



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 729**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05821785 .2**
96 Fecha de presentación : **30.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1838698**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Derivados de pirimidina como agonistas de GPCR.**

30 Prioridad: **31.12.2004 GB 0428514**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2011

73 Titular/es: **PROSIDION Ltd.**
Windrush Court
Watlington Road, Oxford Oxon OX4 6LT, GB

72 Inventor/es: **Thomas, Gerard Hugh;**
Fyfe, Matthew Colin Thor y
Bradley, Stuart Edward

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Derivados de pirimidina como agonistas de GPCR.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a agonistas del receptor acoplado a proteínas G (GPCR). En particular, la presente invención se refiere a agonistas de GPR116 que son útiles para el tratamiento de obesidad, por ejemplo como reguladores de la saciedad, para el tratamiento de diabetes.

10 La obesidad se caracteriza por una masa excesiva de tejido adiposo con relación al tamaño corporal. Clínicamente, la masa de grasa corporal se estima mediante el índice de masa corporal (IMB; peso (kg)/altura (m)²), o circunferencia de la cintura. Se considera que los individuos son obesos cuando el IMB es mayor que 30, y hay consecuencias médicas establecidas por el hecho de tener sobrepeso. Desde hace tiempo un punto de vista médico aceptado ha sido que un aumento del peso corporal, especialmente como resultado de grasa corporal abdominal, está asociado con un aumento del riesgo de diabetes, hipertensión, cardiopatía, y otras numerosas complicaciones de salud, tales como artritis, apoplejía, enfermedad vesicular, problemas musculares y respiratorios, lumbalgia, e incluso ciertos cánceres.

20 Los enfoques farmacológicos para el tratamiento de la obesidad han estado relacionados principalmente con la reducción de la masa de grasa alterando el balance entre la ingesta y el gasto de energía. Muchos estudios han establecido claramente la relación entre adiposidad y la circuitería cerebral implicada en la regulación de la homeostasia energética. Signos directos e indirectos sugieren que las rutas serotoninérgicas, dopaminérgicas, adrenérgicas, colinérgicas, endocannabinoides, opioideas, e histaminérgicas, además de muchas rutas neuropeptídicas (por ejemplo, neuropéptido Y y melanocortinas), están implicadas en el control central de la ingesta y gasto de energía. Los centros hipotalámicos también son capaces de percibir hormonas periféricas implicadas en el mantenimiento del peso corporal y grado de adiposidad, tales como insulina y leptina, y péptidos derivados del tejido graso.

30 Los fármacos dirigidos a la patofisiología asociada con diabetes Tipo I dependiente de insulina y diabetes Tipo II no dependiente de insulina tienen muchos efectos secundarios potenciales y no se dirigen adecuadamente a la dislipidemia e hiperglucemia en una proporción elevada de pacientes. El tratamiento está centrado a menudo en las necesidades individuales del paciente usando dieta, ejercicio, agentes hipoglucémicos e insulina, pero existe una necesidad continua de nuevos agentes antidiabéticos, particularmente aquellos que pueden ser tolerados mejor con menores efectos adversos.

40 De forma similar, el síndrome metabólico (síndrome X) que se caracteriza por hipertensión y sus patologías asociadas, incluyendo aterosclerosis, lipidez, hiperlipidez e hipercolesterolemia, se ha asociado con una sensibilidad reducida a la insulina, lo que puede conducir a niveles anormales de glucemia cuando se somete a una prueba de tolerancia a la glucosa. La isquemia miocárdica y la enfermedad microvascular es una morbilidad establecida asociada con síndrome metabólico no tratado o malamente controlado.

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

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

50 En seres humanos, GPR116 se expresa en el páncreas, intestino delgado, colon y tejido adiposo. El perfil de expresión del receptor GPR116 humano indica su utilidad potencial como una diana para el tratamiento de obesidad y diabetes.

55 La Solicitud de Patente Internacional WO 2005/061489 (publicada después de la fecha de prioridad de la presente Solicitud) describe derivados heterocíclicos como agonistas del receptor GPR116.

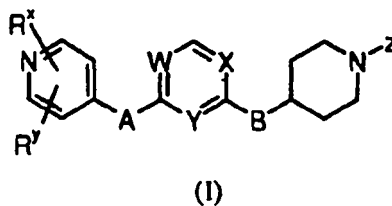
La Solicitud de Patente Internacional WO 03/068236 4-(3-piridin-4-ilbencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(3-piridin-4-ilbencil)piperidina como intermedios para la síntesis de moduladores del receptor 5HT-1, no sugiriéndose utilidad farmacéutica para estos compuestos.

60 La presente invención se refiere a agonistas de GPR116 que son útiles para el tratamiento de obesidad, por ejemplo como reguladores de la saciedad, y para el tratamiento de diabetes.

65

Sumario de la invención

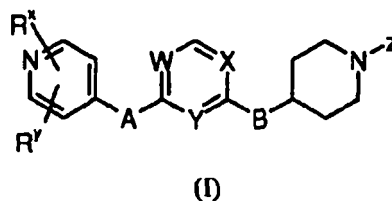
Los compuestos de fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son agonistas de GPR116, y son útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de la obesidad, y para el tratamiento de diabetes.

Descripción detallada de la invención

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



en la que uno o dos de W, X e Y son N y los otros son CH;

A es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $(\text{CH}_2)_n$;

B es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $(\text{CH}_2)_n$, en el que uno de los grupos CH_2 se puede sustituir por O, NR_5 , $\text{S}(\text{O})_m$ o $\text{C}(\text{O})$;

n es independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos n no sean 0;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, OR^6 , CN, NO_2 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$, $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^{10}\text{OCOR}^6$, $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros y un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

Z es $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ o un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros;

R^3 es alquilo C_{3-8} , alquenilo C_{3-8} o alquinilo C_{3-8} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de fluoro o de cloro, y puede contener un grupo CH_2 que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , alquil C_{1-4} -arilo, alquil C_{1-4} -heterociclilo o alquil C_{1-4} -heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^6 , CN, CO_2 -alquilo C_{1-4} , $\text{N}(\text{R}^6)_2$ y NO_2 ;

R^4 es alquilo C_{2-8} , alquenilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-8} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de fluoro o de cloro, y puede contener un grupo CH_2 que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , alquil C_{1-4} -arilo, alquil C_{1-4} -heterociclilo o alquil C_{1-4} -heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^6 , CN, CO_2 -alquilo C_{1-4} , $\text{N}(\text{R}^6)_2$ y NO_2 ;

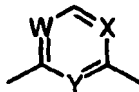
R^5 es alquilo C_{1-4} ;

R^6 son independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterociclilo o heteroarilo, en el que los grupos cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^9 , CN, SO_2CH_3 , $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ y NO_2 ; o un grupo $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ puede formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O y NR^{10} ;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o fluoroalquilo C₁₋₂; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Ejemplos del grupo:



incluyen piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

En A, n es preferiblemente 0, 1 ó 2, más preferiblemente 0.

