
7	C
11	C
12	A
13	B
15	A
19	B

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Mejora de tolerancia a glucosa (% Inhibición a 10 mg/kg)</b>
22	B
23	A
24	C
25	C
28	C
38	C
40	B
42	A
43	A
46	A
47	A
51	A
55	B
57	B

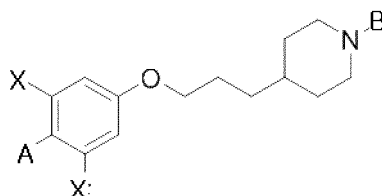
5 Como se muestra en las Tablas 2 y 3 anteriores, se confirmó que los nuevos compuestos sintetizados en los Ejemplos 1 a 67, los isómeros de los mismos, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen actividades agonistas para GPR119. Además, el efecto de mejora de tolerancia a glucosa excelente se confirman muchos compuestos de los Ejemplos en donde se realizó el experimento. Por consiguiente, se espera que los compuestos anteriores de los Ejemplos tengan un efecto de tratamiento o efecto de prevención elevado en enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, un trastorno hemostático, dislipidemia y similares.

10 La presente invención se ha descrito con detalle en partes específicas, y es evidente que tal técnica específica solo es una realización ejemplar preferente para una persona experta en la materia, sin limitar el alcance de la presente invención. Por tanto, el alcance sustancial de la presente invención se definirá en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado con la siguiente Fórmula Química 1, un isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula Química 1]



en donde

A es oxadiazol, dihidrooxazol, tiazol o tiadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada y alcohol C1-C6, el alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada o grupo alcohol C1-C6 estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi C1-C6;

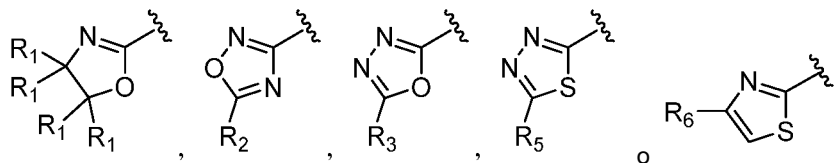
B es piridina, pirimidina, pirazina u oxadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 y grupos oxadiazol, el alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 o grupo oxadiazol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o grupo alcoxi C1-C6; y

X es independientemente F, Cl, Br o I.

2. El compuesto de la reivindicación 1, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en la Fórmula Química 1, A es dihidrooxazol, tiazol o tiadiazol; y B es pirimidina, piridina u oxadiazol.

3. El compuesto de la reivindicación 1, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en A es oxadiazol; y B es piridina, pirimidina, pirazina u oxadiazol.

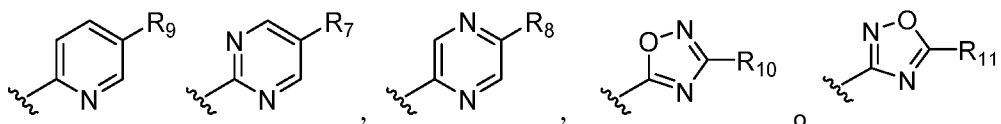
4. El compuesto de la reivindicación 1, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es



y

R<sub>1</sub> a R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada y alcohol C1-C6, el grupo alquilo o alcohol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi C1-C6.

5. El compuesto de la reivindicación 1, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B es



y

R<sub>7</sub> a R<sub>11</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 y grupos oxadiazol, el alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 o grupo oxadiazol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o grupo alcoxi C1-C6.

6. El compuesto de la reivindicación 1, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es flúor; o el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es oxadiazol sustituido con alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada; B es pirimidina sustituida con alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada; y X es F.

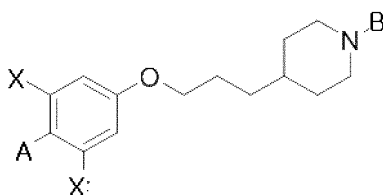
8. El compuesto de la reivindicación 1, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde este se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidrooxazol,  
 (R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidrooxazol,  
 (S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidrooxazol,  
 (S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidrooxazol,  
 (R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-4,5-dihidrooxazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidrooxazol,  
 (R)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidrooxazol-5-il)metanol,  
 (S)-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidrooxazol-5-il)metanol,  
 (R)-3-(2-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-5-isobutil-1,2,4-oxadiazol,  
 (R)-5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(4-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 (S)-5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-4,5-dihidrooxazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(4-(5,5-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-3,5-difluorofenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-propil-1,2,4-oxadiazol,3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(*tert*-butil)-3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol,  
 (3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol,  
 2-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etan-1-ol,  
 (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-ol,  
 (R)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ol,  
 (S)-1-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-ol,  
 2-(3-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-pentilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-isopropoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-etil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(*sec*-butil)-3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol,  
 (S)-1-(3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-1-ol,  
 2-(3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(5-isobutil-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-2-metilpropan-1-ol,  
 3-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 (3-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanol,  
 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-etil-5-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-N-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-amina,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol,

