PETITORIO

ustria y Comercio
ERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-077059- -00000-0000
Fecha: 2007-07-27 16:40:07 Dep: 2020 NUEVACREACIONES
Tra: 11 PATENTEIVII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 318

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive San Diego, California 92121, Estados Unidos de América Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: CHU, Zhi-Liang; LEONARD, James N.; AL-SHAMMA, Hussein A.; y JONES, Robert M. Dirección: 11489 Creekstone Lane, San Diego, California 92128; 10667 Viacha Drive, San Diego, California 92124; 6166 Nancy Ridge Drive San Diego, California 92121 y 10937 Corte Luz del Sol, San Diego California 92130. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510 Fecha: 09/01/06

Publicación Internacional No. WO 2006/076231 A3 Fecha: 20/07/06

(6) Título (54) "TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE"

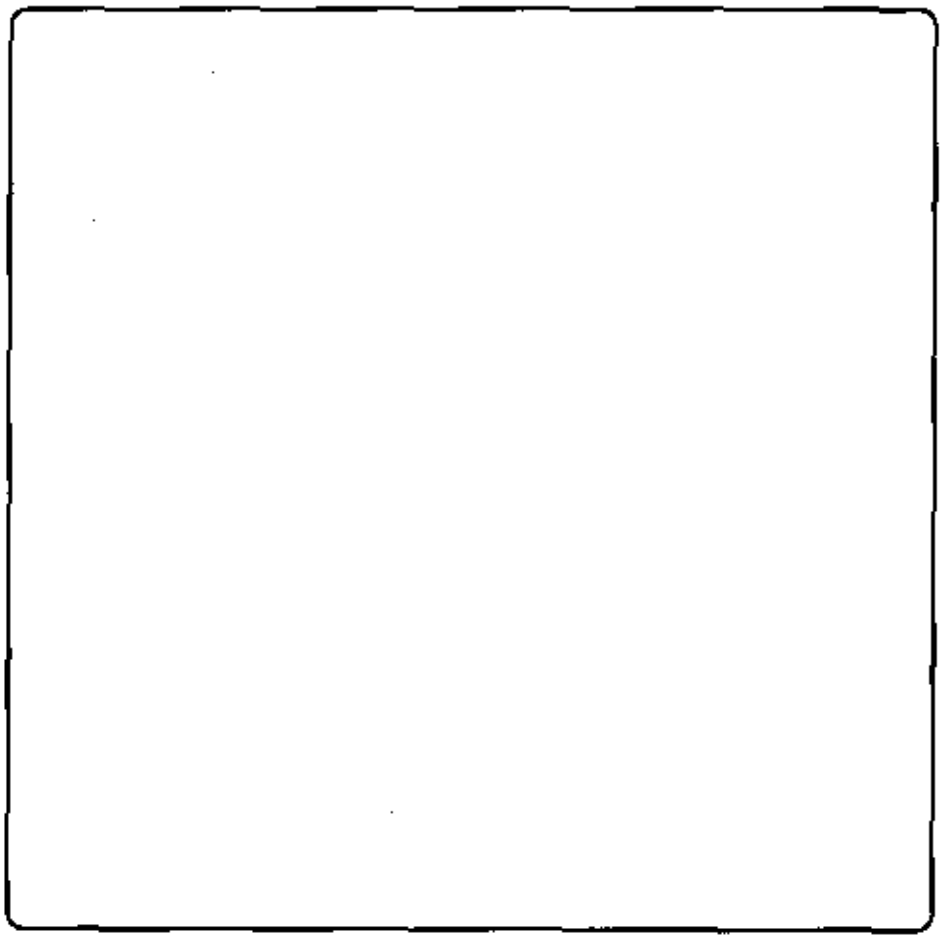
(7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/00 A61K 31/415 A61P 3/00 11/10 G01N 33/68 C12N 15/12

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea perso
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, di
- [x] *Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.*
- [x] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocim tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] *Otros:* Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escri traducción y Listado de Secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-077059- -00000-0000

Fecha: 2007-07-27 16:40:07 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/VII Eve: 379 FASENACIONAL))
Act: 411 PRESENTACION Folios: 318

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8909716071

RECIBO OFICIAL DE PAGO : 07 - 55,995
FECHA : 2007 6 DE 2007

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
LOPERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00130-1	55995735	06/27/2007	$1,220,500.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	IDENTIFICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	$82,000.00
		TOTAL :	$82,000.00

SON: OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de *REPRESENTANTES* LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para *TODOS* LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados *para actuar individualmente*, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-22-617
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de *un Poder de Representación*, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individual). (en blanco) documento también escrito en inglés y en español.

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 9 de septiembre de 2004, ante mí, Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público compareció personalmente Steven W. Spector.
☒ a quien conozco personalmente – **O** – ☐ *me demostró con base en evidencia* satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento y reconoció ante mi que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por *medio de su firma* en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo ejecutó el instrumento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

COMO NOTARIO TEXTO EL DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007

5

Cynthia Marie Mc Clure
Comisión # 1474399
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 4 de marzo de 2006

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

---SECCION OPCIONAL ---

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO
Poder NUMERO DE PAGINAS 2
FECHA DEL DOCUMENTO
9 de septiembre de 2004
SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma.

---SECCION OPCIONAL ---

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Aunque los estatutos no exigen que el Notario llene la información que aparece a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependen del documento.

☐ Individuo
☒ Funcionario(s) Corporativo
Vicepresidente Asesor General & Secretario
Cargo(s):
☐ Socio(s) ☐ Limitado
☐ General
☐ Apoderado
☐ *Fiduciario*
☐ Guardián/Conservador
☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA
05 JUN 2007

6

Nombre de la Persona(s) o Entidad(es)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. *ha sido firmado por Cynthia Marie Mc Clure*
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Cynthia Marie Mc Clure Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el dia 24 de septiembre de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 210029
9. *Sello/Estampilla*
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Kevin Shelley
    Secretario de Estado
    POR: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, Republica de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

7

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1 País: Estados Unidos de América

Este documento público

2 ha sido firmado por Harriet Smith Windsor

3. actuando como Secretario de Estado de Delaware

4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

5. en Dover. Delaware 6. el dia 10 de noviembre, A.D. de 2004

7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware

8. No. 0239565

9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)

Sello de la Oficina del Secretario de Estado

Secretario de Estado

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANGELA ESCOBAR DE TAMAYO

4

COMO NOTARIO SEX... DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO ... QUE LA FOTOCOPIA QUE CIE... CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

Delaware

El Primer Estado Página 1

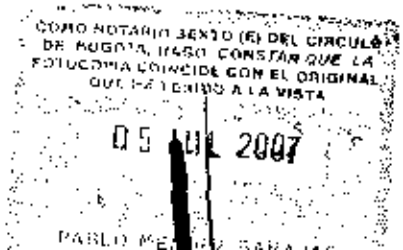
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268 AUTENTICACION: 3468490

040811183 FECHA: 11-10-04



9

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIO DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
REGISTRADO 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

QUINTO CERTIFICADO DE INCORPORACION ENMENDADO Y EXPRESADO DE NUEVO DE ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

1. *El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc.* Arena Pharmaceuticals, Inc. fue incorporada originalmente bajo el mismo nombre y el Certificado de Incorporación original de la corporación fue presentado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 14 de abril de 1997. El Certificado de Incorporación fue enmendado y expresado de nuevo el 26 de junio de 1997, el *28 de noviembre de 1999 y el 1 de agosto de 2000.*

2. Según las Secciones 242 Y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo expresa de nuevo e integra y además enmienda las disposiciones del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de esta corporación.

3 El texto del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo según se enmienda o complementa por el presente y además se enmienda para que lea en su totalidad así:

ARTICULO I.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007

El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals. Inc. (la "Corporación").

ARTICULO II.

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
Condado de New Castle

El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO III.

El objetivo de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para lo cual una corporación se pueda organizar bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

ARTICULO IV.

A. Esta Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones Privilegiadas". El número total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es Setenta y Cinco Millones (75.000.000) de acciones. Sesenta y Siete Millones Quinientos Mil (67.500.000) acciones las cuales serán Acciones

COMO NOTARIO DE ESTE (EL DEL CIRCULO) DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007

Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de $.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de $0.001 por acción.

B. El número de acciones autorizadas de las Acciones Comunes puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las Acciones Comunes entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de la Corporación.

C. Las Acciones Privilegiadas pueden ser emitidas de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, para fijar o alterar los derechos de los dividendos, la tasa de dividendos, los derechos de conversión, los derechos de votación, los derechos y términos de redención (incluyendo las provisiones del fondo de amortización), el precio o precios de redención, las preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Privilegiada y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas; o de cualquiera de ellas; y aumentar o reducir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie sea así reducido, las acciones que constituyen dicha reducción recuperarán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

ARTICULO V.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUN 2007
PABLO MEN

La Compañía indemnizará, hasta donde sea permitido por la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, según la misma sea enmendada y complementada, a cualquiera y todas las personas que tenga el poder de indemnizar bajo dicha Sección de y contra cualquiera y todos los gastos, responsabilidades u otros asuntos a que hace referencia o cubiertos por dicha Sección. Dicha indemnización será obligatoria y no discriminatoria.