En B, n es preferiblemente 2 ó 3, más preferiblemente 2.

Cuando se sustituye uno de los grupos CH₂ en B, se sustituye preferiblemente por O, NR⁵, S(O)_m o C(O); más preferiblemente por O o NR⁵.

R¹ es preferiblemente 4-piridilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, OR⁶, CN, NO₂, S(O)_mR⁶, CON(R⁶)₂, N(R⁶)₂, NR¹⁰COR⁶, NR¹⁰SO₂R⁶, SO₂N(R⁶), un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros; más preferiblemente, 4-piridilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o CN; aún más preferiblemente, 4-piridilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₄ o CN; y especialmente, 4-piridilo opcionalmente sustituido con CN.

Z es preferiblemente C(O)OR⁴.

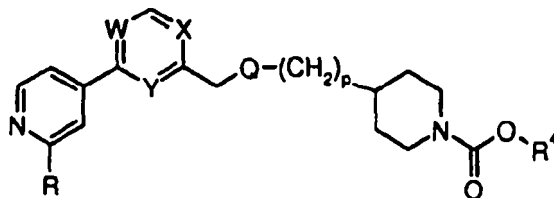
R³ es preferiblemente alquilo C₃₋₈ que puede contener un grupo CH₂ que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C₃₋₇, más preferiblemente R³ es alquilo C₃₋₈.

R⁴ es preferiblemente alquilo C₂₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o de cloro, y puede tener un grupo CH₂ que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇ o alquil C₁₋₄-arilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, OR⁶ y CO₂-alquilo C₁₋₄.

Más preferiblemente, R⁴ es alquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o de cloro, por ejemplo 3 átomos de flúor o de cloro, y que puede contener un grupo CH₂ que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C₃₋₇.

R⁶ es preferiblemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, más preferiblemente alquilo C₁₋₄.

Un grupo adicional preferido de compuestos de la invención son los compuestos de fórmula (Ia), y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(Ia)

en la que uno o dos de W, X e Y son N y los otros son CH;

Q es O, NR⁵ o CH₂;

R es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, OR⁶, CN, NO₂, S(O)_mR⁶, CON(R⁶)₂, N(R⁶)₂, NR¹⁰COR⁶, NR¹⁰SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

ES 2 350 729 T3

R^4 es alquilo C_{2-8} , alqueno C_{2-8} o alquino C_{2-8} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de flúor o de cloro, y contiene un grupo CH_2 que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , alquil C_{1-4} -arilo, alquil C_{1-4} -heterociclilo o alquil C_{1-4} -heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo

5 C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^6 , CN, CO_2 -alquilo C_{1-4} , $N(R^6)_2$ y NO_2 ;

R^5 es alquilo C_{1-4} ;

10 R^6 son independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterociclilo o heteroarilo, en el que el grupo cíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^9 , CN, SO_2CH_3 , $N(R^{10})_2$ y NO_2 ; o un grupo $N(R^{10})_2$ puede formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O y NR^{10} ;

15 R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-2} o fluoroalquilo C_{1-2} ;

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

p es 0 ó 1.

20 En los compuestos de fórmula (Ia), R es preferiblemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o CN.

Aunque los grupos preferidos para cada variable se han listado generalmente antes de forma separada para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias o cada variable en la fórmula (I) se selecciona de los grupos listados preferidos, más preferidos o particularmente listados para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de grupos listados preferidos, más preferidos y particularmente listados. Las preferencias listadas anteriormente también se aplican, cuando sea aplicable, a los compuestos de fórmula (Ia).

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

Como se usa aquí, salvo que se establezca lo contrario, “alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “al-”, tales como, por ejemplo, alqueno, alquino, y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. “Alqueno”, “alquino” y otros términos similares incluyen cadenas de carbono que tienen al menos un enlace carbono-carbono insaturado.

40 El término “fluoroalquilo” incluye los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de flúor, por ejemplo CH_2F , CHF_2 y CF_3 .

El término “cicloalquilo” significa carbociclos que no contienen heteroátomos, e incluye carbociclos monocíclicos y bicíclicos, saturados y parcialmente saturados. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo parcialmente saturados incluyen ciclohexeno e indano. Los grupos cicloalquilo pueden tener típicamente 3 a 10 átomos de carbono anulares en total (por ejemplo, 3 a 6, u 8 a 10).

El término “halo” incluye átomos de flúor, cloro, bromo, y yodo.

50 El término “arilo” incluye fenilo y naftilo, en particular fenilo.

Excepto que se indique de otro modo, el término “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” incluye los anillos saturados monocíclicos y bicíclicos de 4 a 10 miembros, por ejemplo anillos saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros, que contienen hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, oxepano, oxocano, tietano, tetrahydrotiofeno, tetrahydrotiopirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, y similares. Otros ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen las formas oxidadas de los anillos que contienen azufre. De este modo, también se considera que el 1-óxido de tetrahydrotiofeno, el 1,1-dióxido de tetrahydrotiofeno, 1-óxido de tetrahydrotiopirano, y el 1,1-dióxido de tetrahydrotiopirano son anillos heterocíclicos.

60 Excepto que se establezca de otro modo, el término “heteroarilo” incluye anillos heteroarílicos mono- y bicíclicos de 5 a 10 miembros, por ejemplo monocíclicos de 5 ó 6 miembros, que contienen hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de tales anillos heteroarílicos son furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. Los grupos heteroarílicos bicíclicos incluyen grupos heteroaromáticos bicíclicos en los que un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros está condensado con un fenilo u otro grupo heteroaromático. Los ejemplos de tales anillos heteroaromáticos bicíclicos son benzofurano, benzotiofeno, indol, benzoxazol, benzotiazol, indazol, bencimidazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y purina.

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

Cuando exista un tautómero del compuesto de fórmula (I), la presente invención incluye cualquiera de los tautómeros posibles y sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas, excepto cuando se dibuje o se establezca específicamente otra cosa.

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

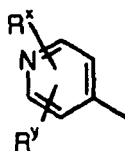
La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, cúpricas, cuprosas, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, de potasio, sodio, zinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas, tales como aminas sustituidas de origen natural y sintéticas. Otras bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen arginina, betaína, caféina, colina, *N*, *N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Estos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares.

