



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0806468-7 A2



\* B R P I 0 8 0 6 4 6 8 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 04/01/2008  
(43) Data da Publicação: 27/09/2011  
(RPI 2125)

(51) Int.CI.:

C07D 413/04  
A61K 31/454  
A61P 3/04  
A61P 3/10

(54) Título: AGONISTAS DE GPCR DE PIPERIDINA

(30) Prioridade Unionista: 04/01/2007 GB 07 00124.1,  
10/10/2007 GB 07 019762.7, 08/05/2007 GB 07 08740.6, 08/05/2007  
GB 07 08740.6, 08/05/2007 GB 07 08740.6, 10/10/2007 GB 07  
019762.7

(73) Titular(es): Prosidion Limited

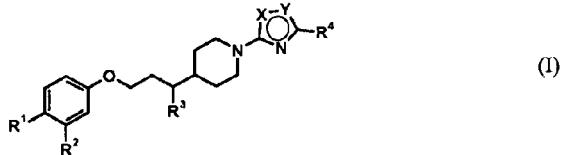
(72) Inventor(es): John Keily, Lisa Sarah Bertram, Matthew Colin  
Thor Fyfe, Revathy Perpetua Jeevaratnam, Simon Andrew Swain

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT GB2008050011 de  
04/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/081205de  
10/07/2008

(57) Resumo: AGONISTAS DE GPCR DE PIPERIDINA. A  
presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I): ou sais  
farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são agonistas de GPCR e  
são úteis para o tratamento de obesidade e diabetes.





PI0806468-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AGONISTAS DE GPCR DE PIPERIDINA".

Antecedentes a Invenção

A presente invenção refere-se a agonistas de receptor acoplado à proteína G (GPCR). Em particular, a presente invenção refere-se a agonistas de GPCR que são úteis para o tratamento de obesidade, por exemplo, como reguladores de saciedade, síndrome metabólica e para o tratamento de diabetes.

Obesidade é caracterizada por uma massa de tecido adiposo excessiva com relação ao tamanho do corpo. Clinicamente, a massa de gordura corporal é estimada pelo índice de massa corporal (BMI; peso(kg)/altura(m)<sup>2</sup>), ou circunferência da cintura. Indivíduos são considerados obesos quando o BMI é maior do que 30 e nesse sentido são consequências médicas estabelecidas de estarem em sobrepeso. Tem sido uma visão médica aceita durante algum tempo que um peso corporal aumentado, especialmente como um resultado de gordura corporal abdominal, é associado com um risco aumentado para diabetes, hipertensão, doença cardíaca, e numerosas outras complicações de saúde, tais como artrite, acidente vascular cerebral, doença da vesícula biliar, problemas musculares e respiratórios, dor de dorso e até certos cânceres.

Metodologias farmacológicas ao tratamento de obesidade foram principalmente envolvidos com redução de massa de gordura por alteração do equilíbrio entre ingestão e gasto de energia. Muitos estudos claramente estabeleceram a ligação entre adiposidade e a circuição do cérebro envolvida na regulação de homeostasia de energia. Evidência direta e indireta sugere que vias serotoninérgicas, dopaminérgicas, adrenérgicas, colinérgicas, de endocanabinóide, de opióide, e histaminérgicas além de muitas trilhas de neuropeptídeo (por exemplo, neuropeptídeo Y e melanocortinas) estão envolvidas no controle central de ingestão e gasto de energia. Centros hipotalâmicos são também capazes de perceber hormônios periféricos envolvidos na manutenção de peso corporal e grau de adiposidade, tais como insulina e leptina, e peptídeos derivados de tecido de gordura.

1 Fármacos direcionados à patofisiologia associada com diabetes  
2 Tipo I dependente de insulina e diabetes Tipo II não dependente de insulina  
3 possuem muitos efeitos laterais potenciais e não tratam adequadamente a  
4 dislipidemia e hiperglicemia em uma alta proporção de pacientes. O trata-  
5 mento é frequentemente focado em necessidades de pacientes individuais  
6 usando dieta, exercício, agentes hipoglicêmicos e insulina, mas há uma ne-  
7 cessidade contínua por novos agentes antidiabéticos, particularmente aque-  
8 les que podem ser melhor tolerados com menos efeitos adversos.

9 Similarmente, a síndrome metabólica (síndrome X) coloca a  
10 pessoa em alto risco de doença da artéria coronária, e é caracterizada por  
11 um grupo de fatores de risco incluindo obesidade central (tecido de gordura  
12 excessivo na região abdominal), intolerância à glicose, triglicerídeos altos e  
13 colesterol de HDL baixo, e pressão sanguínea alta. Isquemia miocárdica e  
14 doença microvascular é uma morbidez estabelecida associada com síndro-  
15 me metabólica não tratada ou pobremente controlada.

16 Existe uma necessidade contínua de novos agentes antiobesi-  
17 dade e antidiabéticos, particularmente aqueles que são bem tolerados com  
18 poucos efeitos adversos.

19 GPR119 (previamente referido como GPR116) é um GPCR i-  
20 dentificado como SNORF25 em WO00/50562 que descreve tanto os recep-  
21 tores de humano quanto de rato, US 6.468.756 também descreve o receptor  
22 de camundongo (números de acesso: AAN95194 (humano), AAN95195  
23 (rato) e ANN95196 (camundongo)).

24 Em humanos, GPR119 é expresso no pâncreas, intestino delga-  
25 do, cólon e tecido adiposo. O perfil de expressão do receptor GPR119 de  
26 humano indica sua utilidade potencial como um alvo para o tratamento de  
27 obesidade e diabetes.

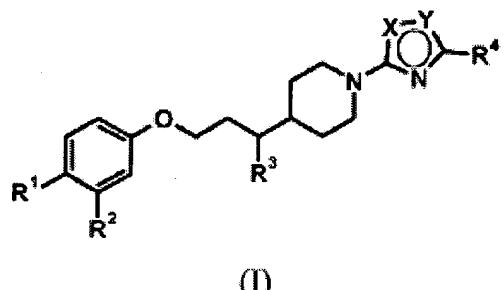
28 Pedidos de patente internacional WO2005/061489,  
29 WO2006/070208, WO2006/067531 e WO2006/067532 descrevem derivados  
30 heterocíclicos como agonistas de receptor GPR119. Pedidos de patente in-  
31 ternacional PCT/GB2006/050176, PCT/GB2006/050177,  
32 PCT/GB2006/050178 e PCT/GB2006/050182 (publicados depois da data de

prioridade do presente pedido) descrevem também agonistas de receptor GPR119.

A presente invenção refere-se a agonistas de GPR119 que são úteis para o tratamento de obesidade, por exemplo, como reguladores periféricos de saciedade, síndrome metabólica e para o tratamento de diabetes.

#### Sumário da Invenção

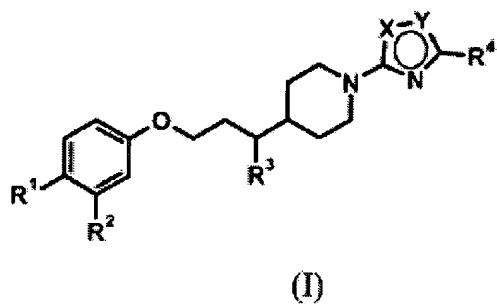
Compostos de fórmula (I):



ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes, são agonistas de GPR119 e são úteis para o tratamento profilático ou terapêutico de obesidade e diabetes.

#### Descrição Detalhada Da Invenção

A presente invenção é direcionada a um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



em que um dentre X e Y é O e o outro é N;

15 R<sup>1</sup> é -CONHR<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, halo ou metila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio ou metila;

R<sup>4</sup> é C<sub>2-5</sub> alquila; e

R<sup>5</sup> é hidrogênio, C<sub>1-3</sub> alquila, ou C<sub>2-3</sub>alquila substituída por hidró-

xi. Em uma modalidade da invenção X é O e em outra Y é O.

X é de preferência O.

Y é de preferência N.

$R^2$  é de preferência hidrogênio, flúor, cloro ou metila, cada um 5 dos quais representa uma modalidade separada da invenção.  $R^2$  é mais preferivelmente metila ou flúor, especialmente metila.

Em uma modalidade da invenção,  $R^3$  é hidrogênio e em outra  $R^3$  é metila.  $R^3$  é de preferência hidrogênio. Quando  $R^3$  é metila, o estereocentro criado de preferência possui a (R)-configuração.

10  $R^4$  é de preferência  $C_{3-4}$  alquila, particularmente *n*-propila, isopropila, ou *terc*-butila, mais preferivelmente  $C_3$  alquila, particularmente isopropila.

15 Quando  $R^5$  é  $C_{2-3}$  alquila substituída por hidróxi, ele pode ser substituído por um ou mais, por exemplo, 1 ou 2, de preferência 1, grupo de hidróxi.

20  $R^5$  é de preferência  $C_{1-3}$  alquila ou  $C_{2-3}$  alquila substituída por hidróxi, mais preferivelmente  $C_{2-3}$  alquila substituída por hidróxi, por exemplo, 2-hidroxietila, 2-hidróxi-1-metiletila, 2,3-di-hidroxipropila ou 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, de preferência 2-hidroxietila ou 2-hidróxi-1-metiletila, até mais preferivelmente 2-hidróxi-1-metiletila, especialmente (R)-2-hidróxi-1-metiletila.

25 Embora os grupos preferidos para cada variável tenham sido de modo geral listados acima separadamente para cada variável, compostos preferidos desta invenção incluem aqueles nos quais várias ou cada variável na fórmula (I) é selecionada dos grupos preferidos, mais preferidos ou particularmente listados para cada variável. Por esse motivo, esta invenção pretende incluir todas as combinações de grupos preferidos, mais preferidos ou particularmente listados.

30 Compostos específicos da invenção que podem ser mencionados são aqueles incluídos nos Exemplos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Tal como usado aqui, a não ser que estabelecido de outra forma,

"alquila" quer dizer cadeias de carbono que podem ser lineares ou ramificadas ou combinações dos mesmos. Exemplos de grupos de alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, sec- e *terc*-butila e pentila.

O termo "halo" inclui átomos de flúor, cloro, bromo, e iodo, em 5 particular flúor ou cloro, especialmente flúor.

Compostos descritos aqui podem conter um ou mais centros assimétricos e podem desta forma dar origem a diastereômeros e isômeros ópticos. A presente invenção inclui todos os tais diastereômeros possíveis assim como suas misturas racêmicas, seus enantiômeros resolvidos subs-10 tancialmente puros, todos os isômeros geométricos possíveis, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. A fórmula (I) acima é mostrada sem uma estereoquímica definitiva em certas posições. A presente invenção inclui todos os estereoisômeros de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Além disso, misturas de estereoisômeros assim como 15 estereoisômeros específicos isolados são também incluídas. Durante o curso dos procedimentos sintéticos usados para preparar tais compostos, ou em uso de procedimentos de racemização ou epimerização conhecidos àqueles versados na técnica, os produtos de tais procedimentos podem ser uma mistura de estereoisômeros.

20 Quando o composto de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis destes existem na forma de solvatos ou formas polimórficas, a presente invenção inclui quaisquer possíveis solvatos e formas polimórficas. Um tipo de um solvente que forma o solvato não está particularmente limitado, contanto que o solvente seja farmacologicamente aceitável. Por exemplo, 25 água, etanol, propanol, acetona ou outros mais podem ser usados.

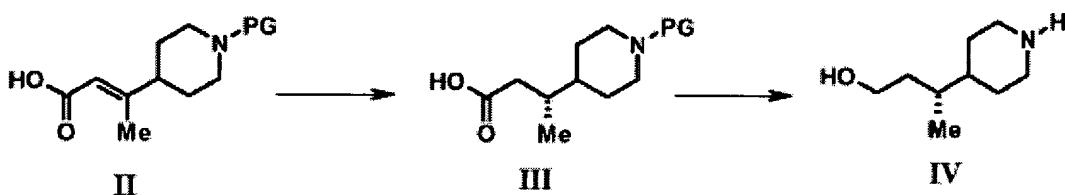
O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a sais preparados de bases ou ácidos não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis. Sais derivados de bases incluem aqueles derivados de bases tais como, por exemplo, sais de potássio e sódio e outros mais. Sais derivados de ácidos 30 não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos e orgânicos tais como, por exemplo, ácido hidroclórico, metanosulfônico, sulfúrico, p-toluenosulfônico e outros mais.