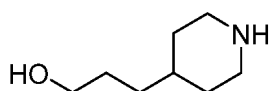
- 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-propil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,5-difluorofenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 5-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,4-oxadiazol,  
 3-(4-(3-(3,5-difluoro-4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi)propil)piperidin-1-il)-5-isopropil-1,2,4-oxadiazol,  
 2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-pentilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-fluoropirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol,  
 2-(2,6-difluoro-4-(3-(1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)fenil)-5-isopropil-1,3,4-tiadiazol y  
 4-etil-2-(4-(3-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)propoxi)-2,6-difluorofenil)tiazol.

9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el isómero óptico, un diastereómero o un racemato del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como componente eficaz.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, para uso en tratamiento o prevención de una enfermedad metabólica.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la enfermedad metabólica se selecciona entre el grupo que consiste en diabetes, obesidad, hipertensión, una enfermedad cardiovascular, un trastorno hemostático y dislipidemia.
12. Un método para preparar un compuesto representado con la siguiente Fórmula Química 1, que comprende:  
 introducir un grupo B en un grupo nitrógeno de piperidina de un compuesto de la siguiente Fórmula Química 2 para preparar un compuesto de la siguiente Fórmula Química 4; y  
 introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 12 en un grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 4:

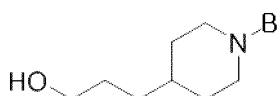
[Fórmula Química 1]



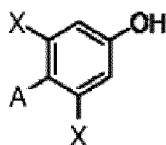
[Fórmula Química 2]



[Fórmula Química 4]



[Fórmula Química 12]



en donde

5 A es oxadiazol, dihidrooxazol, tiazol o tiadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada y alcohol C1-C6, el grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada o alcohol C1-C6 estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno o un grupo alcoxi C1-C6;

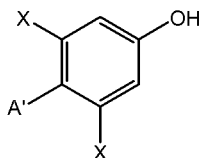
10 B es piridina, pirimidina, pirazina u oxadiazol, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi C1-C6 y oxadiazol, el alquilo C1-C6 de cadena lineal o de cadena ramificada, alcohol C1-C6, alcoxi o grupo oxadiazol estando opcionalmente sustituido con hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6 o grupo alcoxi C1-C6; y

15 X es independientemente F, Cl, Br o I.

13. El método de la reivindicación 12, en donde la introducción de un compuesto de Fórmula Química 12 en un grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 4 comprende:

20 hacer reaccionar el compuesto de Fórmula Química 4 y un compuesto de la siguiente Fórmula Química 12a; y convertir A' en A:

[Fórmula Química 12a]



25

en donde

A' es un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo éster, un grupo cetona o halógeno.

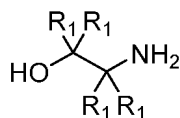
30 14. El método de la reivindicación 13, en donde la reacción del compuesto de Fórmula Química 4 y un compuesto de Fórmula Química 12a comprende:

35 introducir un grupo metano sulfonilo en el grupo hidroxilo del compuesto de Fórmula Química 4; y hacer reaccionar el compuesto de Fórmula Química 4 que tiene el grupo metano sulfonilo introducido en el mismo con el compuesto de Fórmula Química 12a.

15. El método de la reivindicación 13, en donde la conversión de A' en A comprende:

40 cuando A' es un grupo carboxilo o un grupo éster, oxidar A' a ácido carboxílico; hacer reaccionar el ácido carboxílico y aminoetanol de la siguiente Fórmula Química 13 para introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 14 en A' de Fórmula Química 12a:

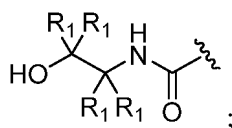
[Fórmula Química 13]



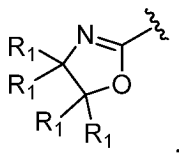
45



[Fórmula Química 14]



5 y ciclar un compuesto preparado en una etapa previa para formar un compuesto en donde A es

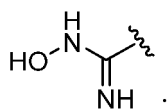


10 en donde R<sub>1</sub> es independientemente hidrógeno, o C1 a C6 sustituido con hidroxilo o sin sustituir.