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

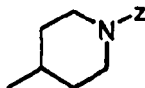
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se describe más abajo, en el que A y B son como se definen anteriormente;

R^1 es:



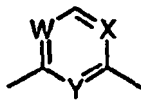
en la que R^x y R^y son como se definen anteriormente;

R^2 es:



en la que Z es como se define anteriormente;

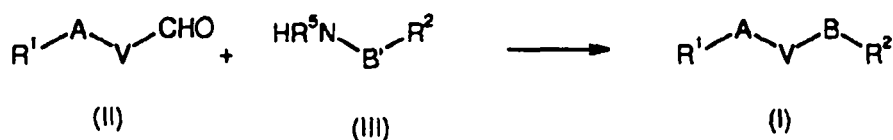
y V es:



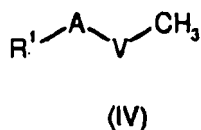
en la que W, X e Y son como se definen anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) en los que B representa $-\text{CH}_2 \text{NR}_5\text{-B}'$ - se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1 mediante reacción de un compuesto de fórmula (II) con una amina de fórmula (III) en condiciones de aminación reductora conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo usando diclorometano como disolvente y triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor.

Esquema 1



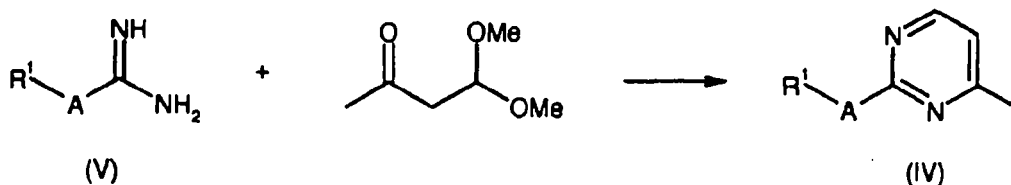
Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante oxidación de un compuesto de fórmula (IV) usando, por ejemplo, dióxido de selenio en un disolvente adecuado, tal como dioxano, a temperatura elevada:



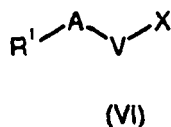
Las aminas de fórmula (III) están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (IV) en los que V es pirimidina se pueden preparar como se muestra en el Esquema 2 mediante reacción de un compuesto de fórmula (V) con, por ejemplo, dimetilacetato de acetilacetaldehído y una base tal como DBU en un disolvente tal como DMF a temperatura elevada:

Esquema 2

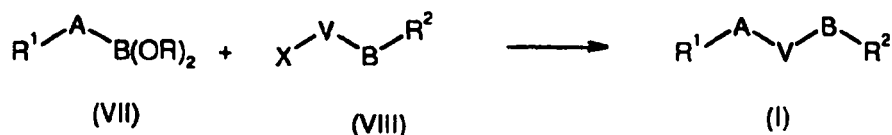


Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de fórmula (VI) en el que X representa halo, por ejemplo bromo, con una amina de fórmula (III) en un disolvente tal como DMF en presencia de una base, por ejemplo DIPEA:



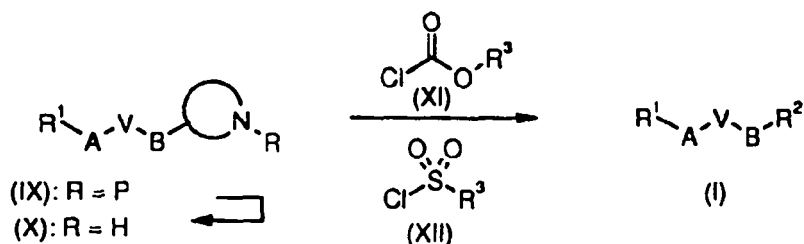
Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3 mediante reacción de un éster de ácido borónico de fórmula (VII) y un compuesto de fórmula (VIII) en el que X es halo, por ejemplo bromo, usando un catalizador apropiado tal como (tetraquis)trifenilfosfinapaladio en un disolvente adecuado tal como tolueno en presencia de una base, por ejemplo carbonato de sodio:

Esquema 3



Los compuestos de fórmula (I) en los que R² contiene un grupo carbamato o un grupo sulfonamida se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 4. Los compuestos de fórmula (IX), en los que P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo terc-butoxicarbonilo (Boc), se pueden sintetizar como se esquematiza más arriba. El grupo protector se elimina en primer lugar en condiciones adecuadas para dar compuestos de fórmula (X). En el caso del grupo Boc, esto se puede lograr mediante tratamiento de compuestos de fórmula (IX) con un ácido adecuado, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente apropiado, tal como CH₂Cl₂. El tratamiento de compuestos de fórmula (X) con cloroformatos de fórmula (XI), que están generalmente disponibles comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente, en un disolvente adecuado, tal como CH₂Cl₂, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, da compuestos de fórmula (I). De forma similar, los compuestos de fórmula (X) se pueden hacer reaccionar con cloruros de sulfonilo de fórmula (XII), que generalmente están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar fácilmente, en un disolvente adecuado, tal como CH₂Cl₂, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, para dar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) en los que R² contiene un resto de urea se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X) con un isocianato de fórmula O=C=N-R⁴. Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) en los que R² está sustituido con un grupo heteroarílico se pueden preparar haciendo reaccionar la amina (X) con el cloruro o bromuro de heteroarilo apropiado con catálisis de Pd (0) en presencia de un ligando y base adecuados (Urgaonkar, S.; Hu, J.-H.; Verkade, J. G. J. Org. Chem. 2003, 68, 8416-8423).

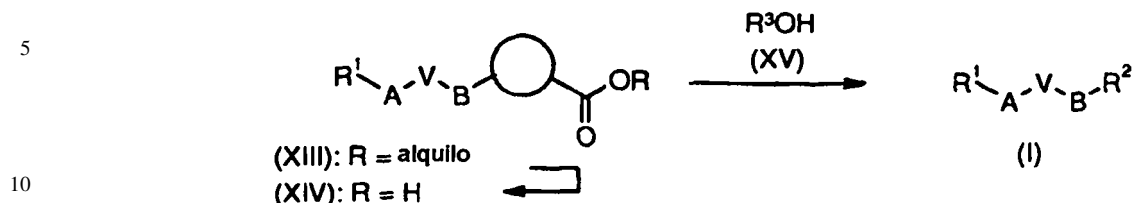
Esquema 4



Los compuestos de fórmula (I) en los que R² contiene un grupo amida se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula (X) y un ácido adecuado (R³COOH), o un derivado activado del mismo, en una reacción de formación de enlace de amida.