La Compañía anticipará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware todos los costos y gastos (incluyendo, sin limitación, los honorarios y gastos de apoderado) incurridos por cualquier director o funcionario dentro de los 15 días de presentación de los mismos a la Compañía, respecto de una o más acciones, pleitos o procedimientos, ya sea civiles, criminales, administrativos o investigativos, mientras la Compañía reciba del director o funcionario una garantía no asegurada para pagar de nuevo dichos gastos si fuese determinado finalmente que dicho director o funcionario no tiene derecho a ser indemnizado por la Compañía bajo la Ley General de Corporaciones de Delaware. Dicha obligación de anticipar costos y gastos será obligatoria y no discriminatoria e incluirá, sin limitación, costos y gastos incurridos para afirmar defensas afirmativas y contrareivindicaciones. Dicha garantía para pagar de nuevo puede, si fuese primero solicitado por escrito por parte del director o funcionario que aplique, estar en nombre de (en lugar de por) dicho director o funcionario, siempre y cuando que en dicho caso la Compañía tenga el derecho de aprobar a la parte que hace dicha garantía.

La indemnización y anticipo de gastos proporcionados por el presente no se considerará exclusivo de cualquier otro derecho al cual aquellos indemnizados o con derecho de anticipar gastos tengan derecho bajo cualquier estatuto, acuerdo, voto de accionistas o directores desinteresados o de otro modo, tanto en cuanto a acción de su carácter oficial y en cuanto a acción en otra capacidad mientras tiene

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
05 JUL 2007

ese cargo y continuará en cuanto a la persona que ha dejado de ser un director, funcionario, empleado o agente y entrará en vigencia para el beneficio de los herederos, ejecutores y administradores de *dicha persona*.

ARTICULO VI.

A. Un director de la Corporación no será responsable personalmente ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de deber fiduciario como director, excepto por responsabilidad (i) por cualquier incumplimiento del deber de lealtad como director para con la Corporación o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones no de buena fe o que comprendan mala conducta intencional o una violación conocida de la ley, (iii) bajo la Sección 174 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director derivó un beneficio personal inadecuado. Si la Ley General de Corporaciones de Delaware se enmienda después de su aprobación por los accionistas de este Artículo para autorizar acción corporativa que además elimine o limite la obligación personal de los directores, entonces la obligación de un director se eliminará o limitará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware, según se enmiende.

B. Cualquier revocación o modificación de este Artículo VI únicamente será esperado y no afectará los derechos bajo este Artículo VI vigente en el momento de la supuesta ocurrencia de una acción u omisión para actuar que dé origen a la responsabilidad.

ARTICULO VII.

Para el manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación y en definición, limitación y regulación adicional de los poderes de la

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUN 2007
PABLO MEN... CARVAJAL
NOTARIO

Corporación, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según sea el caso, se dispone además que:

A. El manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación será fijado en su Junta Directiva. El número de directores que *constituirá toda* la Junta Directiva será fijado por la Junta Directiva de la manera provista por los Estatutos.

B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación; y siempre y cuando además que ninguna enmienda o complemento a los Estatutos adoptados por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con ninguna enmienda o complemento así adoptado por los accionistas.

C. Los directores de la Corporación no tienen que ser elegidos por baiota escrita a menos que los Estatutos así lo dispongan.

ARTICULO VIII.

Ninguna acción que haya que tomar o que pueda ser tomada en una asamblea anual o especial de accionistas de la Corporación puede ser tomada sin una asamblea, y el poder de los accionistas para consentir por escrito, sin una asamblea, en cuanto a la toma de una acción se niega específicamente.

4. Este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva de esta Corporación y se adopta

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A MI VISTA
05 JUL 2007
PABLO AGUDELO

15

debidamente de acuerdo con la Sección 242 y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido firmado por el Presidente, su funcionario autorizado, este día 11 de junio de 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Jack Lief
Cargo: Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 JUL 2007

Los abajo firmados,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
Organizada y existente bajo las
leyes del estado de Delaware, Estados
Unidos de America.

con domicilio en
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o. nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al paragrafo 1o. del articulo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, anonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado
9 1 4 1 4

The undersigned,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
A Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United State of America.

domiciled at

6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

SEN. 5

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA ANTERIOR CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

05 JUL 2007

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by CYNTHIA MARIE MC CLURE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of CYNTHIA MARIE MC CLURE, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of September 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 210029*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY

NP-24 A (REV. 1-03)

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de (ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció
, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es
de
la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Condado de , Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of (ss
County of
On this day of , 200 ,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the
of
, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of , United States of America, domiciled at the City of , County of , State of , United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of , United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

On Sept. 9, 2004 (DATE) before me, Cynthia Marie McClure Notary Public (NAME, TITLE OF OFFICER - E.G., "JANE DOE, NOTARY PUBLIC")

personally appeared Steven W. Spector (NAME(S) OF SIGNER(S))

☒ personally known to me - OR - ☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Cynthia Marie McClure
SIGNATURE OF NOTARY

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Commission # 1474399
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Mar 4, 2006

OPTIONAL SECTION

CAPACITY CLAIMED BY SIGNER

Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

☐ INDIVIDUAL
☒ CORPORATE OFFICER(S) Vice President General Counsel Secretary (TITLE(S))
☐ PARTNER(S) ☐ LIMITED ☐ GENERAL
☐ ATTORNEY-IN-FACT
☐ TRUSTEE(S)
☐ GUARDIAN/CONSERVATOR
☐ OTHER: _____

SIGNER IS REPRESENTING

NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(IES)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

COMO NOTARIO SEXTO [6] DEL CIRCULO
DE [illegible]
CERTIFICO QUE ESTA COPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
PRESENTADO A LA VISTA
[illegible]

OPTIONAL SECTION

THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT Power of Attorney

NUMBER OF PAGES 2 DATE OF DOCUMENT September 9, 2004

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified

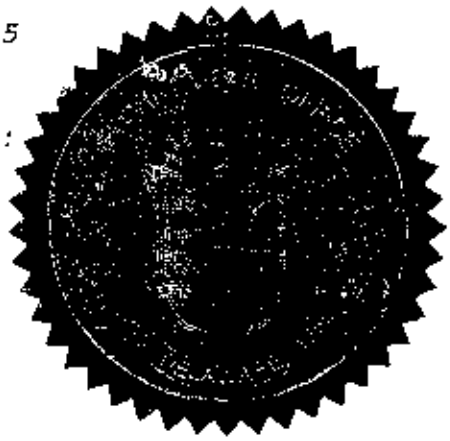
5. *at Dover, Delaware*

6. *the tenth day of November, A.D. 2004*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0239565*

9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

...DEL CIRCULO ... CONSTAR QUE LA ... CON EL ORIGINAL ... A VISTA
05 JUL 2007

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE ELEVENTH DAY OF JUNE, A.D. 2002, AT 4:30 O'CLOCK P.M.



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2742268

040811183

AUTHENTICATION: 3468490

DATE: 06-11-04

EL SUSCRITO NOTARIO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVO A LA VISTA

05 JUL 2007

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 04:30 PM 06/11/2002
020375475 – 2742268

FIFTH AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, hereby certifies as follows:

1. The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. was originally incorporated under the same name, and the original Certificate of Incorporation of the corporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on April 14, 1997. The Certificate of Incorporation was amended and restated on June 26, 1997, November 26, 1997, January 29, 1999, and August 1, 2000.

2. Pursuant to Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation restates and integrates and further amends the provisions of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation.

3. The text of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation as heretofore amended or supplemented is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE I.

The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. (the "Corporation").

ARTICLE II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
County of New Castle

The name of the Corporation's registered agent at said address is the Corporation Service Company.

ARTICLE III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of

COTEJO NOTARIAL SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE SANTA FE, DOY CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE ME PRESENTO A LA VISTA
09 JUL 2007

Delaware.

ARTICLE IV.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is Seventy Five Million (75,000,000) shares, Sixty-Seven Million Five Hundred Thousand (67,500,000) shares of which shall be Common Stock (the "Common Stock") and Seven Million, Five Hundred Thousand (7,500,000) shares of which shall be Preferred Stock (the "Preferred Stock"). The Preferred Stock shall have a par value of $.0001 per share and the Common Stock shall have a par value of $.0001 per share.

B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

C. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status which they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

ARTICLE V.

The Company shall, to the fullest extent permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, as the same may be amended and supplemented, indemnify any and all persons whom it shall have power to indemnify under said Section from and against any and all of the expenses, liabilities or other matters referred to in or covered by said Section. Such indemnification shall be mandatory and not discretionary.

The Company shall to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law advance all costs and expenses (including, without limitation, attorneys' fees and expenses) incurred by any director or officer within 15 days of the presentation of same to the Company, with respect to any one or more actions, suits or proceedings, whether civil, criminal, administrative or investigative, so long as the Company receives from the director or officer an unsecured undertaking to repay such expenses if it shall ultimately be determined that such director or officer is not entitled to be indemnified by the Company under the Delaware General Corporation Law. Such obligation to advance

COMO NOTARIO SERVICIO DEL CIRCULO DE NOGALES HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
05 JUL. 2007

costs and expenses shall be mandatory, and not discretionary, and shall include, without limitation, costs and expenses incurred in asserting affirmative defenses, counterclaims and crossclaims. Such undertaking to repay may, if first requested in writing by the applicable director or officer, be on behalf of (rather than by) such director or officer, provided that in such case the Company shall have the right to approve the party making such undertaking.