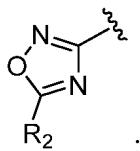
16. El método de la reivindicación 13, en donde la conversión de A' en A comprende:

15 cuando A' es un grupo ciano, hacer reaccionar A con hidroxilamina para introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 15 en A' de Fórmula Química 12a:

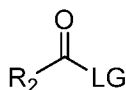
[Fórmula Química 15]



20 y hacer reaccionar un compuesto preparado en una etapa previa y un compuesto de la siguiente Fórmula Química 16 para formar un compuesto en donde A es



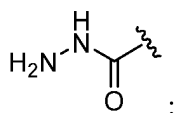
25 [Fórmula Química 16]



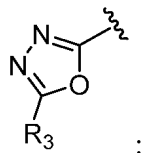
30 en donde R<sub>2</sub> es alquilo C1 a C6 opcionalmente sustituido con hidrógeno o C1 to C4 alcoxi, o C1 to C6 alcohol; y LG es un grupo saliente.

35 17. El método de la reivindicación 13, en donde la conversión de A' en A comprende: cuando A' es un grupo carboxilo o un grupo éster, oxidar A' para preparar ácido carboxílico; hacer reaccionar el ácido carboxílico e hidrazina para introducir un compuesto de la siguiente Fórmula Química 17 en A' de Fórmula Química 12a:

[Fórmula Química 17]

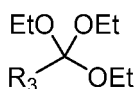


40 hacer reaccionar un compuesto preparado en una etapa previa con un compuesto de la siguiente Fórmula Química 18 o 19 para formar un compuesto en donde A es

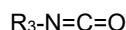


[Fórmula Química 18]

5



[Fórmula Química 19]



10

en donde  
R<sub>3</sub> es alquilo C1 a C6, o alquilamina C1 a C4.

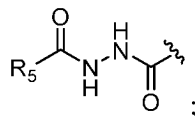
18. El método de la reivindicación 13, en donde la conversión de A' en A comprende:

15

oxidar A' para preparar ácido carboxílico, si A' es un grupo carboxilo o un grupo éster;  
hacer reaccionar el ácido carboxílico con hidrazina o hidrazida para introducir un compuesto de la siguiente  
Fórmula Química 20 en A' de Fórmula Química 12a:

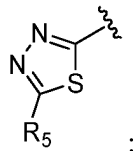
[Fórmula Química 20]

20



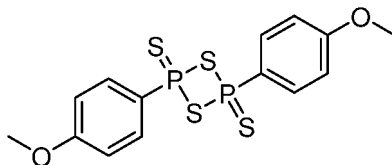
hacer reaccionar un compuesto preparado en una etapa previa con un compuesto de la siguiente Fórmula Química  
21 para formar un compuesto en donde A es

25



[Fórmula Química 21]

30



en donde  
R<sub>5</sub> es alquilo C1 a C6.

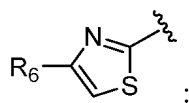
35

19. El método de la reivindicación 13, en donde la conversión de A' en A comprende: cuando A' es un grupo carboxilo  
o un grupo éster,

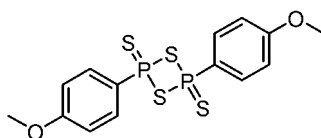
40

- (a) oxidar A' para preparar ácido carboxílico;
- (b) hacer reaccionar el ácido carboxílico preparado en la etapa (a) con cloruro de tionilo para introducir una  
estructura de Fórmula Química 22 en A' de Fórmula Química 12a;
- (c) convertir la estructura de Fórmula Química 22 en el compuesto preparado en la etapa (b) en una estructura de  
amida de Fórmula Química 23;
- (d) hacer reaccionar el compuesto preparado en la etapa (c) con un compuesto de Fórmula Química 21 para  
preparar el compuesto que tiene una estructura de tioamida de Fórmula Química 24; y

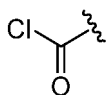
(e) hacer reaccionar el compuesto preparado en la etapa (d) con un compuesto de Fórmula Química 25 para formar un compuesto en donde A es



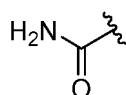
[Fórmula Química 21]



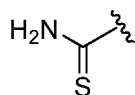
[Fórmula Química 22]



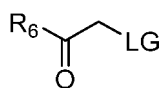
[Fórmula Química 23]



[Fórmula Química 24]



[Fórmula Química 25]



en donde  
R<sub>6</sub> es alquilo C1 a C6.