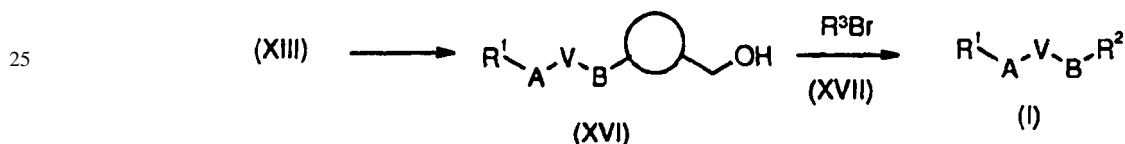
Los compuestos de fórmula (I) en los que R² contiene un resto éster se pueden sintetizar como se ilustra en el Esquema 5. Los compuestos de fórmula (XIII) en los que R es un grupo alquilo, por ejemplo un grupo metilo, se pueden sintetizar usando procedimientos descritos anteriormente. El grupo alquilo se elimina en primer lugar en condiciones apropiadas para producir compuestos de fórmula (XIV). Por ejemplo, cuando R = Me, los compuestos de fórmula (XIII) se pueden generar en presencia de una base adecuada, por ejemplo LiOH, en un disolvente adecuado, tal como agua-metanol. Los ácidos de fórmula (XIV) se condensan entonces con alcoholes de fórmula (XV), que están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar usando técnicas conocidas. La condensación se puede lograr, por ejemplo, calentando compuestos de fórmula (XIV) con alcoholes de fórmula (XV) en presencia de cloruro de tionilo, dando lugar a compuestos de fórmula (I).

Esquema 5



15 Los compuestos de fórmula (I) en los que R³ contiene un grupo éter también se pueden sintetizar a partir de compuestos de fórmula (XIII) como se ilustra en el Esquema 6. Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden convertir en el alcohol correspondiente (XVI) mediante la acción de un agente reductor adecuado, por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente adecuado, tal como CH₂Cl₂, y después se pueden tratar en primer lugar con una base adecuada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente adecuado, tal como THF, seguido de un agente alquilante apropiado, tal como un haluro de alquilo de fórmula (XVII) para dar compuestos de fórmula (I).

Esquema 6



30 Los compuestos de la fórmula (I) en los que R¹ es piridilo opcionalmente sustituido con CN se pueden preparar a partir de la piridina no sustituida correspondiente mediante la reacción de Reissert (Fife, W. K. J. Org. Chem. 1983, 48, 1375-1377). Se pueden usar reacciones similares para preparar los compuestos en los que R¹ es piridilo opcionalmente sustituido con halógeno (Walters, M. A.; Shay, J. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7575-7578). Los compuestos en los que R¹ es piridilo opcionalmente sustituido con halógeno se pueden transformar en los compuestos correspondientes en los que R¹ es piridilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición (Fürstner, A., *et al.* J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863).

35 Otros compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante métodos análogos a los descritos anteriormente, o mediante métodos conocidos *per se*.

40 En los ejemplos se encuentran detalles adicionales para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2 compuestos, por ejemplo 5 a 1.000, y más preferiblemente 10 a 100 compuestos de fórmula (I). Las bibliotecas de compuestos se pueden preparar mediante un enfoque combinatorio de "división y mezcla" o mediante síntesis paralela múltiple usando química en fase de disolución o sólida, usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

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

55 Como se indica anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles como agonistas de GPR116, por ejemplo para el tratamiento y/o profilaxis de obesidad y diabetes. Para tal uso, los compuestos de fórmula (I) se administrarán generalmente en forma de una composición farmacéutica.

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

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

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

Además, la invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad modulando GPR116, dando como resultado el tratamiento profiláctico o terapéutico de obesidad, por ejemplo regulando la saciedad, o para el tratamiento de diabetes, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad no tóxica, terapéuticamente eficaz, de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente otros ingredientes o adyuvantes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedante particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que esté siendo administrado el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En la práctica, los compuestos fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden combinar como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según las técnicas convencionales de combinaciones farmacéuticas. El vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral (incluida la intravenosa).

De este modo, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para administración oral, tales como cápsulas, bolsitas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Adicionalmente, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una disolución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas habituales de dosificación expuestas anteriormente, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede administrar por medios de liberación controlada y/o mediante dispositivos de suministro. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. El producto se puede conformar entonces convenientemente en la presentación deseada.

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

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

Al preparar las composiciones para la forma de dosificación oral, se pueden emplear cualesquiera medios farmacéuticos convenientes. Por ejemplo, se pueden usar agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes para dar sabor, conservantes, agentes colorantes, y similares, para formar preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, elixires y disoluciones; aunque se pueden usar vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares, para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas, con lo que se usan vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

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

Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5 g del ingrediente activo, combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente entre alrededor de 1 mg y alrededor de 2 g del ingrediente activo, típicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg o 1000 mg.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para un uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe de ser estéril, y debe de ser eficazmente fluida para una fácil aplicación en jeringuillas. Las composiciones farmacéuticas deben de ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; de este modo, preferiblemente se deben de preservar de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y sus mezclas adecuadas.

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

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

Además de los ingredientes vehículos anteriormente mencionados, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes vehículo adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes para dar sabor, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), y similares. Además de ello, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. Las composiciones que contienen un compuesto de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar también en forma de polvos o concentrados líquidos.

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

Sin embargo, se entiende que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular que está experimentando la terapia.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que GPR116 desempeña un papel.

Un método para el tratamiento de una enfermedad o afección en la que GPR116 desempeña un papel comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las enfermedades o afecciones en las que GPR116 desempeña un papel incluyen obesidad y diabetes. En el contexto de la presente solicitud, el tratamiento de obesidad está destinado a englobar el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como obesidad y otros trastornos alimentarios asociados con una ingesta excesiva de alimentos, por ejemplo mediante reducción del apetito y del peso corporal, mantenimiento de la reducción del peso y prevención del rebote, y diabetes (incluyendo diabetes Tipo 1 y Tipo 2, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a insulina y complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, complicaciones cardiovasculares y dislipidemia), y el tratamiento de pacientes que tienen una sensibilidad anormal a grasas ingeridas, lo que conduce a dispepsia funcional. Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar enfermedades metabólicas tales como síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, e hipertensión.

Un método para la regulación de la saciedad comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para el tratamiento de obesidad comprende una etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un método para el tratamiento de diabetes, incluyendo diabetes Tipo 1 y Tipo 2, particularmente diabetes tipo 2, comprende una etapa de administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

El término "tratamiento", como se usa aquí, incluye el tratamiento tanto terapéutico como profiláctico.