The indemnification and advancement of expenses provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which those indemnified or entitled to advancement of expenses may be entitled under any by-law, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director, officer, employee or agent and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

ARTICLE VI.

A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall only be prospective and shall not effect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any action or omission to act giving rise to liability.

ARTICLE VII.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by the Board of Directors in the manner provided in the Bylaws.

CONO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE SE EXHIBIO A LA VISTA
05 JUL 2007
PAGUE DERECHOS NOTARIALES

24

B. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the affirmative vote of the holders of a majority of the voting power of all of the then outstanding shares of the capital stock of the Corporation; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.

C. The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

ARTICLE VIII.

No action required to be taken or which may be taken at any annual or special meeting of stockholders of the Corporation may be taken without a meeting, and the power of stockholders to consent in writing, without a meeting, to the taking of any action is specifically denied.

4. This Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation and duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: _____
Name: Jack Lief
Title: President and Chief Executive Officer

COPIA NOTARIAL (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TUVO A LA VISTA
05 JUL 2007
NOTARIA

25

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 27-07-07
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/00

(71)Solicitante(s) **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es) CHU, Zhi-Liang; LEONARD, James N.; AL-SHAMMA, Hussein A.; y JONES, Robert M.

(74) *Apoderado:* ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/643,086	**10-01-05**	**US**
	60/683,172	**19-05-05**	**US**
	60/726,880	**14-10-05**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-08-07
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **09-01-06**
No. De solicitud ***PCT/US2006/000510***

(87) Publicación internacional
Fecha: **20-07-06**
N° publicación: ***WO 2006/076231 A3***

(54) Título: **"TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE"**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(1) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-07-07

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/00

(71) Solicitante(s) **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): CHU, Zhi-Liang; LEONARD, James N.; AL-SHAMMA, Hussein A.; y JONES, Robert M.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	60/643,086	**10-01-05**	**US**
	60/683,172	**19-05-05**	**US**
	60/726,880	**14-10-05**	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-06-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-01-06
No. de solicitud ***PCT/US2006/000510***

(87) Publicación Internacional:
Fecha: 20-07-06
No. Publicación : **WO 2006/076231 A3**

FIGURA CARACTERÍSTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **"TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 12:
Una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV.

CONTINUA AL RESPALDO ...

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AREN 107.WO1	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 09/01/2006	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 10/03/2005
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 14 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en ---------- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☒ Respecto a una secuencia de ácido **nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☒ Ciertas **reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla II).

3. ☒ **Falta unidad de invención** (ver Casilla III).

4. Respecto al **título**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6. Respecto a los **dibujos**.

a. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. 1

☒ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

Casilla No. I. Nucleótido y/o secuencia(s) aminoácida(s) (Continuación del ítem 1.b de la primera hoja)

1. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☒ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☒ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
   ☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

2. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

3. Comentarios adicionales:

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

A. CLASIFICACION DE MATERIA
INV.. A61K31/00 A61K31/401 A61K31/4196 A61P3/10 A61K31/415
A61P3/00 G01N33/58 G01N33/566 C12N15/12

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Dato, EMBL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE GRAEME; FIORAVANT) 5 de Agosto de 2004 (2004-08-05) Reivindicaciones 78-100 Página 90, línea 8- página 92, línea 27 Página 108, línea 33 – página 111, línea 18 ----	1-47
X	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES ROBERT, M; SEMPLE GRAEME; CHOI, JI) 10 de Septiembre de 2004 (2004-09-10) citado en la solicitud reivindicaciones 48-68 página 72, línea 1 – página 74, línea 25 página 62, línea 22 – página 65, línea 32 ------ -/---	1-47

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
2 de Noviembre de 2006	17/11/2006
Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	XU J: "Descubrimiento de fármacos para enfermedades metabólica-tercera cumbre mundial internacional de institutos de investigación estratégica. Inhibidores de la peptidasa-IV" IDRUGS 2004 UNITED KINGDOM, VOL. 7, no. 9, 2004, páginas 839-840, XP007900708 ISSN: 1369-7056 El documento completo	1-34
P, X	WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 de Enero de 2005 (2005-01-27) Reivindicaciones 65-81, 86-104, 109-115, 120-122	1-34
P, X	WO 2005/007658 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 de Enero de 2005 (2005-01-27) Reivindicaciones 56-72, 77-95, 100-106, 111-116	1-34
P, X	WO 2005/121121 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC, JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 22 de Diciembre de 2005 (2005-12-22) Página 117, líneas 29-32 Reivindicaciones 35-42	1-34
P, X	WO 2005/061489 A PROSIDION LIMITED; FYFE, MATTHEW; GARDNER, LISA; KING-UNDERWOOD, JOHN;) 7 de Julio de 2005 (2005-07-07) Reivindicaciones 19, 22	1-34
X	WEBER A E: "INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIS PEPTIDASA IV PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Vol. 47, 2004, páginas 4135-4141, XP002329845 ISSN: 0022-2623 Páginas 540-541	1-34
A	WO 00/31258 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; CHEN, RUOPING; DANG, HUONG, T; LIAW, CHEN,) 2 de Junio de 2000 (2000-06-02) Reivindicaciones 1-13 Párrafos [0052], [0054] – [0059] Secuencias 7, 8	1-47
X	DRUCKER DANIEL J: "Mejorando la acción de la incretina para el tratamiento de la diabetes tipo 2" DIABETES CARE. OCT 2003, Vol. 26, no.10, Octubre de 2003 (2003-10), Páginas 2929-2940, XP002386376 ISSN: 0149-5992 El documento completo	1-47

---/--

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	TAKASAKI KOTARO ET AL: "Efectos del tratamiento de combinación con un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV y niveles de sulfonilurea en sangre en ratas" JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES, Vol. 95, no. 2, Junio de 2004 (2004-06), páginas 291-293, XP007900710 ISSN: 1347-8613 El documento completo	1-34
X	WO 02/083128 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SULSKY, RICHARD, B; ROBL, JEFREY, A) 24 de Octubre de 2002 (2002-10-24) Reivindicación 12	1-34
X	WO 01/52825 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWAL TUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BALKA 26 de Julio de 2001 (2001-07-26) reivindicación 1-5	1-34
X	WO 99/38501 A TRUSTEES OF TUFTS UNIVERSITY; BACHOVCHIN, WILLIAM, W; PALUT, ANDREW, G) 5 de Agosto de 1999 (1999-08-05) Reivindicaciones 1-8	1-34
A	WO 00/53171 A (MOLTENI L. E C. DEI FRATELLI ALITTI SOCIETA' DI ESERCIZIO S.P.A; MANNU) 14 de Septiembre de 2000 (2000-09-14) el documento completo	1-34
E	WO 2006/047248 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BURKEY, BRYAN; HUGHES, THOMAS EDWAR) 4 de Mayo de 2006 (2006-05-04) Reivindicaciones 1-25	1-34
X	AHREN BO ET AL: "La inhibición de la dipeptidil peptidasa-4 reduce la glicemia, mantiene los niveles de insulina y reduce los niveles de glucagón en la diabetes tipo 2" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, Vol. 89, no. 5, Mayo de 2004 (2004-05), páginas 2078-2084, XP007900709 ISSN: 0021-972X El documento completo	1-34

---/--

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	AHRÉN BO ET AL: "La inhibición de la dipeptidil peptidasa IV mejora el control metabólico tras un periodo de estudio de 4 semanas en la diabetes tipo 2" DIABETES CARE. MAYO 2000 (2000-05), páginas Vol. 25, no. 5, Mayo de 2002 (2002-05), páginas 869-875, XP007900711 ISSN: 0149-5992 El documento completo	1-34
A	JP 2004 269469 A (YAMANDUCHI PHARMACEUT CO LTD) 30 de Septiembre de 2004 (2004-09-30) Párrafos [0005] – [0007]	1-34
A	JP 2004 269468 A A (YAMANDUCHI PHARMACEUT CO LTD) 30 de Septiembre de 2004 (2004-09-30) Citado en la solicitud Párrafos [0005] – [0007]	1-34
A	WO 03/026661 A (YAMANDUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD; YONETOKU, YASUHIRO; MARUYAMA, TATS) 3 de Abril de 2003 (2003-04-03) Resumen	1-34
A	HOLZ G G ET AL: "ANALOGOS SINTÉTICOS DEL PÉPTIDO 1 TIPO GLUCAGO: NOVEDOSOS AGENTES TERAPÉUTICOS PARA SU USO EN EL TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, Vol. 10, no. 22, Noviembre de 2003 (2003-11), Páginas 2471-2483, XP009035149 ISSN: 0929-8673 Página 2471, párrafo 1 Página 2473, columna 2, párrafos 1, 2 Página 2474, columna 2, párrafo 2 – página 2475, columna 1, párrafo 1; figura 2	1-47
A	FREDRIKSSON R ET AL: "Siete receptores humanos acoplados a la proteina rhodopsina G conservados evolutivamente que carecen de parientes cercanos" FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Vol. 554, no. 3, 20 de Noviembre de 2003 (2003-11-20), páginas 381-388, XP004472955 ISSN: 0014-5793 El documento completo	1-47

---/---

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 1 338 651 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]) 27 de Agosto de 2003 (2003-08-27) secuencia 2 página 6, párrafo 28 página 12, párrafo 83 – página 13, párrafo 90 ejemplos 6, 7	35-47
A	US 6 468 756 B1 (BONINI JAMES A [US] ET AL) 22 de Octubre de 2002 (2002-10-22) Reivindicación 7; secuencia 2	35-47
P, A	EP 1 538 217 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 8 de Junio de 2005 (2005-06-08) resumen; secuencia 2	35-47
A	BRUBAKER P L ET AL: "Regulación de la síntesis del péptido 1 tipo glucagón y secreción en la línea celular enteroendocrina GLUTag ENDOCRINOLOGY. OCT 1998, Vol. 139, no. 10, Octubre de 1998 (1998-10), Páginas 4108-4114, XP002403176 ISSN: 0013-7227 El documento completo	35-47

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 1-11, 18-20, 24-29 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

Ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

Continuación de la casilla II.1
Aunque las reivindicaciones 1-11, 18-20, 24-29 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo para y se ha basado en, los efectos alegados del compuesto/composición.