Uma vez que os compostos de fórmula (I) são pretendidos para uso farmacêutico, eles são de preferência fornecidos em forma substancialmente pura, por exemplo pelo menos 60% puros, mais adequadamente pelo menos 75% puros, especialmente pelo menos 98% puros (% estão em um peso para base em peso).

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados tal como descrito abaixo. PG representa um grupo de proteção, G é um oxadiazol substituído tal como definido acima, e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são também tal como definido acima.

Compostos de fórmula (II), onde PG é um grupo de proteção adequado, podem ser facilmente preparados de compostos conhecidos (Esquema 1). Por exemplo, o éster de etila do composto (II) onde PG é Boc foi previamente relatado (Patente US 6.518.423). Hidrogenação sob condições padrões produzirá o composto racêmico de fórmula (III). Redução quiral do alqueno sob condições adequadas tais como uma hidrogenação na presença de um catalisador quiral produz compostos de fórmula (III) em excesso enantiomérico alto. Um exemplo de um catalisador adequado é [Rh(norbornadieno)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> e (S)-1-[(R)-2-(di-terc-butilfosfino)ferrocenil]-etilbis(2-metilfenil)fosfina. Compostos de fórmula (IV) podem então ser obtidos por redução dos ácidos carboxílicos de fórmula (III) sob condições padrões, por exemplo borano em um solvente adequado tal como THF. Remoção do grupo de proteção é então alcançada sob condições bem-conhecidas daqueles versados na técnica.

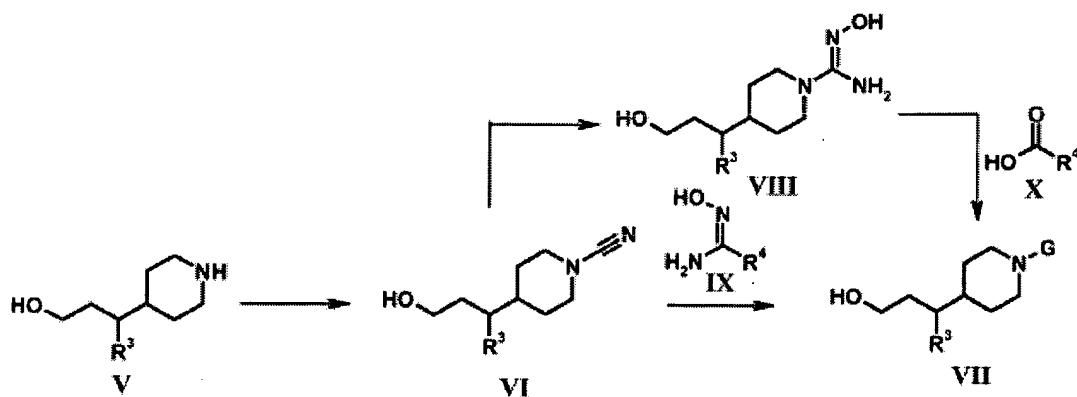
### Esquema 1



O composto de fórmula (V) onde R<sup>3</sup> = H é um composto conhecido (Esquema 2, Siegel, M. G. e outros *Tetrahedron* 1999, 55, 11619-11639). Compostos de fórmula (VII) podem ser preparados de compostos de fórmula (V) sob condições padrões. Por exemplo, tratamento de compostos

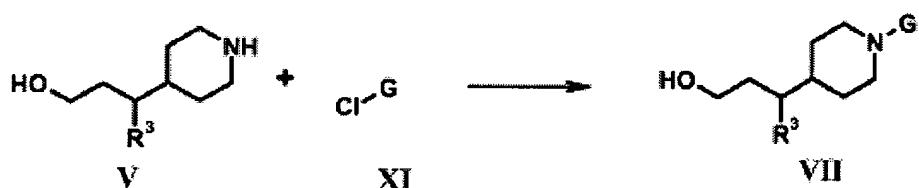
de fórmula (V) com brometo de cianogênio seguido por condensação da cianamida (VI) resultante com um composto de fórmula (IX) sob condições padrões produz compostos de fórmula (VII) onde X é O. Compostos de fórmula (IX) são ou comercialmente disponíveis, ou facilmente preparados dos correspondentes ácidos carboxílicos usando técnicas bem conhecidas. Alternativamente, síntese do oxadiazol regioisomérico, onde Y é O, pode ser alcançada por aquecimento de compostos de fórmula (VI) com hidroxilamina para produzir *N*-hidroxiguanidinas de fórmula (VIII) que podem ser condensadas com um ácido carboxílico de fórmula (X) sob condições adequadas. Ácidos de fórmula (X) são comercialmente disponíveis.

### Esquema 2



Compostos da fórmula (VII) podem também ser preparados por condensação de amina (V) com um cloreto de oxadiazol de fórmula (XI), tal como ilustrado no Esquema 3 (Buscemi, S. e outros *JCS Perkin I: Org. and Bioorg. Chem.*, 1988, 1313 e Adembri, G, e outros *JCS Perkin I: Org. and Bioorg. Chem.*, 1981, 1703).

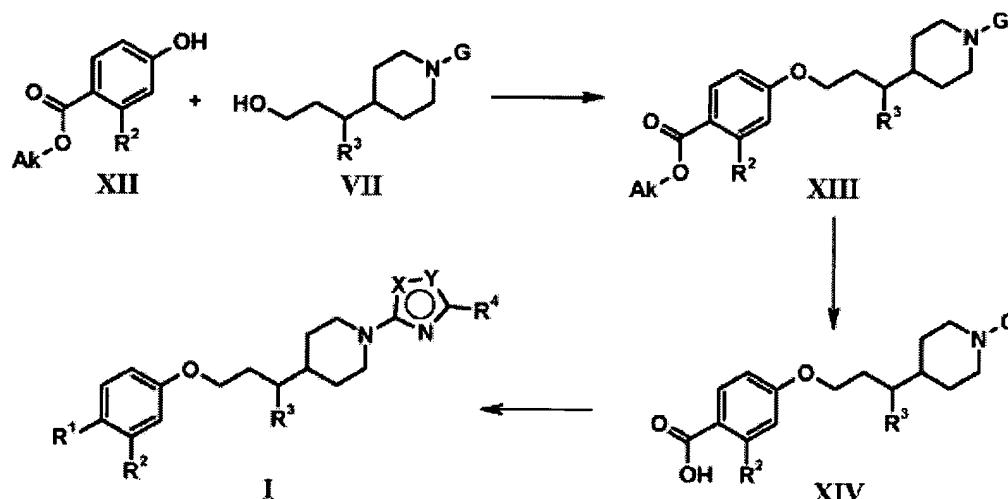
### Esquema 3



Compostos de fórmula (I) podem ser produzidos como delineado no Esquema 4. Compostos de fórmula (XII) são formados dos ácidos benzoicos comercialmente disponíveis sob condições padrões. Por exemplo,

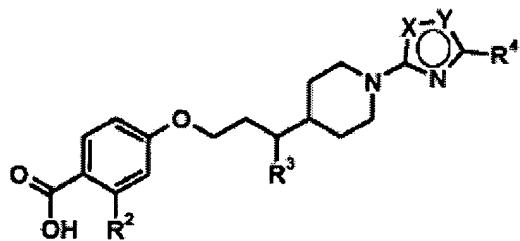
tratamento do correspondente ácido benzoico com trimetilsilildiazometano em um solvente adequado, por exemplo tolueno e metanol, em cerca de temperatura ambiente, produz os ésteres de fórmula (XII). Combinação de compostos de fórmula (XII) e fórmula (VII) usando Condições de Mitsunobu, 5 por exemplo, em um solvente adequado tal como THF, em entre 0°C e temperatura ambiente seguido pela adição de trifenilfosfina e di-isopropilazodicarboxilato produz compostos de fórmula (XIII). Hidrólise do éster de fórmula (XIII) sob condições padrões, por exemplo, usando hidróxido de lítio aquoso em cerca de temperatura ambiente, produz ácidos carboxílicos de fórmula (XIV). Formação de ligação de amida sob condições 10 padrões, bem conhecida àqueles com versatilidade na técnica, produz os compostos desejados de fórmula (I).

Esquema 4



Outros compostos de fórmula (I) podem ser preparados por 15 todos análogos àqueles descritos acima ou por métodos conhecidos por só. Detalhes adicionais para a preparação dos compostos de fórmula (I) são encontrados nos exemplos.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, nesse sentido é fornecido um processo para a produção de um composto do mesmo (I), ou 20 um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tal como definido acima compreendendo acoplamento de um composto de fórmula (XIV):



(XIV)

com uma amina de fórmula  $R^5NH_2$ , em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X e Y são tal como definido para fórmula (I).

Neste aspecto da invenção é entendido que o processo pode empregar um derivado ativado do composto de fórmula (XIV), por exemplo, 5 um haleto de ácido tal como um cloreto de ácido, um anidrido misto ou um éster ativado.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados separadamente ou como bibliotecas de composto compreendendo pelo menos 2, por exemplo, 5 a 1.000 compostos e mais preferivelmente 10 a 100 compostos 10 de fórmula (I). Bibliotecas de composto podem ser preparadas através de um método combinatório de "divisão e mistura" ou através de síntese paralela múltipla usando ou solução ou química de fase sólida, usando procedimentos conhecidos àqueles versados na técnica.

Durante a síntese dos compostos de fórmula (I), grupos funcionais labéis nos compostos intermediários, por exemplo, grupos hidróxi, carbóxi e amino, podem ser protegidos. Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio na síntese dos compostos de fórmula (I) ou podem estar presentes no composto final de fórmula (I). Uma discussão compreensiva dos modos nos quais vários grupos funcionais labéis podem 15 ser protegidos e métodos para clivagem dos derivados protegidos resultantes é dada em, por exemplo, *Protective Groups in Organic Chemistry*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, Nova Iorque, 2<sup>ª</sup> edição.

Quaisquer novos intermediários, tais como aqueles definidos acima, podem ser de uso na síntese de compostos de fórmula (I) e são por 25 esse motivo também incluídos dentro do escopo da invenção, por exemplo, compostos de fórmulas (XIII) e (XIV) ou um sal ou derivado protegido do

mesmo.

Tal como indicado acima, os compostos de fórmula (I) são úteis como agonistas de GPR119, por exemplo, para o tratamento e/ou profilaxia de obesidade e diabetes. Para tal uso, os compostos de fórmula (I) geralmente serão administrados na forma de uma composição farmacêutica.

A invenção também fornece um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso como um farmacêutico.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), em combinação com um portador farmaceuticamente aceitável.

De preferência a composição é compreendida de um portador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz não-tóxica de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Além do mais, a invenção também fornece uma composição farmacêutica para o tratamento de doença através de modulação de G-PR119, resultando no tratamento profilático ou terapêutico de obesidade, por exemplo, por regulação de saciedade, ou para o tratamento de diabetes, compreendendo um portador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz não-tóxica de composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

As composições farmacêuticas podem opcionalmente compreender outros ingredientes ou adjuvantes terapêuticos. As composições incluem composições adequadas para administração oral, retal, tópica, e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, e intravenosa), ainda que a rotina mais adequada em qualquer caso irá depender do hospedeiro particular, e natureza e severidade das condições para as quais o ingrediente ativo está sendo administrado. As composições farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia.

Na prática, os compostos de fórmula (I), ou sais farmaceutica-

mente aceitáveis dos mesmos, podem ser combinados como o ingrediente ativo em mistura íntima com um portador farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêuticas convencionais. O portador pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral (incluindo intravenosa).

Desta forma, as composições farmacêuticas podem ser apresentadas como unidades discretas adequadas para administração oral tais como cápsulas, selos ou comprimidos cada um contendo uma quantidade pré-determinada do ingrediente ativo. Além disso, as composições podem ser apresentadas como um pó, como grânulos, como uma solução, como uma suspensão em um líquido aquoso, como um líquido não-aquoso, como uma emulsão de óleo em água, ou como uma emulsão líquida de água em óleo. Além das formas de dosagem comuns apresentadas acima, o composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode também ser administrado através de mecanismos de liberação controlada e/ou dispositivos de liberação. As composições podem ser preparadas por quaisquer dos métodos de farmácia. Em geral, tais métodos incluem uma etapa de colocação em associação do ingrediente ativo com o portador que constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas por mistura uniformemente e intimamente do ingrediente ativo com portadores líquidos ou portadores sólidos finamente divididos ou ambos. O produto pode então ser convenientemente moldado na apresentação desejada.