Los compuestos de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos diferentes. Los otros compuestos terapéuticamente activos pueden ser para el tratamiento de la misma enfermedad o afección que los compuestos de fórmula (I), o una enfermedad o afección diferente. Los compuestos terapéuticamente activos se pueden administrar simultánea, secuencial o separadamente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar con otros compuestos activos para el tratamiento de obesidad y/o diabetes, por ejemplo insulina y análogos de insulina, inhibidores de lipasa gástrica, inhibidores de lipasa pancreática, sulfonilureas y análogos, biguanidas, agonistas $\alpha 2$, glitazonas, agonistas de PPAR- γ , agonistas mixtos de PPAR- α/γ , agonistas de RXR, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, inhibidores de α -glucosidasa, β -agonistas, inhibidores de fosfodiesterasas, agentes reductores de lípidos, inhibidores de glucógeno fosforilasa, agentes contra la obesidad, por ejemplo inhibidores de lipasa pancreática, antagonistas de MCH-1 y antagonistas de CB-1 (o agonistas inversos), antagonistas de amilina, inhibidores de lipoxigenasa, análogos de somostatina, activadores de glucocinasa, antagonistas de glucagón, agonistas de la señalización de insulina, inhibidores de PTP1B, inhibidores de la gluconeogénesis, agentes antilipolíticos, inhibidores de GSK, agonistas del receptor de galanina, agentes anoréxicos, agonistas del receptor de CCK, leptina, fármacos serotoninérgicos/dopaminérgicos contra la obesidad, inhibidores de la recaptación, por ejemplo sibutramina, antagonistas de CRF, proteínas de unión a CRF, compuestos tiromiméticos, inhibidores de aldosa reductasa, antagonistas del receptor de glucocorticoides, inhibidores de NHE-1, o inhibidores de sorbitol deshidrogenasa.

La terapia de combinación, que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos algún otro agente contra la obesidad, representa un aspecto adicional de la invención.

Un método para el tratamiento de obesidad en un mamífero, tal como un ser humano, comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente contra la obesidad, a un mamífero que lo necesite.

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

El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro u otros agentes contra la obesidad se pueden coadministrar o administrar secuencial o separadamente.

La coadministración incluye la administración de una formulación que incluye tanto el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el otro u otros agentes contra la obesidad, o la administración simultánea o separada de diferentes formulaciones de cada agente. Cuando lo permitan los perfiles farmacológicos del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el otro u otros agentes contra la obesidad, se puede preferir la coadministración de los dos agentes.

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

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

Los agonistas de GPR116 son de uso particular en combinación con agentes antiobesidad que actúan centralmente.

El otro agente contra la obesidad para uso en las terapias de combinación según este aspecto de la invención es preferiblemente un modulador de CB-1, por ejemplo un antagonista o agonista inverso de CB-1. Los ejemplos de moduladores de CB-1 incluyen SR141716 (rimonabant) y SLV-319 ((4S)-(-)-3-(4-clorofenil)-N-metil-N-[(4-clorofenil)sulfonyl]-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboxamida); así como los compuestos descritos en los documentos EP576357, *EP656354, WO 03/018060, WO 03/020217, WO 03/020314, WO 03/026647, WO 03/026648,

ES 2 350 729 T3

WO 03/027076, WO 03/040105, WO 03/051850, WO 03/051851, WO 03/053431, WO 03/063781, WO 03/075660, WO 03/077847, WO 03/078413, WO 03/082190, WO 03/082191, WO 03/082833, WO 03/084930, WO 03/084943, WO 03/086288, WO 03/087037, WO 03/088968, WO 04/012671, WO 04/013120, WO 04/026301, WO 04/029204, WO 04/034968, WO 04/035566, WO 04/037823, WO 04/052864, WO 04/058145, WO 04/058255, WO 04/060870, WO 04/060888, WO 04/069837, WO 04/069837, WO 04/072076, WO 04/072077, WO 04/078261 y WO 04/108728, y las referencias descritas allí.

Otras enfermedades o afecciones en las que se ha sugerido que GPR116 desempeña un papel incluyen las descritas en los documentos WO 00/50562 y US 6.468.756, por ejemplo trastornos cardiovasculares, hipertensión, trastornos respiratorios, anomalías gestacionales, trastornos gastrointestinales, trastornos inmunitarios, trastornos musculoesqueléticos, depresión, fobias, ansiedad, trastornos del humor y enfermedad de Alzheimer.

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

Ejemplos

Materiales y Métodos

La cromatografía de columna se llevó a cabo en SiO₂ (malla 40-63) salvo que se especifique otra cosa. Los datos de LCMS se obtuvieron según lo siguiente: columna C₁₈ Atlantis de 3 μ (3,0 x 20,0 mm, caudal = 0,85 ml/min), eluyendo durante 6 minutos con una disolución de H₂O-CH₃CN que contenía 0,1% de HCO₂H, con detección UV a 220 nm. Información del gradiente: 0,0-0,3 min: 100% H₂O; 0,3-4,25 min: ascensión hasta 10% H₂O-90% CH₃CN; 4,25-4,4 min: ascensión hasta 100% de CH₃CN; 4,4-4,9 min: mantenimiento a 100% de CH₃CN; 4,9-6,0 min: retorno a 100% de H₂O. Los espectros de masas se obtuvieron empleando una fuente de ionización por electropulverización en el modo de ion positivo (ES⁺) o ion negativo (ES⁻).

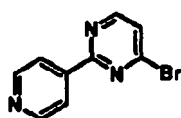
Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Varian Mercury 400 a 400 MHz.

Abreviaturas y acrónimos: Ac: acetilo; DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCE: 1,2-Dicloroetano; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMF: *N,N*-dimetilformamida; Et: etilo; Me: metilo, RT: tiempo de retención; rt: Temperatura ambiente; THF: tetrahidrofurano.

Las síntesis de los siguientes compuestos se ha dado a conocer previamente: éster terc-butilico del ácido 4-metilaminometil-piperidin-1-carboxílico: Hiscock, S. D., *et al.* Documento WO 03/049737; 2-piridin-4-il-pirimidin-4-ol: Medwid, J. B., *et al.* J. Med. Chem. 1990, 33, 1230-1241.

Preparación 1

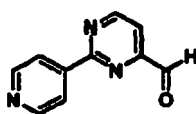
4-Bromo-2-piridin-4-il-pirimidina



Se suspendió 2-piridin-4-il-pirimidin-4-ol (200 mg, 1,16 mmoles) en DCE (10 ml), y después se añadió POBr₃ (497 mg, 1,73 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se calentó hasta 95°C (baño) durante 18 h, y después se enfrió hasta 20°C. Se añadieron H₂O (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml), y después la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto del título: *m/z* (ES⁺) = 236, 238 (1:1) [*M*+H]⁺.