Continuación de la casilla II.1
Reivindicaciones Nos.: -

Las reivindicaciones 37-39 y 45-47 se relacionan con materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Se consideran métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano/animal dado que se pretende que los secretagogos de GLP-1 sean administrados a un mamífero y se pretende medir el incremento resultante de los niveles sanguíneos de GLP-1. Por lo tanto, es claro que estos últimos métodos serían llevados a cabo por médicos practicantes versados. También parece que estos métodos pueden estar dirigidos al diagnóstico de condiciones médicas. En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 37-38 y 45-47 incluyen métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano/animal. Por consiguiente, no se realizará ningún examen preliminar para la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) del PCT).

Continuación de la casilla II.2
Invención 1: Se ha realizado una búsqueda incompleta para las reivindicaciones 1-34 debido a una falta de sustento y revelación de acuerdo con el Artículo 6/5 del PCT lo que hace imposible una búsqueda significativa para el alcance total de éstas por las siguientes razones:

1. Las actuales reivindicaciones comprenden composiciones de compuestos definidos únicamente mediante su función deseada (a saber, "agonista de GPR119", "inhibidor de DPP-IV") contrario a los requisitos de claridad del Artículo 6 del PCT, porque el tipo de definición "resultado a ser alcanzado", no permite determinar el alcance de las reivindicaciones. Adicionalmente, las dosis a ser administradas están definidas mediante una posibilidad, "cantidades suficientes..." "...para disminuir un nivel sanguíneo de glucosa" o "...para incrementar un nivel sanguíneo de GLP-1" y por lo tanto no están claramente definidas (Artículo 6 del PCT). Considerando los ejemplos de la presente solicitud, los cuales involucran composiciones que contienen cualquiera de AR231453 y AR247810 o AR244061 como agonistas de GPR119 con un inhibidor de DPP-IV entre MK-0431, LAF237 y FE107542 y su uso en el tratamiento de la diabetes tipo II, la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 carece de sustento y el alcance de dichas reivindicaciones puede ser más amplio que el justificado (Art. 6 del PCT).

INFORMACION ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

cuáles composiciones ilustran y sustentan la materia objeto de la presente solicitud. Ni siquiera estaría en la capacidad de determinar qué clase de agonista de GPR 119 y qué clase de inhibidor de DPP-IV son usados en las composiciones dando el efecto reportado. Puesto que dicho efecto es reportado solo para cuatro composiciones específicas (ejemplos 1-3, 14) no es plausible que todas las combinaciones que se pretende proteger involucren el mismo efecto. Por lo tanto, se considera que la solicitud carece de revelación (Artículo 5 del PCT). Como AR231453 y AR244060 no están definidos, no puede hacerse una búsqueda significativa para los ejemplos específicos.

3. Una persona versada no estaria en la capacidad de determinar qué combinaciones llevan a composiciones que pueden ser protegidas, considerando el número infinito de compuestos posibles que se pretende usar y definir en las páginas 109-112, 29-106 y 116-126, tabla B. Considerando la falta de sustento y revelación (Artículo 6/5 del PCT), es imposible realizar una búsqueda significativa sobre el alcance total de las reivindicaciones. La búsqueda de las reivindicaciones 1-34 fue restringida a las composiciones reivindicadas que parecen ser claras y estar sustentadas, a saber, a las composiciones que involucran un compuesto ya conocido como inhibidor de GPR 119 o RUP3 y un inhibidor de DPP-IV siendo preferiblemente LAF237, MK-0431, BMS-477118, PSN-9301 y SYR-322 como está sustentado por las páginas 1 y 2 de la descripción.

Adicionalmente, se ha realizado una búsqueda para la primera composición entre las 11718 posibilidades implicadas en la lista de la tabla B, es decir, una composición que comprende [6-(4-bencenosulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina y valina-pirrolidida y su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Por cuenta del gran grupo de agonistas de GPR 119 e inhibidores de DPP-IV, se podría realizar teóricamente una objeción de falta de unidad (Regla 13.1 del PCT) para las reivindicaciones 1-34 porque no existe una caracteristica novedosa y/o inventiva que pudiera conectar las invenciones comprendidas por dichas reivindicaciones de tal manera que formen un concepto inventivo general. Sin embargo, en este caso, dada la naturaleza no limitante de los agonistas de GPR 119 y los inhibidores de DPP-IV, no puede realizarse una objeción significativa de no-unidad.

Invención 2: Se ha realizado una búsqueda incompleta para las reivindicaciones 35-47 debido a una falta de sustento y revelación en el sentido del Artículo 6 y 5 del PCT, lo que hace imposible una búsqueda significativa para su alcance total. El uso de la expresión "tratar o prevenir una condición mejorada incrementando un nivel sanguíneo de GLP-1" (reivindicaciones 35-37, 43-45) no provee una lista clara de enfermedades para las cuales se pretende usar dichos métodos de

INFORMACION ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

magnitud necesita encontrar una aplicación práctica en la forma de un método de diagnóstico conectado a una patología o condición definida y real.

Por lo tanto, la materia objeto de dichas reivindicaciones carece de claridad en el sentido del Artículo 6 del PCT.

Se considera que la materia objeto de dichas reivindicaciones carece de revelación en el sentido del Artículo 5 del PCT dado que todos los ejemplos de la presente solicitud únicamente se refieren a la diabetes tipo 2 como enfermedad. El no cumplimiento de las disposiciones substantivas es a tal grado que se ha llevado a cabo la búsqueda teniendo en cuenta el no cumplimiento en la determinación de la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones 35-47 (Normas del PCT 9.19 y 9.23).

La búsqueda se ha limitado a los métodos de selección para identificar agentes que permiten la secreción de GLP-1 y/o el tratamiento de condiciones tales como la diabetes y condiciones mencionadas en las reivindicaciones 8 y 10 y en la página 18, líneas 20-24.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones que se relacionan con invenciones respecto a las cuales no se ha establecido ningún reporte internacional de búsqueda, no necesitan ser el objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) del PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO al actuar como una Autoridad Internacional de Examen Preliminar es normalmente no llevar a cabo un examen preliminar para materia para la cual no se ha realizado ninguna búsqueda. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones son o no modificadas tras la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier proceso del capítulo II. Si la solicitud entra a la fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que debe llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver Norma C-VI, 8.5 de la EPO), para superar los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2).

INFORMACION ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

Esta Autoridad Internacional de Búsqueda encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. Reivindicaciones: 1-34
   Una composición que comprende un agonista de GPR 119 y un inhibidor de DPP IV y el uso de ésta en terapia.