Os compostos de fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem também ser incluídos em composições farmacêuticas em combinação com um ou mais outros compostos terapeuticamente ativos.

O portador farmacêutico empregado pode ser, por exemplo, um sólido, líquido, ou gás. Exemplos de portadores sólidos incluem lactose, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, e ácido esteárico. Exemplos de portadores líquidos são xarope de açúcar, óleo de amendoim, azeite de oliva, e água. Exemplos de portadores gasosos

incluem dióxido de carbono e nitrogênio.

No preparo das composições para forma de dosagem oral, quaisquer veículos farmacêuticos convenientes podem ser empregados. Por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, preservativos, agentes corantes, e outros mais podem ser usados para formar preparações líquidas orais tais como suspensões, elixires e soluções; enquanto portadores tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes, e outros mais podem ser usados para formar preparações sólidas orais tais como pós, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas são as unidades de dosagem oral preferidas por meio das quais portadores farmacêuticos sólidos são empregados. Opcionalmente, comprimidos podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não-aquosas padrões.

Um comprimido contendo a composição desta invenção pode ser preparado por compressão ou modelagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes ou adjuvantes acessórios. Comprimidos prensados podem ser preparados através de compressão, em uma máquina adequada, do ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, agente tensoativo ou dispersante. Comprimidos modelados podem ser produzidos por modelagem em uma máquina adequada, de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Cada comprimido de preferência contém de cerca de 0,05 mg a cerca de 5 g do ingrediente ativo e cada selo ou cápsula de preferência contendo de cerca de 0,05 mg a cerca de 5 g do ingrediente ativo.

Por exemplo, uma formulação pretendida para a administração oral a humanos pode conter de cerca de 0,5 mg a cerca de 5 g de agente ativo, combinado com uma quantidade apropriada e conveniente de material portador que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95 porcento da composição total. Formas de dosagem unitária geralmente conterão entre cerca de 1 mg a cerca de 2 g do ingrediente ativo, tipicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg,

200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, ou 1000 mg.

Composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para administração parenteral podem ser preparadas como soluções ou suspensões dos compostos ativos em água. Um tensoativo adequado pode 5 ser incluído tal como, por exemplo, hidroxipropilcelulose. Dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos, e misturas dos mesmos em óleos. Além disso, um preservativo pode ser incluído para prevenir o desenvolvimento prejudicial de micro-organismos.

Composições farmacêuticas da presente invenção adequadas 10 para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis. Além disso, as composições podem estar na forma de pós estéreis para a preparação extemporânea de tais soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma injetável final deve ser estéril e deve ser eficazmente fluida para fácil fluidez na seringa. As composições farmacêuticas devem 15 ser estáveis sob as condições de fabricação e armazenagem; desta forma, de preferência deve ser preservadas contra a ação contaminadora de micro-organismos tais como bactérias e fungos. O portador pode ser um solvente ou veículo de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), óleos vegetais, e 20 misturas adequadas dos mesmos.

Composições farmacêuticas da presente invenção podem estar em uma forma adequada para uso tópico tal como, por exemplo, um aerosol, creme, unguento, loção, pó de polvilhamento, ou similares. Além disso, as composições podem estar em uma forma adequada para uso em dispositivos transdérmicos. Estas formulações podem ser preparadas, usando um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por meio de métodos de processamento convencionais. Como um exemplo, um creme ou unguento é preparado por mistura de material hidrofílico e água, junto com cerca de 5% em peso a cerca de 10% em peso do composto, 25 para produzir um creme ou unguento possuindo uma consistência desejada.

Composições farmacêuticas desta invenção podem estar em uma forma adequada para administração retal em que o portador é um sóli-

do. É preferível que a mistura forme supositórios de dose unitária. Portadores adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais comumente usados na técnica. Os supositórios podem ser convenientemente formados por primeiramente mistura da composição com o(s) portador(es) amaciado(s) ou fundido(s) seguido por esfriamento e moldagem em moldes.

Além dos ingredientes portadores acima mencionados, as formulações farmacêuticas descritas acima podem incluir, quando apropriado, um ou mais ingredientes portadores adicionais tais como diluentes, tampões, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensoativos, espessantes, lubrificantes, preservativos (incluindo antioxidantes) e similares. Além disso, outros adjuvantes podem ser incluídos para produzir a formulação isotônica com o sangue do recipiente pretendido. Composições contendo um composto de fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, podem também ser preparados em forma concentrada de pó ou líquido.

Geralmente, níveis de dosagem na ordem de 0,01 mg/kg a cerca de 150 mg/kg de peso corporal por dia são úteis no tratamento das condições acima indicadas, ou alternativamente cerca de 0,5 mg a cerca de 7 g por paciente por dia. Por exemplo, obesidade pode ser eficazmente tratada pela administração de cerca de 0,01 a 50 mg do composto por quilograma de peso corporal por dia, ou alternativamente cerca de 0,5 mg a cerca de 3,5 g por paciente por dia.

É entendido, no entanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, rotina de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e a severidade da doença particular passando por terapia.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados no tratamento de doenças ou condições nas quais GPR119 desempenha um papel.

Desta forma a invenção também fornece um método para o tratamento de uma doença ou condição na qual GPR119 desempenha um papel compreendendo uma etapa de administração a um sujeito em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Doenças ou condições nas quais GPR119 desempenha um papel incluem obesidade e diabetes. No contexto do presente pedido, o tratamento de obesidade pretende abranger o tratamento de doenças ou condições tais como obesidade e outros 5 transtornos alimentares associados com ingestão alimentar excessiva, por exemplo, por redução de apetite e peso corporal, manutenção de redução de peso e prevenção de ressalto e diabetes (incluindo diabetes Tipo 1 e Tipo 2, tolerância de glicose melhorada, resistência a insulina e complicações diabéticas tais como neuropatia, nefropatia, retinopatia, cataratas, complicações 10 cardiovasculares e dislipidemia). E o tratamento de pacientes que possuem uma sensibilidade anormal a gorduras ingeridas resultando em dispepsia funcional. Os compostos da invenção podem também ser usados para tratamento de doenças metabólicas tais como síndrome metabólica (síndrome X), tolerância de glicose melhorada, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis de HDL baixos e hipertensão. 15

Os compostos da invenção podem oferecer vantagens sobre compostos agindo por meio de diferentes mecanismos para o tratamento dos distúrbios acima mencionados pelo fato de que eles podem oferecer proteção de beta-célula, secreção de AMPc e insulina aumentada e também 20 esvaziamento gástrico lento.

Os compostos da invenção podem também ser usados para tratamento de condições caracterizadas por baixa massa óssea tais asosteopenia, osteoporose, artrite reumatóide, osteoartrite, doença periodontal, perda óssea alveolar, perda óssea de osteotomia, perda óssea idiopática da infância, doença de Paget, perda óssea devido a câncer metastático, lesões osteolíticas, curvatura da espinha e perda de altura. 25

A invenção também fornece um método para a regulação de saciedade compreendendo uma etapa de administração a um subjeito em necessidade desta de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), 30 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A invenção também fornece um método para o tratamento de obesidade compreendendo uma etapa de administração a um subjeito em

necessidade da mesma de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A invenção também fornece um método para o tratamento de diabetes, incluindo Diabetes Tipo 1 e Tipo 2, particularmente diabetes tipo 2,

5 compreendendo uma etapa de administração a um paciente em necessidade desta de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A invenção também fornece um método para o tratamento de síndrome metabólica (síndrome X), tolerância de glicose melhorada, hiperli-

10 pidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis de HDL baixos ou hipertensão compreendendo uma etapa de administração a um paciente em necessidade desta de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

A invenção também fornece um composto de fórmula (I), ou um

15 sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de uma condição tal como definido acima.

A invenção também fornece o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição tal como definido acima.

20 Nos métodos da invenção, o termo "tratamento" inclui tanto tratamento terapêutico quanto profilático.

Os compostos de fórmula (I) podem exibir propriedades vantajosas comparado a agonistas de GPR119 conhecidos, por exemplo, os com-

25 postos podem exibir potência ou estabilidade melhorada, ou solubilidade melhorada desta forma melhorando propriedades de absorção e biodisponibilidade, ou outras propriedades vantajosas para compostos a serem usados como farmacêuticos.

Os compostos de fórmula (I), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser administrados sozinhos ou em combinação

30 com um ou mais outros compostos terapeuticamente ativos. Os outros compostos terapeuticamente ativos podem ser para o tratamento da mesma doença ou condição como os compostos de fórmula (I) ou uma doença ou con-

dição diferente. Os compostos terapeuticamente ativos podem ser administrados simultaneamente, sequencialmente ou separadamente.

Os compostos de fórmula (I) podem ser administrados com outros compostos ativos para o tratamento de obesidade e/ou diabetes, por exemplo insulina e análogos de insulina, inibidores de lipase gástrica, inibidores de lipase pancreática, uréias e análogos de sulfonila, biguanidas, agonistas de  $\alpha$ 2, glitazonas, agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\alpha/\gamma$  mistos, agonistas de RXR, inibidores de oxidação de ácido graxo, inibidores de  $\alpha$ -glucosidase, inibidores de dipeptidil peptidase IV, agonistas de GLP-1, por exemplo, análogos e miméticos de GLP-1,  $\beta$ -agonistas, inibidores de fosfodiesterase, agentes de redução de lipídeo, inibidores de glicogênio fosforilase, agentes antiobesidade, por exemplo, inibidores de lipase pancreática, antagonistas de MCH-1 e antagonistas CB-1 (ou agonistas inversos), antagonistas de amilina, inibidores de lipoxigenase, análogos de somoestatina, ativadores de glicocinase, antagonistas de glucagon, agonistas de sinalização de insulina, inibidores de PTPIB, inibidores de gliconeogênese, agentes antilipolíticos, inibidores de GSK, agonistas de receptor de galanina, agentes anorécticos, agonistas de receptor de CCK, leptina, fármacos antiobesidade serotoninérgicos/dopaminérgicos, inibidores de re-captAÇÃO, por exemplo, sibutramina, antagonistas de CRF, proteínas de ligação de CRF, compostos tiromiméticos, inibidores de aldose redutase, antagonistas de receptor de glicocorticóide, inibidores de NHE-1 ou inibidores de sorbitol desidrogenase.

Terapia de combinação compreendendo a administração de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um outro agente antiobesidade representa um aspecto adicional da invenção.

A presente invenção também fornece um método para o tratamento de obesidade em um mamífero, tal como um humano, cujo método compreende administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro agente antiobesidade, a um mamífero em necessidade do mesmo.

A invenção também fornece o uso de um composto de fórmula

(I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro agente antiobesidade para o tratamento de obesidade.

A invenção também fornece o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para uso em combinação com outro agente antiobesidade, para o tratamento de obesidade.

O composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e o(s) outro(s) agente(s) antiobesidade podem ser coadministrados ou administrados sequencialmente ou separadamente.

10 Coadministração inclui administração de uma formulação que inclui tanto o composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, quanto o(s) outro(s) agente(s) antiobesidade, ou a administração simultânea ou separada de diferentes formulações de cada agente. Onde os perfis farmacológicos do composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e o(s) outro(s) agente(s) antiobesidade a 15 permite, coadministração dos dois agentes pode ser preferida.

A invenção também fornece o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro agente antiobesidade na fabricação de um medicamento para o tratamento de obesidade.

20 A invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro agente antiobesidade, e um portador farmacologicamente aceitável. A invenção também abrange o uso de tais composições 25 nos métodos descritos acima.

Agonistas de GPR119 são de uso particular em combinação com agentes antiobesidade de ação central.

O outro agente antiobesidade para uso nas terapias de combinação de acordo com este aspecto da invenção é de preferência um modulador de CB-1, por exemplo, um de antagonista CB-1 ou agonista inverso. 30 Exemplos de moduladores de CB-1 incluem SR141716 (rimonabante) e SLV-319 ((4S)-(-)-3-(4-clorofenil)-N-metil-N-[(4-clorofenil)sulfônio]-4-fenil-4,5-

di-hidro-1H-pirazol-1-carboxamida); assim como aqueles compostos descritos em EP576357, EP656354, WO 03/018060, WO 03/020217, WO 03/020314, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027076, WO 03/040105, WO 03/051850, WO 03/051851, WO 03/053431, WO 03/063781, WO 5 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 10 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 e WO 04/108728, e as referências descritas neste.