Preparación 2

2-Piridin-4-il-pirimidin-4-carbaldehído

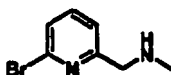


Se combinaron y se calentaron hasta 110°C hidrocloreuro de isonicotinamida (5,00 g, 31,7 mmoles) y dimetilacetal del acetaldehído (8,44 ml, 63,5 mmoles), en DMF anhidra (35 ml) en presencia de DBU (14,20 ml, 95,2 mmoles),

durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C, y después se agitó durante 16 h, antes de concentrarla *a vacío*. El residuo se repartió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), después los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc) del residuo dio 4-metil-2-piridin-4-il-pirimidina: δ_H ((CD₃)₂SO): 2,57 (3H, s), 7,45 (1H, d), 8,21-8,26 (2H, m), 8,72-8,77 (2H, m), 8,82 (1H, d). A una disolución de este compuesto (1,06 g, 6,17 mmoles) en dioxano anhidro (20 ml) se añadió SeO₂ (2,05 g, 18,51 moles), y después la mezcla se calentó a reflujo durante 90 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C, y después se filtró, lavando con EtOAc. El filtrado se evaporó hasta sequedad, y después el residuo se suspendió en CH₂Cl₂. La suspensión se filtró, lavando con CH₂Cl₂, y después el filtrado se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título: δ_H (CDCl₃): 7,80 (1H, d), 8,38 (2H, d), 8,83 (2H, d), 9,13 (1H, d), 10,15 (1H, s).

Preparación 3

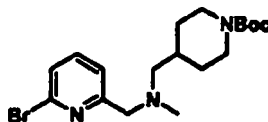
(6-Bromopiridin-2-ilmetil)metilamina



A una disolución de 6-bromopiridin-2-carbaldehído (1,00 g, 5,38 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió metilamina (4,04 ml, 2M/THF, 8,08 mmoles), y después se añadió a la disolución agitada triacetoxiborohidruro de sodio (1,37 g, 6,46 mmoles). Después de agitar a rt durante 18 h, la mezcla se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). Las capas se separaron, y después la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La purificación vía cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el compuesto deseado: δ_H (CDCl₃): 2,49 (3H, s), 3,86 (2H, s), 7,31 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,53 (1H, t).

Preparación 4

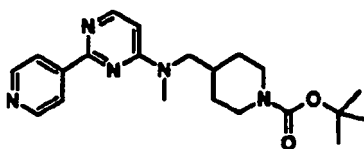
Éster terc-butílico del ácido (6-bromopiridin-2-ilmetil)metilamino]metil]piperidin-1-carboxílico



A una disolución de (6-bromo-piridin-2-ilmetil)metilamina (Preparación 3, 100 mg, 0,50 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió éster terc-butílico del ácido 4-formilpiperidin-1-carboxílico (117 mg, 0,55 mmoles), y después triacetoxiborohidruro de sodio (116 mg, 0,55 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a rt, y después se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml). Las capas se separaron, y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La purificación vía cromatografía en columna ultrarrápida (CH₂Cl₂ hasta MeOH al 2%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto deseado: δ_H (CDCl₃): 0,95-1,08 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,54-1,69 (1H, m), 1,75 (2H, d), 2,21-2,26 (5H, m), 2,67 (2H, t), 3,61 (2H, s), 3,98-4,15 (2H, m), 7,33 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,51 (1H, t).

Ejemplo 1

Éster terc-butílico del ácido 4-[[metil-(2-piridin-4-ilpirimidin-4-il)-amino]metil]piperidin-1-carboxílico



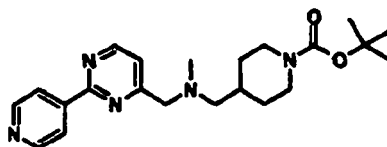
A una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-metilaminometilpiperidin-1-carboxílico (41 mg, 0,18 mmoles) en DMF anhidra (3 ml) se añadió 4-bromo-2-piridin-4-il-pirimidina (Preparación 1, 42 mg, 0,18 mmoles) y DIPEA (63 μ l, 0,36 mmoles), y después la disolución resultante se calentó hasta 86°C (baño) durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C, y después se añadieron H₂O (20 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron, y después la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron

ES 2 350 729 T3

(MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc) dio el compuesto del título: RT = 2,87 min.; *m/z* (ES⁺) = 384 [M + H]⁺.

Ejemplo 2

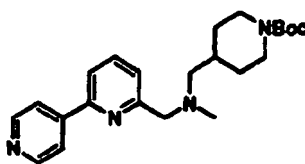
Éster *terc-butilico* del ácido 4-[(*metil*-(2-piridin-4-ilpirimidin-4-ilmetil)amino)*metil*]piperidin-1-carboxílico



A una disolución de éster *terc-butilico* del ácido 4-metilaminometilpiperidin-1-carboxílico (37 mg, 0,16 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) se añadió 2-piridin-4-il-pirimidin-4-carbaldehído (Preparación 2, 30 mg, 0,16 mmoles), seguido de NaBH(OAc)₃ (38 mg, 0,18 mmoles). La mezcla se agitó vigorosamente a rt durante 24 h, antes de repartirla entre CH₂Cl₂ (30 ml) y H₂O (20 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml), después los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc) dio el compuesto del título. RT = 2,36 min.; *m/z* (ES⁺) = 398 [M + H]⁺.

Ejemplo 3

Éster *terc-butilico* del ácido 4-[(*[2,4']*bipiridinil-6-ilmetilmetilamino)*metil*]piperidin-1-carboxílico



A una disolución de éster *terc-butilico* del ácido 4-[(6-bromopiridin-2-ilmetil)metilamino)*metil*]piperidin-1-carboxílico (Preparación 4, 88 mg, 0,28 mmoles) en tolueno (5 ml, anhidro) se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (13 mg, 0,01 mmoles) y carbonato de sodio (53 mg en 1,5 ml de agua, desoxigenada). A la mezcla bifásica vigorosamente agitada se añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (57 mg, 0,28 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 86°C (baño) durante 3 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, y después se añadió con agitación vigorosa amoníaco acuoso (2M, 15 ml). Después de 10 min., se añadió acetato de etilo (30 ml), y las capas se separaron. La acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml), y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *a vacío*. La purificación vía cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio el compuesto del título: δ_H (CDCl₃): 0,96-1,12 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,63-1,73 (1H, m), 1,78 (2H, d), 2,26-2,32 (5H, m), 2,69 (2H, t), 3,72 (2H, s), 4,00-4,14 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,77 (1H, t), 7,88 (2H, d), 8,69 (2H, d). RT = 2,38 min.; *m/z* (ES⁺) = 397 [M+H]⁺.