2. Reivindicaciones: 35-47
   Un método para identificar secretagogos de GLP-1 o compuestos útiles para tratar/prevenir una condición mejorada mediante el incremento de un nivel sanguíneo de GLP-1.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004065380 A	05-08-2004	AU 2004205642 A1	05-08-2004
		BR 0406761 A	20-12-2005
		CA 2512899 A1	05-08-2004
		EP 1599468 A1	30-11-2005
		HR 20050696 A2	31-12-2005
		JP 2006516572 T	06-07-2006
		MA 27707 A1	02-01-2006
		MX PA05007485 A	30-01-2006
WO 2004076413 A	10-09-2004	AU 2004215344 A1	10-09-2004
		BR PI0407620 A	21-02-2006
		CA 2515963 A1	10-09-2004
		CN 1751038 A	22-03-2006
		EP 1606282 A2	21-12-2005
		JP 2006518763 T	17-08-2006
		MX PA05007614 A	25-05-2006
WO 2005007647 A	27-01-2005	AU 2004257261 A1	27-01-2005
		BR PI0412488 A	19-09-2006
		CA 2532152 A1	27-01-2005
		EP 1644357 A1	12-04-2006
		KR 20060034289 A	21-04-2006
		MA 27909 A1	02-05-2006
WO 2005007658 A	27-01-2005	AU 2004257267 A1	27-01-2005
		BR PI0412689 A	03-10-2006
		CA 2532971 A1	27-01-2005
		EP 1644375 A2	12-04-2006
		KR 20060056944 A	25-05-2006
		MX PA06000554 A	03-07-2006
WO 2005121121 A	22-12-2005	AR 049293 A1	12-07-2006
WO 2005061489 A	07-07-2005	AU 2004303604 A1	07-07-2005
		CA 2549956 A1	07-07-2005
		EP 1711491 A1	18-10-2006
WO 0031258 A	02-06-2000	AT 301673 T	15-08-2005
		AU 770056 B2	12-02-2004
		AU 3790400 A	13-06-2000
		AU 2004202147 A1	10-06-2004
		CA 2348377 A1	02-06-2000
		DK 1133559 T3	10-04-2006
		EP 1133559 A2	19-09-2001
		HK 1037675 A1	02-12-2005
		JP 2003534767 T	25-11-2003
		JP 2004267216 A	30-09-2004
		NZ 511087 A	30-01-2004
		NZ 527622 A	24-03-2005
		PT 1133559 T	31-10-2005
WO 02083128 A	24-10-2002	CA 2444465 A1	24-10-2002
		EP 1377288 A1	07-01-2004
		HU 0401423 A2	29-11-2004

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/000510

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0152825	A		CA	2397554 A1	26-07-2001
			CN	1400908 A	05-03-2003
			EP	1248604 A2	16-10-2002
			JP	2003520226 T	02-07-2003
WO 9938501	A	05-08-1999	AU	766219 B2	09-10-2003
			AU	2493599 A	16-08-1999
			AU	2003264609 A1	08-01-2004
			CA	2319195 A1	05-08-1999
			EP	1052994 A2	22-11-2000
			JP	2002501889 T	22-01-2002
			JP	2005041885 A	17-02-2005
WO 0053171	A	14-09-2000	AU	3960400 A	28-09-2000
WO 2006047248	A	04-05-2006	NONE		
JP 2004269469	A	30-09-2004	NONE		
JP 2004269468	A	30-09-2004	NONE		
WO 03026661	A	03-04-2003	NONE		
EP 1338651	A1	27-08-2003	AU	1850902 A	11-06-2002
			WO	0244362 A1	06-06-2002
			JP	3438186 B2	18-08-2003
			US	2003180813 A1	25-09-2003
US 6468756	B1	22-10-2002	AU	777247 B2	07-10-2004
			AU	3003500 A	14-09-2000
			CA	2362906 A1	31-08-2000
			EP	1075493 A2	14-02-2001
			JP	2002539772 T	26-11-2002
			WO	0050562 A2	31-08-2000
EP 1538217	A1	08-06-2005	AU	2003262042 A1	30-04-2004
			CA	2489405 A1	25-03-2004
			WO	2004024943 A1	25-03-2004
			US	2005191612 A1	01-09-2005

AREN4 41

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
ARER 107.WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2005/000510	09/01/2006	10/01/2005

Applicant

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 14 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

[X] the international application in the language in which it was filed

[ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I

2 [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [X] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1

[X] as suggested by the applicant

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/000510

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. type of material

   [X] a sequence listing

   [ ] table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

   [ ] on paper

   [X] in electronic form

   c. time of filing/furnishing

   [ ] contained in the international application as filed

   [X] filed together with the international application in electronic form

   [ ] *furnished subsequently to this Authority for the purpose of search*

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/00 A61K31/401 A61K31/4196 A61P3/10 A61K31/415
A61P3/00 G01N33/58 G01N33/566 C12N15/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/065380 A (ARENA PHARMACEUTICALS INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; FIORAVANT) 5 August 2004 (2004-08-05) claims 78-100 page 90, line 8 - page 92, line 27 page 108, line 33 - page 111, line 18	1-47
X	WO 2004/076413 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; CHOI, JI) 10 September 2004 (2004-09-10) cited in the application claims 48-68 page 72, line 1 - page 74, line 25 page 62, line 22 - page 65, line 32	1-47

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 November 2006	17/11/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lemarchand, Aude

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000510

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XU J: "Metabolic Diseases Drug Discovery - Strategic Research Institute's Third International World Summit. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors" IDRUGS 2004 UNITED KINGDOM, vol. 7, no. 9, 2004, pages 839-840, XP007900708 ISSN: 1369-7056 the whole document	1-34
P,X	WO 2005/007647 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 January 2005 (2005-01-27) claims 65-81,86-104,109-115,120-122	1-34
P,X	WO 2005/007658 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 27 January 2005 (2005-01-27) claims 56-72,77-95,100-106,111-116	1-34
P,X	WO 2005/121121 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; JONES, ROBERT, M; SEMPLE, GRAEME; XIONG, Y) 22 December 2005 (2005-12-22) page 117, lines 29-32 claims 35-42	1-34
P,X	WO 2005/061489 A (PROSIDION LIMITED; FYFE, MATTHEW; GARDNER, LISA; KING-UNDERWOOD, JOHN;) 7 July 2005 (2005-07-07) claims 19,22	1-34
X	WEBER A E: "DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DIABETES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, 2004, pages 4135-4141, XP002329845 ISSN: 0022-2623 pages 540-541	1-34
A	WO 00/31258 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; CHEN, RUOPING; DANG, HUONG, T; LIAW, CHEN,) 2 June 2000 (2000-06-02) claims 1-13 paragraphs [0052], [0054] - [0059] sequences 7, 8	1-47
X	DRUCKER DANIEL J: "Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes." DIABETES CARE. OCT 2003, vol. 26, no. 10, October 2003 (2003-10), pages 2929-2940, XP002386376 ISSN: 0149-5992 the whole document	1-47

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000510

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAKASAKI KOTARO ET AL: "Effects of combination treatment with dipeptidyl peptidase IV inhibitor and sulfonylurea on glucose levels in rats" JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol. 95, no. 2, June 2004 (2004-06), pages 291-293, XP007900710 ISSN: 1347-8613 the whole document	1-34
X	WO 02/083128 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SULSKY, RICHARD, B; ROBL, JEFFREY, A) 24 October 2002 (2002-10-24) claim 12	1-34
X	WO 01/52825 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; BALKA) 26 July 2001 (2001-07-26) claims 1-5	1-34
X	WO 99/38501 A (TRUSTEES OF TUFTS UNIVERSITY; BACHOVCHIN, WILLIAM, W; PLAUT, ANDREW, G) 5 August 1999 (1999-08-05) claims 1-8	1-34
A	WO 00/53171 A (MOLTENI L. E C. DEI FRATELLI ALITTI SOCIETA' DI ESERCIZIO S.P.A; MANNU) 14 September 2000 (2000-09-14) the whole document	1-34
E	WO 2006/047248 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; BURKEY, BRYAN; HUGHES, THOMAS EDWAR) 4 May 2006 (2006-05-04) claims 1-25	1-34
X	AHREN BO ET AL: "Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels, and reduces glucagon levels in type 2 diabetes" JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM, vol. 89, no. 5, May 2004 (2004-05), pages 2078-2084, XP007900709 ISSN: 0021-972X the whole document	1-34

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000510

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AHRÉN BO ET AL: "Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes." DIABETES CARE. MAY 2002, vol. 25, no. 5, May 2002 (2002-05), pages 869-875, XP007900711 ISSN: 0149-5992 the whole document	1-34
A	JP 2004 269469 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD) 30 September 2004 (2004-09-30) cited in the application paragraphs [0005] - [0007]	1-34
A	JP 2004 269468 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD) 30 September 2004 (2004-09-30) paragraphs [0005] - [0007]	1-34
A	WO 03/026661 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD; YONETOKU, YASUHIRO; MARUYAMA, TATS) 3 April 2003 (2003-04-03) abstract	1-34
A	HOLZ G G ET AL: "GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 SYNTHETIC ANALOGS: NEW THERAPEUTIC AGENTS FOR USE IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 10, no. 22, November 2003 (2003-11), pages 2471-2483, XP009035149 ISSN: 0929-8673 page 2471, paragraph 1 page 2473, column 2, paragraphs 1,2 page 2474, column 2, paragraph 2 - page 2475, column 1, paragraph 1; figure 2	1-47
A	FREDRIKSSON R ET AL: "Seven evolutionarily conserved human rhodopsin G protein-coupled receptors lacking close relatives" FEBS LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 554, no. 3, 20 November 2003 (2003-11-20), pages 381-388, XP004472955 ISSN: 0014-5793 the whole document	1-47

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/000510

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 338 651 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]) 27 August 2003 (2003-08-27) sequence 2 page 6, paragraph 28 page 12, paragraph 83 - page 13, paragraph 90 examples 6,7	35-47
A	US 6 468 756 B1 (BONINI JAMES A [US] ET AL) 22 October 2002 (2002-10-22) claim 7; sequence 2	35-47
P,A	EP 1 538 217 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 8 June 2005 (2005-06-08) abstract; sequence 2	35-47
A	BRUBAKER P L ET AL: "Regulation of glucagon-like peptide-1 synthesis and secretion in the GLUTag enteroendocrine cell line." ENDOCRINOLOGY. OCT 1998, vol. 139, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 4108-4114, XP002403176 ISSN: 0013-7227 the whole document	35-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/000510

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-11, 18-20, 24-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-11, 18-20, 24-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

claims 37-39 and 45-47 relate to subject-matters considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv) PCT. They are considered to be diagnostic methods practised on the human/animal body as GLP-1 secretagogues are intended to be administered to a mammal and the resulting increase of GLP-1 level in blood is intended to be measured. Hence, it is clear that these latter methods would be performed by skilled medical practitioners. It is also apparent that these methods may be directed to the diagnosis of medical conditions. Thus, it is considered that claims 37-39 and 45-47 include diagnostic methods practised on the human/animal body. Consequently, no preliminary examination will be formulated for the subject-matters of these claims (Article 34(4) (a) (I) PCT).