Outras doenças ou condições nas quais GPR119 foi sugerido para desempenhar um papel incluem aquelas descritas em WO 00/50562 e US 6.468.756, por exemplo, distúrbios cardiovasculares, hipertensão, distúrbios respiratórios, anormalidades gestacionais, distúrbios gastrointestinais, distúrbios imunes, distúrbios musculo-esqueléticos, depressão, fobias, ansiedade, distúrbios de humor e mal de Alzheimer.

Todas as publicações, incluindo, mas não limitado a, patentes e pedido de patente citados nesta especificação, são aqui incorporadas através de referência como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada através de referência aqui como completamente apresentado.

A invenção agora será descrita através de referência aos seguintes exemplos que são para propósitos ilustrativos e não devem ser interpretados como uma limitação do escopo da presente invenção.

#### Exemplos

#### Materiais e métodos

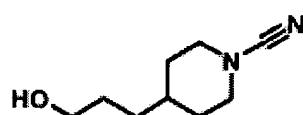
A cromatografia de coluna foi realizada em SiO<sub>2</sub> (malha de 40 a 63) a não ser que especificado de outra forma. Dados de LCMS foram obtidos como segue: coluna de C<sub>18</sub> de 3 $\mu$  de Atlantis (3,0 X 20,0 mm, taxa de fluxo = 0,85 mL/min) eluindo com uma solução de H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN contendo HCO<sub>2</sub>H a 0,1% durante 6 minutos com detecção de UV em 220 nm. Infor-

mação de gradiente: 0,0 a 0,3 min: 100% de H<sub>2</sub>O; 0,3 a 4,25 min: Eleva-se até 10% de H<sub>2</sub>O-90% de CH<sub>3</sub>CN; 4,25 a 4,4 min: Eleva-se até 100% de CH<sub>3</sub>CN; 4,4 a 4,9 min: Mantém-se em 100% de CH<sub>3</sub>CN; 4,9 a 6,0 min: Retorna a 100% de H<sub>2</sub>O. Os espectros de massa foram obtidos usando uma fonte de ionização por eletrovaporização nos modos de íon ou positivo (ES<sup>+</sup>) ou negativo (ES<sup>-</sup>).

Abreviações e acrônimos: Ac: Acetila; M-BU: *n*-Butila; *t*-Bu: *terc*-Butila; DIAD: Azodicarboxilato de di-isopropila; DIPEA: *N,N*-Di-isopropiletilamina; DMF: Dimetilformamida; EDCI: Hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida; Et: Etila; h: hora(s); HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol; IH: Iso-hexano; *i*Pr: Isopropila; Me: Metila; Ph: Fenila; RP-HPLC: Cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa; TR: Tempo de retenção; THF: Tetra-hidrofurano.

As sínteses dos seguintes compostos foram descritas em outra parte: 3-*terc*-Butil-5- cloro-[1,2,4]oxadiazol: WO 95/05368; 4-((*E*)-2-Etoxicarbonil-1-metil-vinil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila: US Patent 6.518.423; *N*-Hidróxi-isobutiramidina: *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7316-7321; 2-flúor-4-hidroxibenzoato de metila: *J. Comb. Chem.* 2002, 3, 177-180; 3-Piperidin-4-il-propan-1-ol e 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila: *Tetrahedron* 1999, 55, 11619-11639. Todos os outros compostos foram disponíveis de fontes comerciais.

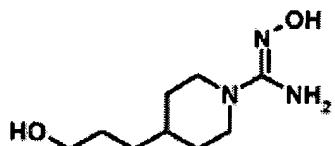
Preparação 1: 4-(3-Hidroxipropil)piperidina-1-carbonitrilo



Uma suspensão de NaHCO<sub>3</sub> (35,2 g, 0,42 mol) em H<sub>2</sub>O (70 mL) foi adicionada a uma solução agitada de 3-piperidin-4-ilpropan-1-ol (20,0 g, 0,14 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em 0°C. Uma solução de BrCN (17,8 g, 0,17 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19 mL) foi adicionada à reação durante 1 min, em seguida agitação foi continuada em 0°C durante 0,5 hora. A reação foi em seguida agitada em 20°C durante 2 h, antes de ser lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e salmoura. A solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a

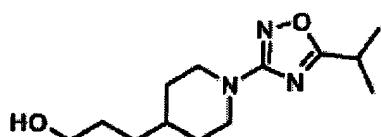
vácuo para fornecer um óleo que foi dissolvido em uma pequena quantidade de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , antes de ser filtrada através de uma almofada de  $\text{SiO}_2$ , eluindo com  $\text{EtOAc}$ . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título:  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ ) = 169,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

5 Preparação 2: N-Hidróxi-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamidina



Uma mistura de 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonitrilo (Preparação 1, 3,00 g, 17,8 mmols),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,46 g, 17,8 mmols), e  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$  (2,48 g, 35,7 mmols) em  $\text{EtOH}$  (20 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) foi aquecida sob refluxo durante 16 horas. O  $\text{EtOH}$  foi removido a vácuo, em seguida a fase aquosa foi extraída com  $\text{EtOAc}$  (5x). A fase aquosa foi em seguida saturado com  $\text{NaCl}$ , antes de ser extraída novamente com  $\text{EtOAc}$  (5x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, antes de serem secos ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados, e concentrados para fornecer o composto do título:  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ ) = 202,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

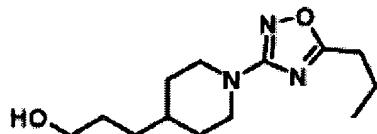
15 Preparação 3: 3-[1-(5-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]propan-1-ol



DIPEA (3,25 g, 25,2 mmols), N-hidróxi-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamidina (Preparação 2, 1,54 g, 7,6 mmols), e  $\text{HOEt}$  (1,29 g, 8,4 mmols) foram adicionados a uma solução agitada de ácido isobutírico (0,67 g, 7,6 mmols) em DMF anidrosa (10 mL). Depois de 20 10 min, EDCI (1,76 g, 9,2 mmols) foi adicionado, em seguida agitação foi continuada durante 16 horas. A reação foi diluída com  $\text{H}_2\text{O}$ , em seguida a mistura foi extraída com  $\text{EtOAc}$  (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado,  $\text{H}_2\text{O}$ , e salmoura, antes de serem secos ( $\text{MgSO}_4$ ). Filtragem e evaporação de solvente forneceram um óleo amarelo que foi tratado com  $\text{PhMe}$ . A mistura foi aquecida sob refluxo durante 0,5 hora. No resfriamento, a reação foi purificada através de croma-

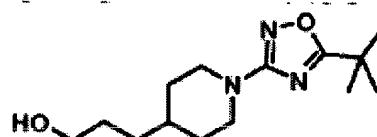
tografia de coluna (1H-EtOAc, 2:3) para produzir o composto do título:  $m/z$  ( $ES^+$ ) = 254.1 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

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



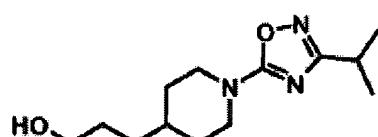
Este composto foi preparado de N-hidróxi-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamidina (**Preparação 2**) e ácido butírico usando um procedimento similar àquele delineado na **Preparação 3**:  $m/z$  ( $ES^+$ ) = 254,1 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

Preparação 5: 3-[1-(5-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]propan-1-ol



Este composto foi preparado de N-hidróxi-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamidina (**Preparação 2**) e ácido piválico usando um procedimento similar àquele delineado na **Preparação 3**:  $m/z$  ( $ES^+$ ) = 268,1 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

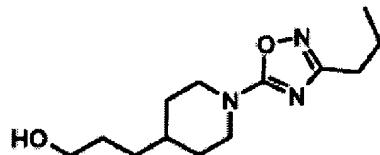
Preparação 6: 3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol



$ZnCl_2$  (1M em Et<sub>2</sub>O, 145 mL, 145 mmols) foi adicionado durante 20 min a uma solução agitada de 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonitrilo (Preparação 1, 20,3 g, 121 mmols) e N-hidróxi-isobutiramidina (14,8 g, 145 mmols) em EtOAc (290 mL) e THF (270 mL). Depois de 2 h, o precipitado branco que formou-se foi coletado e lavado com THF-EtOAc (1:1, 50 mL). Este precipitado foi dissolvido em EtOH (550 mL) e HCl a 12M (70 mL), em seguida a solução foi agitada com aquecimento de a 70°C durante 16 horas. O EtOH foi removido a vácuo, o restante foi diluído com H<sub>2</sub>O, em seguida o pH foi ajustado a 7 com NaHCO<sub>3</sub> sólido. A mistura foi extraída com EtOAc (3x), em seguida os extractos combinados foram lavados com salmoura, an-

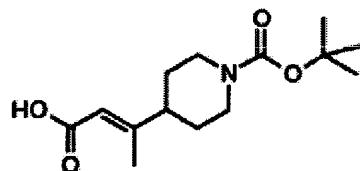
tes de serem secos ( $\text{MgSO}_4$ ). Filtragem e remoção de solvente forneceram o composto do título:  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ ) = 254,1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Preparação 7: 3-[1-(3-Propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propan-1-ol



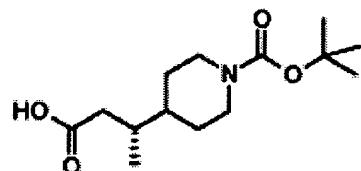
Este composto foi preparado por condensação de 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonitrilo (Preparação 1) com *N*-hidroxibutiramidina usando um procedimento similar àquele delineado na Preparação 6:  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ ) = 254,2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Preparação 8: 4-((*E*)-2-Carbóxi-1-metilvinil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



Uma solução de 4-((*E*)-2-etoxicarbonil-1-metilvinil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (18,7 g, 62,9 mmols) em  $\text{MeOH}$  (90 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) foi tratada com  $\text{NaOH}$  a 2M (94,5 mL, 189,0 mmols). A reação foi agitada durante 16 horas, o  $\text{MeOH}$  foi removido sob pressão reduzida, em seguida o restante foi dividido entre  $\text{EtOAc}$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . A camada aquosa foi separada e acidificada a pH 2 com  $\text{HCl}$  a 12M, antes de ser extraída com  $\text{EtOAc}$  (2x). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados, e concentrados, em seguida o restante foi recristalizado de  $\text{EtOAc}-\text{IH}$  para fornecer o composto do título:  $m/z$  ( $\text{ES}^-$ ) = 268,3  $[\text{M} - \text{H}]^-$ .

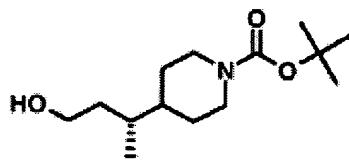
Preparação 9: 4-((*R*)-2-Carbóxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



4-((*E*)-2-Carbóxi-1-metilvinil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-

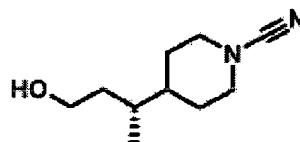
butila (Preparação 8, 130,0 g, 0,483 mol) foi colocado em um frasco de hidrogenação sob uma atmosfera de Ar, em seguida MeOH desgaseificado (400 mL) foi adicionado.  $[\text{Rh}(\text{norbornadieno})_2]\text{BF}_4$  (1,80 g, 4,81 mmols) e (S)-1-[(*R*)-2-(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenil]etilbis(2-metilfenil)fosfina (2,90 g, 5,08 mmols) foram colocados em um frasco de Schlenk separado sob Ar, antes de serem tratados com MeOH desgaseificado (200 mL). Esta mistura de catalisador foi agitada durante 15 min em temperatura ambiente, antes de ser transferida por meio de cânula no frasco de hidrogenação. O Frasco de Schlenk foi rinsado com mais MeOH desgaseificado (100 mL). Estas lavagens foram transferidas ao frasco de hidrogenação, em seguida mais MeOH desgaseificado (300 mL) foi adicionado. O frasco de hidrogenação foi selado, o Ar recolocado por  $\text{H}_2$ , e a pressão fixada a 105 kPa (1,05 bar). A mistura de reação foi aquecida a 35°C, e agitação/sacudida foi iniciada. Depois de 48 horas, a reação foi interrompida, e uma amostra representativa da mistura de reação foi analisada através de HPLC e  $^1\text{H}$  RMN. A conversão foi 100% e a pureza enantiomérica do (*R*)-ácido bruto foi 98,2%, tal como verificado pelo seguinte método de HPLC: Coluna: QUIRALPAK AD-H (previamente usado com solventes contendo  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) 4,6 x 250 mm; Solvente:  $\text{C}_6\text{H}_{14}$ -ZPrOH (97:3 isocrático); Temperatura: 20°C; Taxa de fluxo: 1 mL/min; detecção de UV (210, 230 nm); Amostra: 100  $\mu\text{L}$  de solução de reação dissolvido com 1 mL de MeOH. Tempos de retenção: (S)-ácido: 19,3 minutos, (*R*)-ácido: 20,6 min, ácido enóico de partida: 22,1 minutos. Procedimento de isolamento: O MeOH foi evaporado, em seguida o produto de hidrogenação bruto foi dissolvido em *t*-BuOMe e extraído com NaOH aquoso. A fase aquosa foi adicionada a uma mistura de HCl a 1M e EtOAc. A fase aquosa foi extraída também com EtOAc, em seguida os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secos ( $\text{MgSO}_4$ ). O composto do título foi isolado em seguida à filtragem e remoção completa do solvente.