Ensayo Informador de Levadura

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

Células de levadura se transformaron mediante una adaptación del método de acetato de litio descrito por Agatep *et al*. (Agatep, R. *et al.*, 1998, Transformation of *Saccharomyces cerevisiae* by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier). De forma breve, se hicieron crecer células de levadura toda la noche en placas de triptona de levadura (YT). Se pipeteó en un tubo Eppendorf ADN monocatenario portador (10 μ g), 2 μ g de cada uno de dos plásmidos informadores Fus1p-LacZ

ES 2 350 729 T3

(uno con un marcador de selección URA, y otro con TRP), 2 μ g de GPR116 (receptor humano o de ratón) en vector de expresión de levadura (2 μ g origen de replicación) y un tampón de acetato de litio/polietilenglicol/TE. El plásmido de expresión de levadura que contiene el control de receptor/sin receptor tiene un marcador LEU. Las células de levadura se inocularon en esta mezcla, y la reacción transcurre a 30°C durante 60 minutos. Las células de levadura se sometieron entonces a un choque térmico a 42°C durante 15 minutos. Las células se lavaron entonces y se extendieron sobre placas de selección. Las placas de selección son medio de levadura definido sintético menos LEU, URA y TRP (SD-LUT). Tras incubación a 30°C durante 2-3 días, las colonias que crecen en las placas de selección se ensayaron entonces en el ensayo de LacZ.

A fin de realizar los ensayos enzimáticos fluorométricos para β -galactosidasa, las células de levadura que poseen el receptor GPR116 humano o de ratón se hicieron crecer toda la noche en medio líquido SD-LUT hasta una concentración insaturada (es decir, las células todavía estaban dividiéndose y no habían alcanzado aún la fase estacionaria). Se diluyeron en medio reciente hasta una concentración óptima de ensayo, y 90 μ l de células de levadura se añadieron a placas de poliestireno negras de 96 pocillos (Costar). Los compuestos, disueltos en DMSO y diluidos en una disolución de DMSO al 10% hasta una concentración 10X, se añadieron a las placas, y las placas se colocaron a 30°C durante 4 h. Después de 4 h, se añadió a cada pocillo el sustrato para la β -galactosidasa. En estos experimentos, se usó fluorescein-di-(β -D-galactopiranosido) (FDG), un sustrato para la enzima que libera fluoresceína, que permite una lectura fluorométrica. Se añadieron 20 μ l por pocillo de 500 μ M de FDG/2,5% de Triton X100 (el detergente fue necesario para hacer que las células fuesen permeables). Tras la incubación de las células con el sustrato durante 60 minutos, se añadieron 20 μ l por pocillo de carbonato sódico 1M para terminar la reacción y potenciar la señal fluorescente. Las placas se leyeron entonces en un fluorímetro a 485/535 nm.

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

Ensayo de cAMP

Se obtuvo una estirpe celular estable que expresa GPR116 humana o recombinante, y esta estirpe celular se usó para investigar el efecto de los compuestos de la invención sobre niveles intracelulares de AMP cíclico (cAMP). Las monocapas celulares se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato, y se estimularon a 37°C durante 30 minutos con diversas concentraciones de compuesto en tampón de estimulación más 1% de DMSO. Las células se lisaron entonces, y el contenido de cAMP se determinó usando el kit de cAMP de Perkin Elmer AlphaScreenTM (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado). Los tampones y condiciones de ensayo fueron como se describe en el protocolo del fabricante.

Los compuestos de la invención mostraron un incremento en el nivel de cAMP intracelular dependiente de la concentración.

Estudio de alimentación in vivo

El efecto de los compuestos de la invención sobre el peso corporal y la ingesta de alimento y agua se puede examinar en ratas macho Sprague-Dawley alimentadas libremente mantenidas en un ciclo de luz de fase inversa. Los compuestos de ensayo y los compuestos de referencia se dosifican mediante vías apropiadas de administración (por ejemplo intraperitoneal u oralmente), y las medidas se realizan durante las siguientes 24 h. Las ratas se enjaulan individualmente en jaulas de polipropileno con suelos de rejilla metálica a una temperatura de $21 \pm 4^\circ\text{C}$ y $55 \pm 20\%$ de humedad. Se colocan bandejas de polipropileno con almohadillas de jaula debajo de cada jaula para detectar cualquier pérdida de alimento. Los animales se mantienen en un ciclo de luz-oscuridad de fase inversa (las luces se apagan durante 8 h desde 09:30-17:30 h), durante cuyo tiempo la habitación se ilumina mediante luz roja. A los animales se les da acceso libre a una dieta en polvo estándar para ratas y agua del grifo durante un período de aclimatización de dos semanas. La dieta está contenida en tarros de alimentación de vidrio con tapas de aluminio. Cada tapa tiene un orificio de 3-4 cm en él para permitir el acceso al alimento. Los animales, los tarros de alimentación y las botellas de agua se pesan (hasta el 0,1 g más cercano) al comienzo del período de oscuridad. Los tarros de alimentación y las botellas de agua se miden subsiguientemente 1, 2, 4, 6 y 24 h después de que a los animales se les dosifica un compuesto de la invención, y cualesquiera diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el valor inicial se comparan con controles tratados con vehículo.

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

Cultivo Celular

Las células HIT-T15 (pasada 60) se pueden obtener de ATCC, y se cultivan en medio RPMI1640 suplementado con 10% de suero fetal de ternera y selenito sódico 30 nM. Todos los experimentos se deberían de llevar a cabo con células con una pasada menor que 70, según la bibliografía, que describe las propiedades alteradas de esta estirpe celular en números de pasada por encima de 81 (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan; 38(1): 44-8).

ES 2 350 729 T3

Ensayo de cAMP

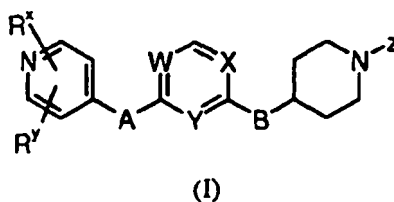
Células HIT-T15 se colocan en medio de cultivo estándar en placas de 96 pocillos a 100.000 células/0,1 ml/pocillo, y se cultivan durante 24 h y entonces se desecha el medio. Las células se incuban durante 15 minutos a temperatura ambiente con 100 μ l de tampón de estimulación (disolución salina tamponada de Hank, 5 mM de HEPES, 0,5 mM de IBMX, 0,1% de BSA, pH 7,4). Éste se desecha y se sustituye por diluciones de compuesto a lo largo del intervalo 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 μ M en tampón de estimulación en presencia de 0,5% de DMSO. Las células se incuban a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añaden 75 μ l de tampón de lisis (5 mM de HEPES, 0,3% de Tween-20, 0,1% de BSA, pH 7,4) por pocillo, y la placa se agita a 900 rpm durante 20 minutos. La materia en partículas se elimina mediante centrifugación a 3000 rpm durante 5 minutos, después las muestras se transfieren por duplicado a placas de 384 pocillos, y son procesadas siguiendo las instrucciones del kit de ensayo de cAMP de Perkin Elmer AlphaScreen. De forma breve, se establecen reacciones de 25 μ l que contienen 8 μ l de muestra, 5 μ l de mezcla de perlas aceptoras y 12 μ l de mezcla de detección, de forma que la concentración de los componentes de la reacción final es la misma como se establece en las instrucciones del kit. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente durante 150 minutos, y la placa se lee usando un instrumento Packard Fusion. Las medidas para cAMP se comparan con una curva patrón de cantidades conocidas de Camp (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM), para convertir las lecturas en cantidades de cAMP absolutas. Los datos se analizan usando el software XLfit 3.