Continuation of Box II.2

Invention 1: Claims 1-34 have been searched incompletely due to a lack of support and disclosure in the sense of Article 6/5 PCT rending impossible a meaningful search over their whole scope for the following reasons :

1. The present claims encompass compositions of compounds defined only by their desired function (namely "GPR119 agonist", "DPP-IV inhibitor") contrary to the requirements of clarity of Art. 6 PCT, because the result-to-be-achieved type of definition does not allow the scope of the claim to be ascertained. In addition, dosage to be administered are defined by a desiderata, "amounts sufficient.," "..to lower a blood glucose level" or "..to increase a blood GLP-1 level" and are therefore not clearly defined (Art.6 PCT). Considering the examples of present application, which involve compositions containing either AR231453 and AR247810 or AR244061 as GPR119 agonist with one DPP-IV inhibitor among MK-0431, LAF237 and FE107542 and their use in the treatment of type II diabetes, the subject-matter of claims 1-34 lacks support and the scope of said claims might be broader than justifyed (Art. 6 PCT).

2. Additionally, none of the following denominations "AR231453", "AR247810", "AR244061" and "FE107542" has a generally acknowledged meaning. A skilled person would not be able to determine which

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

compositions are provided to illustrate and support the subject-matter of present application. He would not even be able to determine which class of GPR 119 agonist and which class of DPP-IV inhibitor are used in compositions providing the reported effect. Because said effect is only reported for four specific compositions (examples 1-3, 14) it is not plausible that all possible combinations intended to be protected involve the same effect. Therefore, the application is considered to lack disclosure (Article 5 PCT). AR231453 and AR244060 being not defined, no meaningful search of the specific examples can be done.

3. A skilled man would not be able to determine which combinations lead to compositions entitled to protection by considering the infinite number of possible compounds intended to be used and defined in pages 109-112, 29-106 and 116-126, table B. Considering the lack of support and disclosure (Article 6/5 PCT), a meaningful search over the whole scope of the claims is impossible. The search of claims 1-34 was restricted to the claimed compositions which appear to be clear and supported, namely to compositions involving a compound already known as GPR 119 or RUP3 inhibitor and a DPP-IV inhibitor being preferably LAF237, MK-0431, BMS-477118, PSN-9301 and SYR-322 as supported by pages 1 and 2 of the description.
In addition, the first composition among the 11718 possibilities implied by the list of table B has been searched, namely a composition comprising [6
-(4-benzenesulfonyl-piperidin-1-yl)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-(4-methanesulf
onyl-phenyl)-amine and valine-pyrrolidide and its use in the treatment of type 2 diabetes.

Because of the huge panel of GPR 119 agonists and DPP-IV inhibitors, an objection to lack of unity (Rule 13.1 PCT) could theoretically arise against claims 1-34 because there is no novel or/and inventive feature that could link the single inventions encompassed by said claims so as to form a general inventive concept. However, in this case, given the non limitative nature of both GPR 119 agonists and DPP-IV inhibitors, a meaningful non-unity objection could not be raised.

Invention 2: Claims 35-47 have been searched incompletely due to a lack of support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT, thus rending impossible a meaningful search over their whole scope.
The use of the expression "treating or preventing a condition ameliorated by increasing a blood GLP-1 level" (claims 35-37, 43-45) does not provide a clear list of diseases for which said screening/diagnostic methods are intended to be used. The augmentation of a biological factor in response to the occupation of a receptor cannot be considered itself as a therapeutic application, even if representing an important piece of scientific knowledge. Such a discovery still needs to find a practical application in the form of a diagnostic method linked to a defined, real pathology or condition. Therefore, the subject-matter of said claims lacks clarity in the sense of Article 6 PCT.
The subject-matter of said claims are considered to lack disclosure in the sense of Article 5 PCT as all the examples of present application solely refer to Type 2 diabetes as disease. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

the extent of the search of claims 35-47 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23). The search has been limited to screening methods to identify agents enabling the secretion of GLP-1 and/or the treatment of conditions such as diabetes and conditions listed in claims 8 and 10 and in page 18, lines 20-24.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

International Application No. PCT/US2006/000510

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-34

   a composition comprising a GPR 119 agonist and a DPP IV inhibitor and use thereof in therapy

2. claims: 35-47

   A method for identifying GLP-1 secretagogues or compounds useful for treating/preventing a condition ameliorated by increasing a blood GLP-1 level

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/000510

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004065380 A	05-08-2004	AU	2004205642 A1	05-08-2004
		BR	0406761 A	20-12-2005
		CA	2512899 A1	05-08-2004
		EP	1599468 A1	30-11-2005
		HR	20050696 A2	31-12-2005
		JP	2006516572 T	06-07-2006
		MA	27707 A1	02-01-2006
		MX	PA05007485 A	30-01-2006
WO 2004076413 A	10-09-2004	AU	2004215344 A1	10-09-2004
		BR	PI0407620 A	21-02-2006
		CA	2515963 A1	10-09-2004
		CN	1751038 A	22-03-2006
		EP	1606282 A2	21-12-2005
		JP	2006518763 T	17-08-2006
		MX	PA05007614 A	25-05-2006
WO 2005007647 A	27-01-2005	AU	2004257261 A1	27-01-2005
		BR	PI0412488 A	19-09-2006
		CA	2532152 A1	27-01-2005
		EP	1644357 A1	12-04-2006
		KR	20060034289 A	21-04-2006
		MA	27909 A1	02-05-2006
WO 2005007658 A	27-01-2005	AU	2004257267 A1	27-01-2005
		BR	PI0412689 A	03-10-2006
		CA	2532971 A1	27-01-2005
		EP	1644375 A2	12-04-2006
		KR	20060056944 A	25-05-2006
		MX	PA06000554 A	03-07-2006
WO 2005121121 A	22-12-2005	AR	049293 A1	12-07-2006
WO 2005061489 A	07-07-2005	AU	2004303604 A1	07-07-2005
		CA	2549955 A1	07-07-2005
		EP	1711491 A1	18-10-2006
WO 0031258 A	02-06-2000	AT	301673 T	15-08-2005
		AU	770056 B2	12-02-2004
		AU	3790400 A	13-06-2000
		AU	2004202147 A1	10-06-2004
		CA	2348377 A1	02-06-2000
		DK	1133559 T3	10-04-2006
		EP	1133559 A2	19-09-2001
		HK	1037675 A1	02-12-2005
		JP	2003534767 T	25-11-2003
		JP	2004267216 A	30-09-2004
		NZ	511087 A	30-01-2004
		NZ	527622 A	24-03-2005
		PT	1133559 T	31-10-2005
WO 02083128 A	24-10-2002	CA	2444465 A1	24-10-2002
		EP	1377288 A1	07-01-2004
		HU	0401423 A2	29-11-2004
		JP	2004532220 T	21-10-2004
WO 0152825 A	26-07-2001	AU	3732101 A	31-07-2001
		BR	0107715 A	19-11-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/000510

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0152825	A		CA	2397554 A1	26-07-2001
			CN	1400908 A	05-03-2003
			EP	1248604 A2	16-10-2002
			JP	2003520226 T	02-07-2003
WO 9938501	A	05-08-1999	AU	766219 B2	09-10-2003
			AU	2493599 A	16-08-1999
			AU	2003264609 A1	08-01-2004
			CA	2319195 A1	05-08-1999
			EP	1052994 A2	22-11-2000
			JP	2002501889 T	22-01-2002
			JP	2005041885 A	17-02-2005
WO 0053171	A	14-09-2000	AU	3960400 A	28-09-2000
WO 2006047248	A	04-05-2006	NONE		
JP 2004269469	A	30-09-2004	NONE		
JP 2004269468	A	30-09-2004	NONE		
WO 03026661	A	03-04-2003	NONE		
EP 1338651	A1	27-08-2003	AU	1850902 A	11-06-2002
			WO	0244362 A1	06-06-2002
			JP	3438186 B2	18-08-2003
			US	2003180813 A1	25-09-2003
US 6468756	B1	22-10-2002	AU	777247 B2	07-10-2004
			AU	3003500 A	14-09-2000
			CA	2362906 A1	31-08-2000
			EP	1075493 A2	14-02-2001
			JP	2002539772 T	26-11-2002
			WO	0050562 A2	31-08-2000
EP 1538217	A1	08-06-2005	AU	2003262042 A1	30-04-2004
			CA	2489405 A1	25-03-2004
			WO	2004024943 A1	25-03-2004
			US	2005191612 A1	01-09-2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional

(43) **Fecha de Publicación**
20 de Julio de 2006 (20.07.2006)

PCT

(10) **Número de Publicación Internacional**
WO 2006/076231 A3

(51) **Clasificación Internacional de Patentes**[7]:
A61K 31/00 (2006.01) **A61P 3/00** (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01) **G01N 33/58** (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) **G01N 33/566** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) **C12N 15/12** (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) **Número de Solicitud Internacional:**
PCT/US2006/000510

(22) **Fecha de Registro Internacional:** 9 de Enero de 2006 (09.01.2006)

(25) **Idioma de registro:** Inglés

(26) **Idioma de Publicación:** Inglés

(30) **Información de Prioridad:**

60/643,086	10 de Enero de 2005 (10.01.2005)	US
60/683,172	19 de Mayo de 2005 (19.05.2005)	US
60/726,880	14 de Octubre de 2005 (14.10.2005)	US

(71) **Solicitante:** (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121 (US).