Preparação 10: 4-((*R*)-3-Hidróxi-1-metilpropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



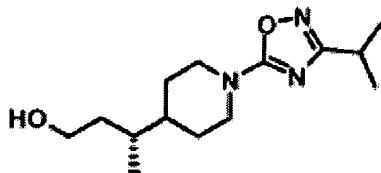
BH<sub>3</sub>-THF (1M, 15,7 mL, 15,7 mmols) foi adicionado gota a gota durante 5 min a uma solução agitada de 4-((R)-2-carbóxi-1-metiletil)piperidina-1-carboxilato *terc*-butila de (Preparação 9, 1,70 g, 6,3 mmols) em THF anidroso em 0°C. Depois de 1 hora, a reação foi tratada 5 com Et<sub>2</sub>O, em seguida com HCl a 2M. A camada orgânica foi lavada com salmoura, antes de ser secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Filtragem, evaporação de solvente, e cromatografia de coluna (EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 :3) forneceram o composto do título: TR = 3,17 min; *m/z* (ES<sup>+</sup>) = 258,1 [M+ H]<sup>+</sup>.

Preparação 11: 4-((R)-3-Hidróxi-1-metilpropil)piperidina-1-carbonitrilo



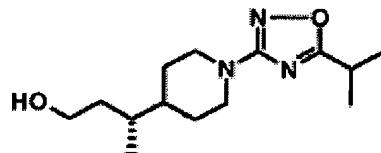
10 Uma mistura de 4-((R)-3-hidróxi-1-metilpropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Preparação 10, 6,2 g, 14,9 mmols) e HCl a 4M em dioxano (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente. Depois de 3 h, os solventes foram removidos sob pressão reduzida para fornecer o sal de hidrocloreto de (R)-3-piperidin-4-il-butan-1-ol: δ<sub>H</sub> ({CD<sub>3</sub>}<sub>2</sub>SO) 0,83 (d, 3H), 1,19 a 1,28 (m, 1H), 1,38 a 1,59 (m, 5H), 1,64 a 1,76 (m, 2H), 2,75 a 2,87 (m, 2H), 3,20 a 3,30 (m, 2H), 3,35 a 3,60 (m, 4H). Uma mistura agitada deste composto (0,93 g, 4,8 mmols) e NaHCO<sub>3</sub> (1,61 g, 19,2 mmols) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O (4:1, 15 mL) em 0°C foi tratada com uma solução de BrCN (0,61 g, 5,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). A reação foi agitada em 20°C durante 2 h, antes 15 de ser dividida entre H<sub>2</sub>O e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi separada e secada (MgSO<sub>4</sub>). Filtragem, evaporação de solvente, e cromatografia *instantânea* (EtOAc) forneceram o composto do título: TR = 2,45 min; *m/z* (ES<sup>+</sup>) = 183,1 [M + H]<sup>+</sup>.

20 Preparação 12: (R)-3-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]butan-1-ol



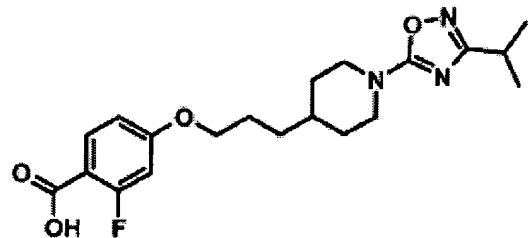
Condensação de 4-((*R*)-3-hidróxi-1-metilpropil)piperidina-1-carbonitrilo (Preparação 11, 0,53 g, 2,9 mmol) com N-hidroxiisobutiramidina (0,36 g, 3,5 mmol), empregando procedimentos similares àqueles delineados na Preparação 6, forneceu o composto do título: TR = 2,92 minutos; *m/z* (ES<sup>+</sup>) = 268,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparação 13: (*R*)-3-[1-(5-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]butan-1-ol



Uma mistura de 4-((*R*)-3-hidróxi-1-metilpropil)piperidina-1-carbonitrilo (Preparação 11, 1,00 g, 5,2 mmol) e NH<sub>2</sub>OH (50 % em peso em 10 H<sub>2</sub>O, 0,63 mL, 10,4 mmol) em EtOH (10 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada, azeotropando com PhMe (3x), para fornecer um óleo amarelo pálido viscoso. Uma mistura deste óleo, EDCI (1,20 g, 6,22 mmol), HOBt (0,77 g, 5,70 mmols), ácido isobutírico (0,50 mL, 5,44 mmols), e DIPEA (2,70 mL, 15,54 mmols) em DMF anidra (10 mL) foi agitada durante 16 h, antes de ser dividida entre H<sub>2</sub>O e EtOAc. A camada orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e salmoura, antes de serem secos (MgSO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados. O restante foi aquecido sob refluxo em PhMe durante 3 horas, em seguida os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia 15 instantânea (EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:3) para fornecer o composto do título: TR = 3,20 minutos; *m/z* (ES<sup>+</sup>) = 268,1 [M+ H]<sup>+</sup>.

Preparação 14: Ácido 2-flúor-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propóxi}-benzoico.



DIAD (20,2 mL, 102,8 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de 2-flúor-4-hidroxibenzoato de metila (13,43 g, 79,1 mmols), 3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]-propan-1-ol (Preparação 6, 20,00 g, 79,1 mmols), e  $\text{PPh}_3$  (24,85 g, 95,0 mmols) em THF anidroso. Depois de 5 30 min, o solvente foi removido a vácuo, em seguida o restante foi triturado com  $\text{IH-Et}_2\text{O}$ . O sólido produzido foi filtrado e lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$ . As lavagens combinadas e filtrado foram concentrados sob pressão reduzida, em seguida o resíduo foi purificado através de cromatografia *instantânea* ( $\text{EtOAc-IH}$ , 1:4) para gerar 10 2-flúor-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propóxi}benzoato de metila. Este composto foi agitado com  $\text{LiOH-H}_2\text{O}$  (33,2 g, 791 mmols) em  $\text{MeOH}$  (400 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) durante 16 horas. O  $\text{MeOH}$  foi evaporado sob pressão reduzida, em seguida o restante foi dividido entre  $\text{NaOH}$  a 2M e  $\text{Et}_2\text{O}$ . A fase aquosa foi acidificada a pH 2, antes de ser extraída com  $\text{EtOAc}$ . Os extratos orgânicos foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados, concentrados, e recristalizados de  $\text{EtOAc}$  para fornecer o composto do 15 título:  $\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,26 a 1,40 (m, 8H), 1,46 a 1,62 (m, 3H), 1,81 a 1,93 (m, 4H), 2,95 (sept, 1H), 3,02 a 3,12 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 4,16 a 4,22 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 8,01 (t, 1H);  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ ) = 392,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

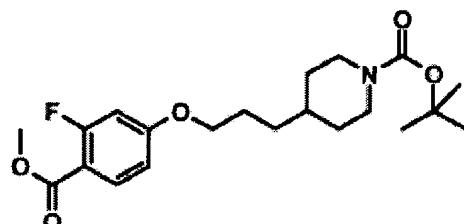
Os ácidos listados na tabela 1 foram sintetizados por condensação 20 Mitsunobu do fenol apropriado com o álcool apropriado seguido por saponificação, empregando procedimentos similares àqueles delineados na Preparação 14.

Tabela 1

Preparação	Estrutura	Nome	Espectros
15		Ácido 2-flúor-4-{(R)-3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)piperidin-4-yl]propóxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>-</sup> ) = 404,5 [M - H] <sup>-</sup>
16		Ácido 4-{(R)-3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)piperidin-4-yl]butoxi}-2-metilbenzoico	$m/z$ (ES <sup>-</sup> ) = 400,5 [M - H] <sup>-</sup>
17		Ácido 4-{3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)piperidin-4-yl]propóxi}-2-metilbenzoico	$\delta_H$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,26 a 1,40 (m, 8H), 1,46 a 1,62 (m, 4H), 1,81 a 1,92 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,94 (sept, 1H), 3,02 a 3,13 (m, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,15 a 4,21 (m, 2H), 6,78 a 6,81 (m, 2H), 8,07 (d, 1H)
18		Ácido 2-flúor-4-{3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)piperidin-4-yl]propóxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 392,0 [M + H] <sup>+</sup>
19		Ácido 2-flúor-4-{5-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)piperidin-4-yl]propóxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 392,0 [M + H] <sup>+</sup>
20		Ácido 4-{3-[1-(5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)piperidin-4-yl]propóxi}-2-fluorobenzoico	$m/z$ (ES <sup>-</sup> ) = 404,4 [M - H] <sup>-</sup>

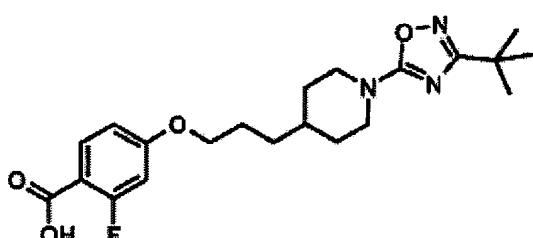
21		Ácido 2-flúor-4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]propóxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 392,3 [M + H] <sup>+</sup>
22		Ácido 4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piperidin-4-il]propóxi}-2-metilbenzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 386,4 [M - H] <sup>-</sup>
23		Ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propóxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 374,0 [M + H] <sup>+</sup>

Preparação 24: 4-[3-(3-flúor-4-metoxicarbonilfenoxi)propil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila.



Este composto foi preparado por condensação Mitsunobu de 2-flúor-4-hidroxibenzoato de metila com 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila por um procedimento similar àquele delineado na Preparação 14:  $m/z$  (ES<sup>+</sup>) = 396,3 [M+ H]<sup>+</sup>.

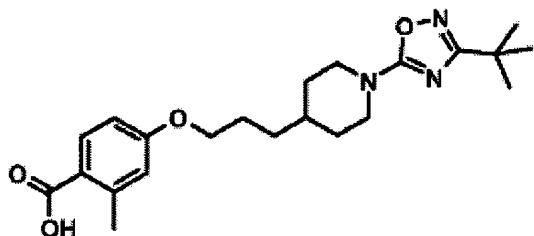
Preparação 25: Ácido 4-{3-[1-(3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propóxi}-2-flúorbenzoico.



Uma solução de 4-[3-(3-flúor-4-metoxicarbonilfenoxi)propil]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (Prepara-

ção 24, 3,49 g, 8,83 mmols) foi agitada com HCl a 4M em dioxano (25 mL) durante 1 hora em 20°C. O solvente foi removido, em seguida o resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O para produzir o sal de hidrocloreto de 2-flúor-4-(3-piperidin-4-il-propóxi)benzoato de metila: *m/z* (ES<sup>+</sup>) = 296,1 [M + H]<sup>+</sup>. Uma solução agitada deste composto (1,25 g, 3,8 mmols) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,33 g, 9,5 mmols) em DMF anidrosa (15 mL) foi tratada com uma solução de 3-*terc*-butil-5-cloro-[1,2,4]oxadiazol (076 g, 475 mmols) em DMF anidrosa (10 mL). Depois de 1 hora, H<sub>2</sub>O foi adicionado, em seguida a mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O. Os extratos etéreos foram lavados com HCl a 1M, antes de serem secos (MgSO<sub>4</sub>). Filtragem e evaporação de solvente forneceram 4-{3-[1-(3-*terc*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propóxi}-2-fluorobenzoato de metila: *m/z* (ES<sup>+</sup>) = 420,1 [M + H]<sup>+</sup>. Saponificação deste éster, empregando um método similar àquele delineado na Preparação 14, forneceu o composto do título: *m/z* (ES<sup>-</sup>) = 404,5 [M - H]<sup>-</sup>.