Ensayo de secreción de insulina

Células HIT-T15 se colocan en medio de cultivo estándar en placas de 12 pocillos a 10⁶ células/1 ml/pocillo, y se cultivan durante 3 días y después el medio se desecha. Las células se lavan x 2 con tampón de Krebs-Ringer (KRB) suplementado que contiene 119 mM de NaCl, 4,74 mM de KCl, 2,54 mM de CaCl₂, 1,19 mM de MgSO₄, 1,19 mM de KH₂PO₄, 25 mM de NaHCO₃, 10 mM de HEPES a pH 7,4 y 0,1% de seroalbúmina bovina. Las células se incuban con 1 ml de KRB a 37°C durante 30 minutos, que entonces se desecha. A esto le sigue una segunda incubación con KRB durante 30 minutos, que se recoge y se usa para medir los niveles de secreción de insulina basal para cada pocillo. Entonces se añaden diluciones de compuesto (0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 μ M) por duplicado a los pocillos en 1 ml de KRB, suplementado con 5,6 mM de glucosa. Después de una incubación de 30 minutos a 37°C, las muestras se retiran para la determinación de los niveles de insulina. La medida de insulina se realiza usando el kit de ELISA de insulina de rata Mercodia, siguiendo las instrucciones del fabricante, con una curva patrón de concentraciones conocidas de insulina. Para cada pocillo, los niveles de insulina se restan del nivel de secreción basal procedente de la preincubación en ausencia de glucosa. Los datos se analizan usando el software XLfit 3.

REIVINDICACIONES

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



en la que uno o dos de W, X e Y son N y los otros son CH;

A es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $(\text{CH}_2)_n$;

B es $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $(\text{CH}_2)_n$, en el que uno de los grupos CH_2 se puede sustituir por O, NR_5 , $\text{S}(\text{O})_m$ o $\text{C}(\text{O})$;

n es independientemente 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que ambos n no sean 0;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, OR^6 , CN, NO_2 , $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$, $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^{10}\text{COR}^6$, $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, un grupo heterocíclico de 4 a 7 miembros y un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

Z es $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ o un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros;

R^3 es alquilo C_{3-8} , alqueno C_{3-8} o alquino C_{3-8} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de fluoro o de cloro, y puede contener un grupo CH_2 que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocíclico, heteroarilo, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , alquil C_{1-4} -arilo, alquil C_{1-4} -heterocíclico o alquil C_{1-4} -heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^6 , CN, CO_2 -alquilo C_{1-4} , $\text{N}(\text{R}^6)_2$ y NO_2 ;

R^4 es alquilo C_{2-8} , alqueno C_{2-8} o alquino C_{2-8} , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de fluoro o de cloro, y puede contener un grupo CH_2 que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocíclico, heteroarilo, alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-7} , alquil C_{1-4} -arilo, alquil C_{1-4} -heterocíclico o alquil C_{1-4} -heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^6 , CN, CO_2 -alquilo C_{1-4} , $\text{N}(\text{R}^6)_2$ y NO_2 ;

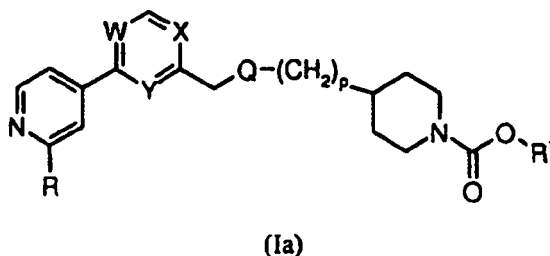
R^5 es alquilo C_{1-4} ;

R^6 son independientemente hidrógeno, o alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo, heterocíclico o heteroarilo, en el que los grupos cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , OR^9 , CN, SO_2CH_3 , $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ y NO_2 ; o un grupo $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ puede formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O y NR^{10} ;

R^9 es hidrógeno, alquilo C_{1-2} o fluoroalquilo C_{1-2} ; y

R^{10} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que uno o dos de W, X e Y son N y los otros son CH;

Q es O, NR^5 o CH_2 ;

R es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, OR⁶, CN, NO₂, S(O)_mR⁶, CON(R⁶)₂, N(R⁶)₂, NR¹⁰COR⁶, NR¹⁰SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R⁴ es alquilo C₂₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de fluoro o de cloro, y contiene un grupo CH₂ que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇, alquil C₁₋₄-arilo, alquil C₁₋₄-heterociclilo o alquil C₁₋₄-heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, OR⁶, CN, CO₂-alquilo C₁₋₄, N(R⁶)₂ y NO₂;

R⁵ es alquilo C₁₋₄;

R⁶ son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heterociclilo o heteroarilo, en el que el grupo cíclico puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, OR⁹, CN, SO₂CH₃, N(R¹⁰)₂ y NO₂; o un grupo N(R¹⁰)₂ puede formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O y NR¹⁰;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₂ o fluoroalquilo C₁₋₂;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

p es 0 ó 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que en A, n es 0, 1 ó 2.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que en B, n es 2 ó 3.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^X es hidrógeno y R^Y es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o CN.

6. Un compuesto según la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o CN.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es C(O)OR⁴.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es alquilo C₃₋₈ que puede contener un grupo CH₂ que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C₃₋₇.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₂₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de fluoro o de cloro, y puede contener un grupo CH₂ que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C₃₋₇, arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₇ o alquil C₁₋₄-arilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, OR⁶ y CO₂-alquilo C₁₋₄.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con hasta 5 átomos de fluoro o de cloro, y que puede tener un grupo CH₂ que se puede sustituir por O, o cicloalquilo C₃₋₇.

11. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

Éster terc-butílico del ácido 4-{[metil-(2-piridin-4-ilpirimidin-4-il)-amino]metil}piperidin-1-carboxílico;

Éster terc-butílico del ácido 4-{[metil-(2-piridin-4-ilpirimidin-4-ilmetil)amino]metil}piperidin-1-carboxílico;

Éster terc-butílico del ácido 4-[(2,4'-bipiridinil-6-ilmetilmetilamino)metil]piperidin-1-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de ellos.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 350 729 T3

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que GPR116 desempeña un papel.

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

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de obesidad.

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

15 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de síndrome metabólico (síndrome X), tolerancia alterada a la glucosa, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, o hipertensión.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65