15 **Preparação 26:** Ácido 4-{3-[1-(3-*terc*-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propóxi}-2-metil-benzoico.



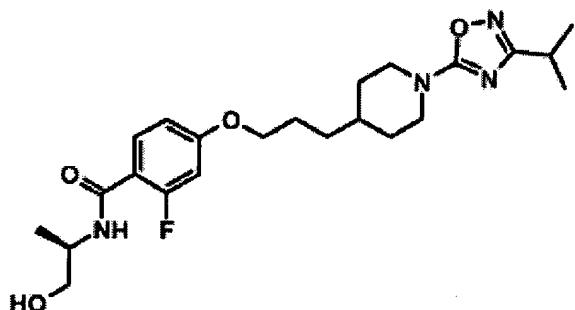
Este composto foi preparado de 4-hidróxi-2-metilbenzoato de metila e 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, empregando procedimentos similares àqueles delineados nas Preparações 24 e 25: *m/z* (ES<sup>-</sup>) = 400,5 [M - H]<sup>-</sup>.

Os ácidos benzoicos catalogados na Tabela 2 foram também preparados empregando procedimentos similares àqueles delineados nas Preparações 24 e 25.

Tabela 2

Preparação	Estrutura	Nome	Espectros
27		Ácido 4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 402,2 [M + H] <sup>+</sup>
28		Ácido 2-metil-4-{3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 388,2 [M + H] <sup>+</sup>
29		Ácido 4-{3-[1-(3-ethyl-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}-benzoico	$m/z$ (ES <sup>+</sup> ) = 374,2 [M + H] <sup>+</sup>

Exemplo 1: 2-flúor-N-((R)-2-hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}benzamida



HOBt-H<sub>2</sub>O (8,76 g, 63,9 mmols) foi adicionado a uma solução 5 agitada de ácido 2-flúor-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-4-il]propoxi}benzoico (Preparação 14, 20,00 g, 51,2 mmols) e EDCI (12,21 g, 63,9 mmols) em THF (400 mL). Depois de 1 h, (R)-2-amino-1-propanol (7,68 g, 102,4 mmols) foi adicionado, em seguida agitação foi continuada em temperatura ambiente durante 4 horas. O THF foi removido a vácuo, em seguida 10 o resíduo foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A solução de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi lavada com NaOH a 1M (2x) e HCl a 1M, antes de serem secos (MgSO<sub>4</sub>). Filtragem, evaporação de solvente, e recristalização de EtOAc forneceram o composto do título: δ<sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>) 1,27 a 1,39 (m, 1H), 1,47 a 1,61 (m, 3H), 1,80 a 1,92 (m, 4H), 2,81 (t, 1H), 2,93 (sept, 1H), 3,02 a 3,12 (m, 2H), 3,64 a 3,71 (m, 1H),

3,78 a 3,84 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,16 a 4,20 (m, 2H), 4,30 a 4,40 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,77 a 6,83 (m, 2H), 8,06 (t, 1H);  $m/z$  ( $ES^+$ ) = 449,1  $[M + H]^+$ .

As amidas listadas na tabela 3 foram sintetizadas por condensação do ácido apropriado com a amina apropriada, empregando procedimentos similares àqueles delineados no Exemplo 1.

Tabela 3

Preparação	Estrutura	Nome	Espectros
2		4-[3-[1-(3-tert-Butyl- [1,2,4]oxadiazol-5- il)piperidin-4- il]propóxi]-2-fluor- N-(( <i>R</i> )-2-hidróxi-1- metiletil)benzamida	TR = 3,61 min, $m/z$ ( $ES^+$ ) = 463,1 $[M - H]^+$
3		4-[3-[1-(3-tert- Butyl- [1,2,4]oxadiazol-5- il)piperidin-4- il]propóxi]- N-(( <i>R</i> )-2- hidróxi-1-metiletil)- 2-metilbenzamida	TR = 3,54 min, $m/z$ ( $ES^+$ ) = 459,1 $[M - H]^+$
4		4-[3-[1-(3-terc- Butyl- [1,2,4]oxadiazol-5- il)piperidin-4- il]propóxi]- N-ethyl-2- fluorobenzamida	TR = 4,02 min, $m/z$ ( $ES^+$ ) = 433,1 $[M - H]^+$
5		4-[3-[1-(3-terc- Butyl- [1,2,4]oxadiazol-5- il)piperidin-4- il]propóxi]- 2-fluor- N-(2- hidroxietil)benzamida	$\delta_H$ ( $CDCl_3$ ) 1,17 a 1,55 (m, 14H), 1,69 a 1,82 (m, 4H), 2,60 (t, 1H), 2,90 a 3,00 (m, 2H), 3,53 a 3,60 (m, 2H), 3,73 a 3,80 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,01 a 4,10 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 a 7,05 (br m, 1H), 7,99 (t, 1H)

6		4-{3-[1-(3-tert- Butyl- [1,2,4]oxadiazol-3- il)piperidin-4- il]propóxi}-2-flúor- N-((R)-2-hidróxi-1- metiletil)benzamida	TR = 3,89 min, <i>m/z</i> (ES <sup>-</sup> ) = 507,5 [M + HCO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup>
7		2-flúor-N-((R)-2- hidróxi-1-metiletil)- 4-{3-[1-(5- isopropil- [1,2,4]oxadiazol-4- il)propóxi]- benzamida	TR = 3,62 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 449,1 [M + H] <sup>+</sup>
8		<i>N</i> -((R)-2-hidróxi-1- metiletil)-4-{3-[1- (5-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-3- il)-piperidin-4- il]propóxi}-2- metilbenzamida	TR = 3,52 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 445,1 [M + H] <sup>+</sup>
9		2-flúor-N-(2- hidroxietil)-4-{3-[1- (3-isopropil- [1,2,4]oxadiazol-5- il)-piperidin-4- il]propóxi}- benzamida	TR = 3,36 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 435,0 [M + H] <sup>+</sup>

10		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propóxi}-2-metilbenzamida	$\delta_H$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,23 a 1,39 (m, 1H), 1,45 a 1,62 (m, 3H), 1,80 a 1,90 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,72 (t, 1H), 2,93 (sept, 1H), 3,01 a 3,11 (m, 2H), 3,63 a 3,70 (m, 1H), 3,79 a 3,85 (m, 1H), 3,99 (t, 2H), 4,13 a 4,20 (m, 2H), 4,25 a 4,35 (m, 1H), 5,84 a 5,90 (br m, 1H), 6,71 a 6,78 (m, 2H), 7,38 (d, 1H); <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 445,1 [M + H] <sup>+</sup>
11		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-hidróxi-1-metiletil)-4-{(R)-3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]butoxi}-2-metilbenzamida	TR = 3,54 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 459,2 [M + H] <sup>+</sup>
12		2-fluor- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-hidróxi-1-metiletil)-4-{(R)-3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]butoxi}-benzamida	TR = 3,84 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 463,1 [M + H] <sup>+</sup>
13		<i>N</i> -(2-Hidroxietil)-4-{(3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-il]propóxi)-2-metilbenzamida	TR = 3,44 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 431,1 [M + H] <sup>+</sup>

14		2-flúor-N-(2-hidroxietil)-4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]propóxi}-benzamida	TR = 3,51 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 435,0 [M + H] <sup>+</sup>
15		2-flúor-N-((R)-2-hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propóxi}-benzamida	TR = 3,49 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 449,0 [M + H] <sup>+</sup>
16		2-flúor-N-((R)-2-hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]propóxi}-benzamida	TR = 3,61 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 449,0 [M + H] <sup>+</sup>
17		2-flúor-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]propóxi}-benzamida	TR = 3,62 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 391,1 [M + H] <sup>+</sup>
18		4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]propóxi}-2-metilbenzamida	TR = 3,54 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 387,1 [M + H] <sup>+</sup>

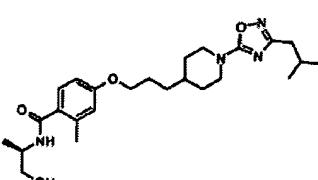
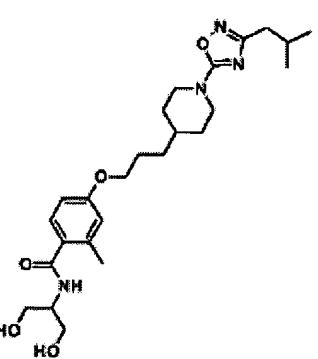
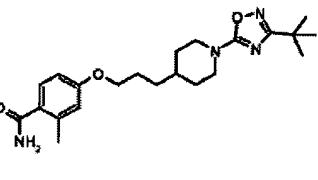
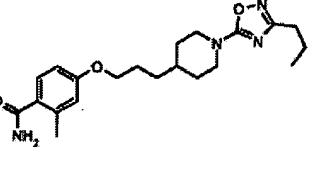
19		<i>N</i> -(2-Hidroxietil)-4-{3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-2-metilbenzamida	$\delta_H$ ( $CDCl_3$ ) 1,24 a 1,39 (m, 8H), 1,44 a 1,62 (m, 3H), 1,80 a 1,91 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,60 a 2,65 (br, 1H), 2,93 (sept, 1H), 3,01 a 3,12 (m, 2H), 3,59 a 3,65 (m, 2H), 3,82 a 3,88 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,14 a 4,21 (m, 2H), 6,18 a 6,24 (br m, 1H), 6,72 a 6,79 (m, 2H), 7,39 (d, 1H); $m/z$ ( $ES^+$ ) = 431,0 $[M + H]^+$
20		2-fluor- <i>N</i> -((R)-2-hidroxipropyl)-4-{3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	TR = 3,45 min, $m/z$ ( $ES^+$ ) = 449,0 $[M + H]^+$
21		2-fluor- <i>N</i> -((S)-2-hidroxipropyl)-4-{3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	$m/z$ ( $ES^+$ ) = 449,2 $[M + H]^+$

22		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-Hidroxipropil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-2-metilbenzamida	$\delta_H$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,25 a 1,40 (m, 10H), 1,44 a 1,62 (m, 3H), 1,80 a 1,90 (m, 4H), 2,45 a 2,51 (m, 4H), 2,92 (sept, 1H), 3,02 a 3,12 (m, 2H), 3,29 a 3,38 (m, 1H), 3,81 a 3,90 (m, 1H), 3,99 a 4,20 (m, 5H), 6,16 a 6,21 (br m, 1H), 6,72 a 6,79 (m, 2H), 7,40 (d, 1H); <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 445,1 [M + H] <sup>+</sup>
23		2-flúor- <i>N</i> -(2-hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	<i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 449,1 [M + H] <sup>+</sup>
24		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-Hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	TR = 3,45 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 431,0 [M + H] <sup>+</sup>
25		<i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,3-Dihidroxipropil)-2-flúor-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	TR = 2,82 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 465,2 [M + H] <sup>+</sup>

26		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,3-Dihydroxipropil)-2-fluor-4-{3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	TR = 2,85 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 465,1 [M + H] <sup>+</sup>
27		<i>N</i> -(2-Hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-metilbenzamida	<i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 445,1 [M + H] <sup>+</sup>
28		4-{3-[1-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-N-(2-hidroxietil)-2-metilbenzamida	TR = 3,55 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 445,2 [M + H] <sup>+</sup>
29		<i>N</i> -(2-Hidróxi-1-hidroximetiletil)-4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-2-metilbenzamida	$\delta_H$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,25 a 1,35 (m, 2H), 1,38 (d, 6H), 1,45 a 1,60 (m, 3H), 1,77 a 1,90 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,65 a 2,70 (m, 2H), 2,87 a 2,97 (m, 2H), 3,05 a 3,18 (sept, 1H), 3,90 a 4,05 (m 8H), 4,15 a 4,21 (m, 1H), 6,55 (br d, 1H), 6,72 a 6,80 (m, 2H), 7,42 (d, 1H); <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 461,3 [M + H] <sup>+</sup>

30		2-flúor-N-((S)-2-hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	TR = 3,55 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 449,3 [M + H] <sup>+</sup>
31		4-{3-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-2-metilbenzamida	TR = 3,56 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 388,3 [M + H] <sup>+</sup>
32		<i>N</i> -((S)-2,3-Dihidroxipropil)-4-{3-[1-(5-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-2-metilbenzamida	TR = 3,38 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 461,3 [M + H] <sup>+</sup>
33		<i>N</i> -((R)-3-[1-(3-isopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]butoxi)-2-metilbenzamida	TR = 3,65 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 401,2 [M + H] <sup>+</sup>
34		2-flúor-N-(2-hidroximetiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-piperidin-4-yl]propoxi}-benzamida	$\delta_H$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,25 a 1,40 (m, 8H), 1,38 (d, 6H), 1,45 a 1,60 (m, 3H), 1,80 a 1,94 (m, 4H), 2,52 a 2,57 (m, 2H), 2,88 a 2,98 (sept, 1H), 3,02 a 3,12 (m, 2H), 3,92 a 4,05 (m, 6H), 4,15 a 4,28 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,36 a 7,43 (br m, 1H), 8,05 (t 1H); <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 465,2 [M + H] <sup>+</sup>

35		<i>N</i> -(2-Hidróxi-1-hidroximetiletil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5- il)-piperidin-4- il]propóxi}-2- metilbenzamida	$\delta_H$ ( $\{\text{CD}_3\}_2\text{SO}$ ) 1,15 a 1,25 (m, 8H), 1,35 a 1,45 (m, 2H), 1,48 a 1,61 (br m, 1H), 1,73 a 1,82 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,78 a 2,88 (sept, 1H), 3,05 a 3,15 (m, 2H), 3,47 a 3,55 (m, 4H), 3,85 a 4,02 (m, 5H), 4,61 (t, 2H), 6,76 a 6,81 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H); $m/z$ ( $\text{ES}^+$ ) = 461,3 [ $M + \text{H}]^+$
36		<i>N</i> -((S)-2,3-Dihidroxipropil)-4-{3-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5- il)-piperidin-4- il]propóxi}-2- metilbenzamida	$\delta_H$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,25 a 1,40 (m, 8H), 1,45 a 1,60 (m, 3H), 1,80 a 1,90 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,90 a 3,11 (m, 5H), 3,60 a 3,70 (m, 4H), 3,85 a 3,95 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 4,14 a 4,21 (m, 2H), 6,19 a 6,25 (br, 1H), 6,70 a 6,80 (m, 2H), 7,39 (d, 1H); $m/z$ ( $\text{ES}^+$ ) = 461,2 [ $M + \text{H}]^+$
37		4-{3-[1-(5-Isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5- il)-piperidin-4- il]propóxi}-2- metilbenzamida	TR = 3,68 min, $m/z$ ( $\text{ES}^+$ ) = 401,2 [ $M + \text{H}]^+$

38		<i>N</i> -(( <i>R</i> )-2-Hidróxi-1-metiletil)-4-{3-[1-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-4- il)-piperidin-4- il]propóxi}-2-metilbenzamida	TR = 3,65 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 459,2 [M + H] <sup>+</sup>
39		<i>N</i> -(2-Hidróxi-1-hidroximetiletil)-4-{3-[1-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5- il)-piperidin-4- il]propóxi}-2-metilbenzamida	$\delta_H$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,02 (d, 6H), 1,24 a 1,39 (m, 2H), 1,45 a 1,65 (m, 3H), 1,80 a 1,90 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,42 (d, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,65 a 2,71 (m, 2H), 3,02 a 3,13 (m, 2H), 3,91 a 4,03 (m, 6H), 4,14 a 4,21 (m, 3H), 6,51 a 6,59 (br, 1H), 6,71 a 6,80 (m, 2H), 7,42 (d, 1H); <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 475,3 [M + H] <sup>+</sup>
40		4-{3-[1-(3-terc-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5- il)-piperidin-4- il]propóxi}-2-metilbenzamida	TR = 3,72 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 401,3 [M + H] <sup>+</sup>
41		2-Metil-4-{3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5- il)-piperidin-4- il]propóxi}-benzamida	TR = 3,48 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 387,2 [M + H] <sup>+</sup>

42		<i>N</i> -(2-Hidróxi-1-hidroximetiletil)-2-metil-4-[3-[1-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propóxi]-benzamida	TR = 3,23 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 461,2 [M + H] <sup>+</sup>
43		4-[3-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propóxi]- <i>N</i> -(2-hidróxi-1-hidroximetiletil)-2-metilbenzamida	TR = 3,15 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 447,2 [M + H] <sup>+</sup>
44		4-[3-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propóxi]-2-metilbenzamida	TR = 3,35 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 373,2 [M + H] <sup>+</sup>
45		4-[3-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propóxi]- <i>N</i> -((R)-2-hidróxi-1-metiletil)-2-metilbenzamida	TR = 3,33 min, <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 431,4 [M + H] <sup>+</sup>
46		4-[3-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-il]propóxi]- <i>N</i> -(2-hidróxi-1-hidroxietil)-2-metilbenzamida	$\delta_H$ (CDCl <sub>3</sub> ) 1,23 a 1,35 (m, 4H), 1,42 a 1,63 (m, 5H), 1,80 a 1,87 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,58 (q, 2H), 3,01 a 3,09 (m, 2H), 3,59 a 3,63 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,10 a 4,18 (m, 2H), 6,12 a 6,22 (br, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,37 (d, 1H); <i>m/z</i> (ES <sup>+</sup> ) = 417,2 [M + H] <sup>+</sup>

Os compostos da invenção podem também ser produzidos usando uma modificação do procedimento descrito no Exemplo 1 em que o solvente é diclorometano ao invés de THF, o HOBr-H<sub>2</sub>O é reagido com o EDCI antes de adição do ácido carboxílico, e uma amina adicional tal como 5 trietilamina é adicionada durante a formação de ligação de amida a fim de evitar a necessidade de usar um excesso do componente de amina, por exemplo, (R)-2-amino-1-propanol.

A atividade biológica dos compostos da invenção pode ser testada nos seguintes sistemas de ensaio:

10 Ensaio de Repórter de Levedura

Os ensaios de repórter com base em célula de levedura foram previamente escritos na literatura (por exemplo, veja Miret J. J. e outros, 2002, J. Biol. Chem., 277:6881-6887; Campbell R.M. e outros, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett, 9:2413-2418; King K. e outros, 1990, Science, 250:121-15 123); WO 99/14344; WO 00/12704; e US 6.100.042). Resumidamente, as células de levedura foram planejadas de modo que a G-alfa (GPA1) de levedura endógena fosse deletada e recolocada com quimeras de G-proteína construídas usando múltiplas técnicas. Adicionalmente, o GPCR de levedura endógena, Ste3 foi deletado para permitir expressão heteróloga de um GP-20 CR mamífero de escolha. Na levedura, elementos da trilha de transdução de sinalização de feromônio, que são conservados em células eucarióticas (por exemplo, a trilha de proteína cinase ativada por mitógeno), dirigem a expressão de Fus1. Por colocação da β-galactosidase (LacZ) sob o controle do promotor Fus1 (Fus1p), um sistema foi desenvolvido por meio do que a ativação de receptor resulta em uma leitura enzimática.

30 Células de levedura foram transformadas por uma adaptação do método de acetato de lítio descrito por Agatep e outros, (Agatep, R. e outros, 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). Resumidamente, células de levedura foram desenvolvidas durante a noite em placas de triptona de levedura (YT). DNA de filamento único portador (10μg), 2μg de cada um

dos dois plasmídeos repórteres Fus1p- LacZ (um com marcador de seleção URA e um com TRP), 2 $\mu$ g de GPR119 (receptor de humano ou camundongo) em vetor de expressão de levedura (2 $\mu$ g de origem de replicação) e um de tampão acetato de lítio/ polietileno glicol/ TE foi pipetado em um tubo de 5 Eppendorf. O plasmídeo de expressão de levedura contendo o controle receptor/ não-receptor possui um marcador de LEU. Células de levedura foram inoculadas dentro desta mistura e a reação prosseguiu em 30°C durante 60min. As células de levedura foram em seguida chocadas termicamente em 10 42°C durante 15min. As células foram em seguida lavadas e dispersadas em placas de seleção. As placas de seleção são veículos de levedura definidos sintéticos menos LEU, URA e TRP (SD-LUT). Depois de incubação em 30°C durante 2 a 3 dias, colônias que desenvolveram-se nas placas de seleção foram em seguida testadas no ensaio de LacZ.

A fim de desempenhar ensaios de enzima fluorimétricos para  $\beta$ -galactosidase, células de levedura portando o receptor GPR119 de humano ou camundongo foram desenvolvidas durante a noite em veículo SD-LUT líquido a uma concentração insaturada (isto é, as células foram ainda divididas e não tinham ainda alcançado a fase estacionária). Elas foram diluídas em veículo fresco a uma concentração de ensaio ideal e 90 $\mu$ l de células de 15 levedura adicionados a placas de poliestireno pretas de 96 poços (Costar). Compostos, dissolvidos em DMSO e diluídos em uma solução de DMSO a 10% a concentração de 10X, foram adicionados às placas e as placas colocadas em 30°C durante 4 horas. Depois de 4 horas, o substrato para a  $\beta$ -galactosidase foi adicionado a cada poço. Nestes experimentos, Di ( $\beta$ -D-20 galactopiranosídeo) de fluoresceína foi usado (FDG), um substrato para a enzima que libera fluoresceína, permitindo uma leitura fluorimétrica. 20  $\mu$ l por poço de FDG a 500 $\mu$ M/Triton X100 a 2,5% foram adicionados (o detergente foi necessário para produzir as células permeáveis). Depois de incubação das células com o substrato durante 60 minutos, 20  $\mu$ l por poço de 25 carbonato de sódio a 1M foram adicionados para concluir a reação e realçar o sinal fluorescente. As placas foram em seguida lidas em um fluorímetros 30 de 485/535nm.

Os compostos da invenção produzem um aumento no sinal fluorescente de pelo menos ~ 1,5 vezes aquele do sinal de base (isto é, o sinal obtido na presença de DMSO a 1% sem composto). Compostos da invenção que produzem um aumento de pelo menos 5 vezes podem ser preferidos.

5 **Ensaio de AMPc**

Uma linhagem de célula estável expressando GPR119 de humano recombinante foi estabelecida e esta linhagem de célula foi usada para investigar o efeito de compostos da invenção em níveis intracelulares de AMP cíclico (AMPc). As monocamadas de célula foram lavadas com solução 10 salina tamponada por fosfato e estimuladas em 37°C durante 30min com várias concentrações de composto em tampão de estimulação mais DMSO a 1%. Células foram em seguida lisadas e conteúdo de AMPc determinado usando o kit de AMPc de Perkin Elmer AlfaScreen® (Ensaio Homogêneo de Proximidade Luminescente Amplificado). Tampões e condições de ensaio 15 foram tal como descrito no protocolo do fabricante.

Compostos da invenção produziram um aumento dependente de concentração em nível de AMPc intracelular e geralmente tinham uma EC<sub>50</sub> de <10µM. Compostos mostrando uma EC<sub>50</sub> de menos do que 1 µM no ensaio de AMPc podem ser preferidos.

20 **Estudo de alimentação *in vivo***

O efeito de compostos da invenção sobre o peso corporal e ingestão de alimento e água foi examinado em ratos de Sprague-Dawley machos de alimentação livremente, mantidos em iluminação de fase reversa. Compostos de teste e compostos de referência foram dosados por rotinas 25 apropriadas de administração (por exemplo, intraperitonealmente ou oralmente) e medições produzidas durante as seguintes 24 horas. Ratos foram individualmente alojados em gaiolas de polipropileno com pisos de grade de metal em uma temperatura de 21 ± 4°C e 55 ± 20% de umidade. Bandejas de polipropileno com almofadas de gaiola foram colocadas debaixo de cada 30 gaiola para detectar qualquer derramamento de alimento. Animais foram mantidos em um ciclo de claro-escuro de fase reversa (luzes durante 8 horas de 09:30 a 17:30 horas) durante cujo tempo o ambiente foi iluminado por luz

vermelha. Animais tinham livre acesso a uma dieta de rato em pó-padrão e água de torneira durante um período de aclimatização de duas semanas. A dieta foi contida em jarros de alimentação de vidro com tampas de alumínio. Cada tampa tinha um buraco de 3 a 4 cm nela para permitir acesso ao alimento. Os animais, jarros de alimentação e água garrafas foram pesados (ao mais próximo de 0,1 g) no início do período escuro. Os jarros de alimentação e garrafas de água foram subsequentemente medidos 1, 2, 4, 6 e 24 horas depois que os animais foram dosados com um composto da invenção e quaisquer significantes diferenças entre os grupos de tratamento em linha de base comparado a controles tratados por veículo.

Compostos selecionados da invenção mostraram um efeito hipofágico estatisticamente significante em um ou mais momentos em uma dose de  $\leq 100$  mg/kg.

Efeitos antidiabéticos de compostos da invenção em um modelo *in vitro* de células beta pancreáticas (HIT-T15)

Cultura de Célula

Células de HIT-T15 (inoculação 60) foram obtidas de ATCC, e foram cultivadas em veículo de RPMI 1640 suplementado com soro de bezerro fetal a 10% e selenita de sódio a 30 nM. Todos os experimentos foram feitos com células em menos do que inoculação 70, de acordo com a literatura, que descrevem propriedades alteradas desta linhagem de célula em números de inoculação acima 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(I):44-8).

25 Ensaio de AMPc

Células de HIT-T15 foram plaqueadas em veículo de cultura-padrão em placas de 96 poços em 100.000 células/ 0,1ml/ poço e cultivadas durante 24 horas e o veículo foi em seguida descartado. Células foram incubadas durante 15 minutos em temperatura ambiente com 100  $\mu$ l de tampão de estimulação (solução de sal tamponada de Hanks, HEPES a 5 mM, IBMX a 0,5 mM, BSA a 0,1%, pH 7,4). Este foi descartado e recolocado com diluições de composto sobre a faixa 0,001, 0,003, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10,

30  $\mu$ M em tampão de estimulação na presença de DMSO a 0,5%. As células foram incubadas em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida 75  $\mu$ l de tampão de lise (HEPES a 5mM, Tween-20 a 0,3%, BSA a 0,1%, pH 7,4) foram adicionados por poço e a placa foi agitada em 900 rpm durante 20 5 minutos. Matéria particulada foi removida por centrifugação em 3000 rpm durante 5 minutos, em seguida as amostras foram transferidas em duplicata a placas de 384 poços, e processadas seguindo as instruções de kit de ensaio de AMPc de Perkin Elmer AlfaScreen. Resumidamente, 25  $\mu$ l de reações 10 foram fixados contendo 8  $\mu$ l de amostra, 5  $\mu$ l de mistura de conta acep-  
tora e 12  $\mu$ l de mistura de detecção, de modo que a concentração dos componentes de reação final seja a mesma tal como estabelecido nas instruções do *kit*. Reações foram incubadas em temperatura ambiente durante 150 minutos, e a placa foi lida usando um instrumento de Fusão de Packard. Medições para AMPc foram comparadas a uma curva-padrão de quantidades de 15 AMPc conhecidas (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 nM) para converter as leituras a quantidades de AMPc absolutas. Os dados foram analisados usando software de XLfit 3.

20 Compostos representativos da invenção foram constatados aumentar AMPc em uma EC<sub>50</sub> de menos do que 10  $\mu$ M. Compostos mostrando uma EC<sub>50</sub> de menos do que 1  $\mu$ M no ensaio de AMPc podem ser preferidos.

#### Ensaio de secreção de insulina

25 Células de HIT-T 15 foram plaqueadas em veículo de cultura padrão em placas de 12 poços em 106 células/ 1 ml/ poço e cultivadas durante 3 dias e o veículo foi em seguida descartado. Células foram lavadas 2 x com tampão de Krebs-Ringer (KRB) suplementado contendo NaCl a 119 mM, KCl a 4,74 mM, CaCl<sub>2</sub> a 2,54 mM, MgSO<sub>4</sub> a 1,19 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> a 1,19 mM, NaHCO<sub>3</sub> a 25 mM, HEPES a 10 mM em pH 7,4 e albumina de soro bovino a 0,1%. Células foram incubadas com 1 ml de KRB em 37°C durante 30 minutos, que foi em seguida descartado. Isto foi seguido por uma segunda 30 incubação com KRB durante 30 minutos, que foi coletado e usado para medir níveis de secreção de insulina basal para cada poço. Diluições de composto (0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10  $\mu$ M) foram em seguida adicionadas a poços em

duplicata em 1ml de KRB, suplementado com glicose a 5,6 mM. Depois de incubação de 30 minutos em 37°C, amostras foram removidas para determinação de níveis de insulina. Medição de insulina foi feita usando o *kit* de E-LISA de insulina de Rato de Mercodia, seguindo as instruções dos fabricantes,

5 com uma curva-padrão de concentrações de insulina conhecidas. Para cada poço, níveis de insulina foram corrigidos por subtração do nível de secreção basal da pré-incubação na ausência de glicose. Os dados foram analisados usando *software* de XLfit 3.

Constatou-se que os compostos representativos da invenção 10 aumentam a secreção de insulina em uma EC<sub>50</sub> de menos do que 10 µM. Compostos mostrando uma EC<sub>50</sub> de menos do que 1 µM no ensaio de secreção de insulina podem ser preferidos.

#### Testes de Tolerância de Glicose Oral

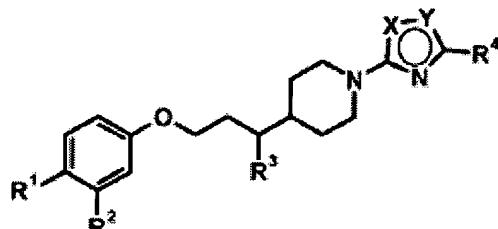
Os efeitos de compostos da invenção em tolerância de glicose 15 (Glc) oral foram avaliados em ratos de Sprague-Dawley machos. Alimento foi retirado 16 h antes de administração de Glc e permaneceu retirado ao longo do estudo. Ratos tinham acesso livre a água durante o estudo. Um corte foi produzido às caldas de animais, em seguida sangue (1 gota) foi removido para medição de níveis de Glc basal 60 min antes de administração 20 da carga de Glc. Em seguida, os ratos foram pesados e dosados oralmente com composto ou veículo de teste (hidroxipropil-β-ciclodextrina aquosa a 20%) 45 min antes da remoção de uma amostra de sangue adicional e tratamento com a carga de Glc (2 g kg<sup>-1</sup> p.o.). Amostras de sangue foram em seguida tiradas da extremidade do corte da calda 5, 15, 30, 60, 120, e 180 25 min depois de administração de Glc. Níveis de glicose de sangue foram medidos apenas depois de coleta usando um medidor de glicose comercialmente disponível (OneTouch® UltraTM de Lifescan). Compostos representativos da invenção estatisticamente reduziram a excursão de Glc em doses de ≤10 mg kg<sup>-1</sup>.

30 Os efeitos de compostos da invenção em tolerância de glicose (Glc) oral foram também avaliados em camundongos C57B1/6 machos ou ob/ob machos. Alimento foi retirado 5 h antes de administração de Glc e

permaneceram retirados ao longo do estudo. Camundongos tinham livre acesso a água durante o estudo. Um corte foi produzido nas caldas dos animais, em seguida sangue (20  $\mu$ L) foi removido para medição de níveis de Glc basal 45 minutos antes da administração da carga de Glc. Em seguida, 5 os camundongos foram pesados e dosados oralmente com composto ou veículo de teste (hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina aquosa a 20% ou Gelucire 44/14 aquoso a 25%) 30 minutos antes da remoção de uma amostra de sangue adicional (20  $\mu$ L) e tratamento com a carga de Glc (2 a 5 g  $kg^{-1}$  p.o.). Amostras de sangue (20  $\mu$ L) foram em seguida tiradas 25, 50, 80, 120, e 180 10 min depois de administração de Glc. Os 20  $\mu$ L de amostras de sangue para medição de níveis de Glc foram tirados da extremidade do corte da calda em micropipetas descartáveis (Dade Diagnostics Inc., Puerto Rico) e a amostra adicionada a 480  $\mu$ L de reagente de hemólise. Aliquotas de 20  $\mu$ L em dupl- 15 cata do sangue hemolisado diluído foram em seguida adicionadas a 180  $\mu$ L de reagente de glicose de Trinders (método colorimétrico enzimático (Trinder) de Sigma) em uma placa de ensaio de 96 poços. Depois de mistura, as amostras foram deixadas em temperatura ambiente durante 30 minutos an- 20 tes de serem lidas contra padrões de Glc (padrões combinados de glicose/nitrogênio de uréia de Sigma fixados). Compostos representativos da inven- ção estatisticamente reduziram a excursão de Glc em doses  $\leq 100$  mg  $kg^{-1}$ .

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável deste:



(I)

em que um dentre X e Y é O e o outro é N;

5 R<sup>1</sup> é -CONHR<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, halo ou metila;

R<sup>3</sup> é hidrogênio ou metila;

R<sup>4</sup> é C<sub>2-5</sub> alquila; e

R<sup>5</sup> é hidrogênio, C<sub>1-3</sub>alquila, ou C<sub>2-3</sub>alquila substituída por hidróxi.

10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que X é O.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que Y é O.

15 4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que R<sup>2</sup> é hidrogênio, flúor, cloro ou metila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que R é hidrogênio.

20 6. Composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que R<sup>2</sup> é flúor.

7. Composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que R<sup>2</sup> é cloro.

8. Composto de acordo com a reivindicação 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que R<sup>2</sup> é metila.

25 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que R<sup>3</sup> é hidrogênio.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que  $R^3$  é metila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^3$  é metila e o estereocentro produzido possui a configuração (R).

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^4$  é  $C_{3-4}$  alquila.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^4$  é *n*-propila, isopropila, ou *terc*-butila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^4$  é  $C_3$  alquila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^4$  é isopropila.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^5$  é  $C_{1-3}$  alquila ou  $C_{2-3}$  alquila substituída por hidróxi.

17. Composto de acordo com a reivindicação 16, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^5$  é  $C_{2-3}$  alquila substituída por hidróxi.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^5$  é 2-hidroxietila, 2-hidróxi-1-metiletila, 2,3-di-hidroxipropila ou 2-hidróxi-1-hidroximetiletila.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que  $R^5$  é 2-hidróxi-1-metiletila.

20. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer um dos Exemplos 1 a 46, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

21. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um portador farmaceuticamente aceitável.

22. Método para o tratamento de uma doença ou condição na qual GPR119 desempenha um papel compreendendo uma etapa de admi-

nistração a um sujeito em necessidade desta de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

23. Método para a regulação de saciedade compreendendo uma 5 etapa de administração a um sujeito em necessidade desta, de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Método para o tratamento de obesidade compreendendo uma 10 etapa de administração a um sujeito em necessidade desta de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25. Método para o tratamento de diabetes compreendendo uma 15 etapa de administração a um sujeito em necessidade desta, de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

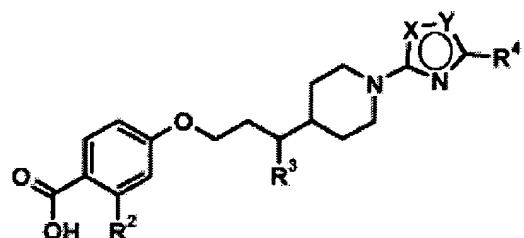
26. Método para o tratamento de síndrome metabólica (síndrome X), tolerância de glicose melhorada, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, níveis de HDL baixos ou hipertensão compreendendo uma etapa de administração a um paciente em necessidade desta, de uma 20 quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, para uso como um medicamento.

25 28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição tal como definido em qualquer uma das reivindicações 22 a 26.

30 29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição como definido em qualquer uma das reivindicações 22 a 26.

30. Processo para a produção de um composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo acoplamento de um composto de fórmula (XIV):

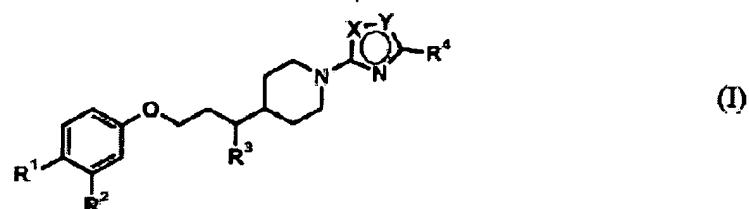


(XIV)

com uma amina de fórmula  $R^5NH_2$ , em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X e Y são tal como definido na reivindicação 1.

## RESUMO

Patente de Invenção: "AGONISTAS DE GPCR DE PIPERIDINA".



A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I): ou  
sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, são agonistas de GPCR e  
5 são úteis para o tratamento de obesidade e diabetes.