(72) **Inventores; e**
(75) **Inventores/Solicitantes:** (para Estados Unidos de América sólamente) **CHU, Zhi-Liang** [US/US]; 11489 Creekstone Lane, San Diego, California 92128 (US). **LEONARD, James N.** [US/US]; 10667 Viacha Drive, San Diego, California 92124 (US). **AL-SHAMMA, Hussien A.** [US/US]; 134 Townwood Way, Encinitas, California 92024 (US). **JONES, Robert M.** [GB/US]; 10937 Corte Luz del Sol, San Diego California 92130 (US).

(74) **Agente:** **STRAHER, Michael P.** et al; COZEN O'CONNOR, 1900 Market Street, Philadelphia, Pennsylvania 19103 (US).

(81) **Estados Designados** (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, *KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN,* MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados Designados** (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

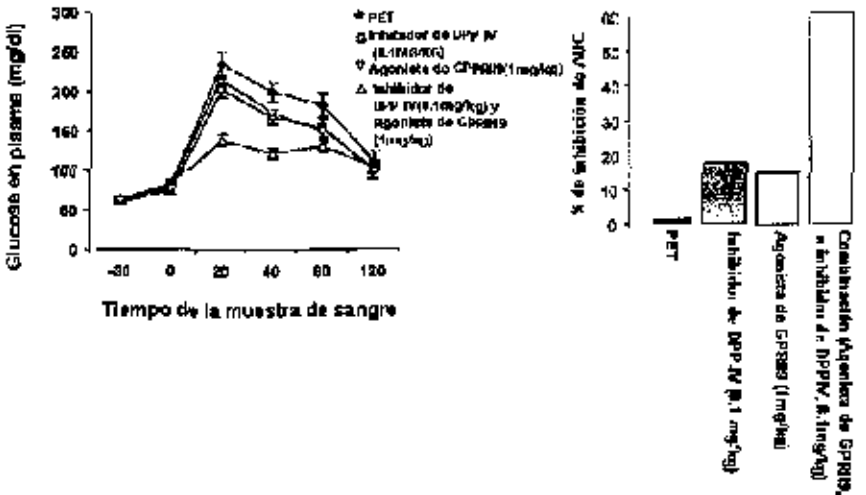
Publicado:
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) **Fecha de Publicación del Reporte de Búsqueda Internacional**
18 de Enero de 2007

(15) **Información a cerca de la Corrección**
Corrección Anterior
Ver Gaceta PCT No. 38/2006 de 21 de Septiembre de 2006.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) *Título:* **"TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE"**



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
20 July 2006 (20.07.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/076231 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/00 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01) *G01N 33/58* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) *G01N 33/566* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *C12N 15/12* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/000510

(22) International Filing Date: 9 January 2006 (09.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/643,086	10 January 2005 (10.01.2005)	US
60/683,172	19 May 2005 (19.05.2005)	US
60/726,880	14 October 2005 (14.10.2005)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **CHU, Zhi-Liang** [US/US]; 11489 Creekstone Lane, San Diego, California 92128 (US). **LEONARD, James N.** [US/US]; 10667 Viacha Drive, San Diego, California 92124 (US). **AL-SHAMMA, Hussien A.** [US/US]; 134 Townwood Way, Encinitas, California 92024 (US). **JONES, Robert M.** [GB/US]; 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130 (US).

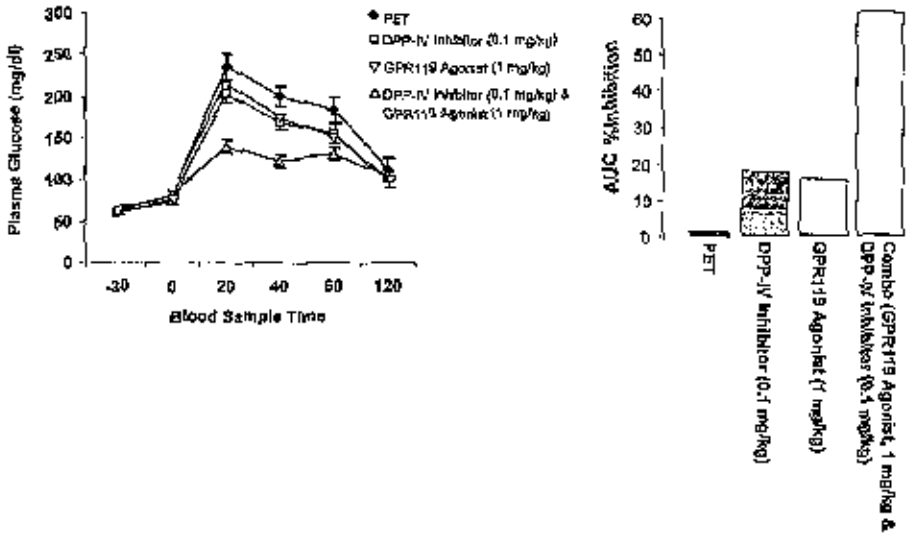
(74) Agents: **STRAHER, Michael R.** et al.; COZEN O'CONNOR, 1900 Market Street, Philadelphia, Pennsylvania 19103 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF DIABETES AND CONDITIONS RELATED THERETO AND FOR THE TREATMENT OF CONDITIONS AMELIORATED BY INCREASING A BLOOD GLP-1 LEVEL



(57) Abstract: The present invention concerns combination of an amount of a GPR119 agonist with an amount of a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor such that the combination provides an effect in lowering a blood glucose level or in increasing a blood GLP-1 level in a subject over that provided by the amount of the GPR119 agonist or the amount of the DPP-IV inhibitor alone and the use of such a combination for treating or preventing diabetes and conditions related thereto or conditions ameliorated by increasing a blood GLP-1 level. The present invention also relates to the use of a G protein-coupled receptor to screen for GLP-1 secretagogues.

WO 2006/076231 A3

European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
18 January 2007

(15) Information about Correction:
Previous Correction:
see PCT Gazette No. 38/2006 of 21 September 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) 25 de Abril de 2005	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.01.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.01.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. A61K31/00 A61K31/401 A61K31/4196 A61P3/10 A61K31/415 A61P3/00 G01N33/58 G01N33/566 C12N15/12

Solicitante
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases de la opinión
☒	*Casilla No. II*	*Prioridad*
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad *industrial*
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☒	Casilla No. VI	Ciertos *documentos citados*
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. **ACCIONES FUTURAS**
Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora *Preliminar ("IPEA"). Sin* embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la *IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional* de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda *Internacional*.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la *IPEA* una *respuesta escrita junto, cuando sea* apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 *o antes de la fecha* de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. *Para detalles adicionales, ver las notas* a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA European Patent Office	Fecha de Terminación	Funcionario Autorizado

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

   ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

   ☐ una traducción de la solicitud internacional en ---------- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☒ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☒ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
   ☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ La validez de la reivindicación de prioridad no se ha considerado porque la Autoridad de búsqueda Internacional no tiene en su posesión una copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada, ó cuando se requiera , una traducción de la solicitud anterior. Sin embargo, esta opinión se ha establecido en el supuesto que la fecha relevante (Reglas 43bis 1 y 64.1) es la fecha de prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43*bis*.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha

   relevante.

60

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 1-11, 18-20, 24-29, 37-39, 45-47

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-11, 18-20, 24-29, 37-39, 45-47 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13*ter*.1(a) o (b).

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☒ Ver hoja separada para detalles adicionales

b1

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar derechos adicionales, el solicitante ha:

   ☒ pagado derechos adicionales.

   ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta y donde se aplique, los derechos de protesta

   ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta pero los derechos de protesta aplicables no se pagaron

   ☐ no pagado derechos adicionales.

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió no invitar al solicitante para que pague derechos adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

   ☐ se ha cumplido.

   ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

   ver hoja separada

4. Por consiguiente, esta opinión ha sido establecida con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:

   ☒ todas las partes.

   ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

Casilla No. V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

   Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-34, 36, 44
   No: Reivindicaciones 35, 40-43

   Nivel Inventivo (IS) Si: Reivindicaciones
   No: Reivindicaciones 1-34, 35-36, 40-44

   Aplicabilidad Industrial (IA) Si: Reivindicaciones 12-17, 21-23, 30-34, 35-36, 40-44
   No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

   ver hoja separada

62

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US2006/000510

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43*bis*.1 y 70.10)

   y/o

2. Revelaciones no escritas (Reglas 43*bis*.1 y 70.9)

   ver forma 210

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO2004/065380 A

D2: WO2004/076413 A

D3: Xu J., IDRUGS, vol. 9, no. 7, 2004, páginas 839-840

D4: WO2005/007647 A

D5: WO2005/007658 A

D6: WO2005/121121 A

D7: WO2005/061489 A

D8: Weber A. E., J. Med. Chem., vol. 47, 2004, páginas 4135-4141.

D9: WO00/31258

D10: Drucker D. J., diabetes Care, 2003, vol. 26, no. 10, páginas 2929-2940.

D11: Takasaki Kotaro y cols., J. Pharmacol. Sc., vol. 95, no. 2, 2004, páginas 291-293.

D12: WO 02/083128 A

D13: WO 01/52825 A

D14: WO 99/38501 A

D15: EP-A1-1 338 651

D16: Holz G. y cols., Curr. Med. Chem., vol. 10, no. 22, 2203, páginas 2471-2483.

D17: Brubaker P.L. y cols., Endocrinol., vol. 139, no. 10, 1998, páginas 4108-4114.

1.1 D1 revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Actuando como agonista de los GPCRs de células beta (i.e. RUP3), éstos mejoran la liberación de insulina mediante mecanismos similares a como lo hace el péptido GLP-1 del intestino. Se reportan métodos de evaluación in Vitro e in vivo para sustentar la actividad funcional de RUP3.

1.2 D2 revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula II para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Actuando como agonistas de GPCRs de células beta (i.e RUP3), éstos mejoran la liberación de insulina mediante mecanismos similares a como lo hace el péptido GLP-1 del Intestino. Se reportan métodos de evaluación in Vitro e in vivo para sustentar la actividad funcional de RUP3.

1.3 D3 revela GPCRs como blanco potencial para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Los agonistas de GPCRs (e.g. AR244061) son considerados como una alternativa potencial a los análogos de GLP-1 o inhibidores de DPP-IV usados tradicionalmente en esta área terapéutica.

1.4 **D4, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula III que actúan como agonistas de RUP3 para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II).

1.5 **D5, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula IV que actúan como agonistas de RUP3 para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II).

1.6 **D6, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula V que actúan como agonistas de RUP3 para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Éstos pueden estar combinados con inhibidores de DPP-IV.

1.7 **D7, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula VI para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Actuando como agonistas de GPCRs de células beta (GPR116), éstos mejoran la liberación de insulina mediante un mecanismo similar a como lo hace el péptido GLP-1 del intestino. Éstos pueden estar combinados con inhibidores de DPP-IV.

1.8 D8 revela inhibidores de DPP-IV para el tratamiento de la diabetes. Se sabe que el GLP-1 mejora la secreción de insulina estimulada por glucosa. Su acción es mediada vía receptores acoplados a la proteína G (GLP-1R) pero está limitada por la rápida inactivación vía DPP-IV proteasa. La inhibición de lo último ofrece una opción adicional para el tratamiento de la diabetes en un humano.

1.9 D9 revela RUP3 (o GPR119), un receptor endógeno huérfano humano acoplado a la proteína G (secuencia no. 8). También se revelan métodos de selección para detectar agonistas de RUP3.

1.10 D10 revela un método de tratamiento de la diabetes tipo II mediante la prevención de la degradación de GLP-1 (incretina) usando inhibidores de la enzima DPP-IV. Los inhibidores de DPP-IV más prometedores en la fase clínica para el tratamiento de la diabetes II son NVPDPP728 y LAF237.

1.11 D11 revela un tratamiento de combinación de DPP-IV y un fármaco antidiabético (sulfonil urea) para disminuir los niveles de glucosa en ratas.

1.12 D12-D14 revelan el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de DPP-IV y un fármaco antidiabético en el tratamiento de la diabetes.

1.13 D15 revela métodos de selección para obtener un agente para tratar la diabetes usando un receptor acoplado a la proteína G, el cual secreta insulina en la presencia de un agonista. Los métodos de selección tipo cAMP, tipo enlace a $GTP_{\gamma}S$, tipo enlace a ligando son usados por ejemplo para determinar la actividad de los agonistas de GPR119 y para evaluar su habilidad para tratar la diabetes.

1.14 D16 revela las propiedades insulinotrópicas del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1), haciendo a esta hormona útil en el tratamiento de la diabetes mellitus. La GLP-1 juega un papel como modulador del sistema de señalización de glucosa de células β (página 2474, fig. 2)

1.15 D17 revela la regulación de la síntesis y secreción del péptido 1 tipo glucagón en la línea celular GLUTag enteroendocrina.

Re Item II

Prioridad

2.1 El actual derecho de prioridad reivindicado para las reivindicaciones 35-47 no parece ser válido en vista de los documentos de prioridad suministrados por el solicitante. El documento de prioridad US 60/643086 presentado en 10.01.2005 no provee ningún sustento para el alcance de las reivindicaciones 35-47, ya que no se ha reportado allí ningún método de selección que permita la determinación de los secretagogos de GLP-1. Por lo tanto, los documentos US 60/683,172 (presentado en 19.05.2005) y US 60/726,880 (presentado en 14.10.2005) han sido considerados como los únicos documentos relevantes para establecer la fecha de prioridad efectiva para las reivindicaciones 35-47.

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

3.1 Las reivindicaciones 1-11, 18-20 y 24-29 se relacionan con materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) del PCT.

3.2 Adicionalmente, las reivindicaciones 37-39 y 45-47 se relacionan con materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Estas son consideradas como métodos de

diagnóstico practicados en el cuerpo humano/animal ya que se pretende administrar secretagogos de GLP-1 a un mamífero y se pretende medir el incremento resultante en el nivel de GLP-1 en sangre. Por lo tanto, es claro que estos últimos métodos serían llevados a cabo por médicos practicantes versados. También parece que estos métodos pueden estar dirigidos al diagnóstico de condiciones médicas. Por consiguiente, se considera que las reivindicaciones 37-39 y 45-47 incluyen métodos de diagnóstico practicados en el organismo humano/animal vivo. En consecuencia, no se formulará examen preliminar para la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) del PCT).

Re Item IV

Carencia de unidad de invención

4.1 Esta Autoridad considera que hay por lo menos dos invenciones cubiertas por las reivindicaciones, tal como se indica a continuación:

I) Invención no. 1: Reivindicaciones 1-34 dirigidas a una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP IV y el uso de ésta en terapia.

II) Invención no. 2: Reivindicaciones 35-47 dirigidas a un método para identificar secretagogos de GLP-1 o compuestos útiles para tratar/prevenir una condición mejorada mediante el incremento de un nivel sanguíneo de GLP-1.

4.2 Las invenciones nos. 1 y 2 no comparten ninguna característica o efecto técnico la una con la otra. Se considera *a priori* que la presente solicitud carece de unidad puesto que no hay una característica novedosa e inventiva que pudiera relacionar las invenciones individuales nos. 1 y 2 de tal manera que formen un único concepto inventivo (Regla 13.1 del PCT).

La siguiente opinión se ha realizado de manera separada para las dos invenciones identificadas en el reporte de búsqueda y anteriormente.

Re Item V

Declaración razonada con respecto a aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración

5. Opinión acerca de la invención no. 1 (reivindicaciones 1-34)

5.1 Para la evaluación de las reivindicaciones 1-11, 18-20 y 24-29 acerca de si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. Dependiendo de su formulación, estas reivindicaciones pueden carecer de aplicabilidad industrial. La EPO por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones relacionadas con el uso de un compuesto/composición en tratamiento médico, pero puede permitir sin embargo, reivindicaciones de primer uso de un compuesto/composición conocidos en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto/composición en la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

5.2 Considerando la falta de sustento y revelación en el sentido del Artículo 6 y 5 del PCT, fue imposible realizar una búsqueda significativa para el alcance total de las reivindicaciones, tal como se explicó en el reporte de *búsqueda (ver PCT/ISA/210 y la presente comunicación, párrafo 8.1)*. La presente opinión está basada en la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 para la cual se ha realizado la búsqueda (Artículo 34(4) (a) (I) del PCT).

5.3 Novedad (Artículo 33(1) y (2) del PCT)

Los documentos D1-D3 revelan el uso de agonistas de GPCRs (agonistas de RUP3) para el tratamiento de la diabetes tipo II.

Los documentos D8 y D10 revelan el uso de inhibidores de DPP-IV para el tratamiento de la diabetes tipo II. Adicionalmente, D11-D14 revelan un tratamiento de combinación de DPP-IV con un fármaco antidiabético para su uso en la misma área terapéutica.

Ninguno de los documentos citados en el presente reporte de búsqueda y relevantes para establecer una opinión para la novedad, revelan una composición que comprende un agonista de GPR y un inhibidor de DPP-IV y su uso en terapia. Sujeta a las objeciones según los Artículos 5 y 6 del PCT, la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 parece ser entonces formalmente novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

5.4 Nivel Inventivo (Artículo 33(1) y (3) del PCT)

5.4.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 no involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

5.4.2 Se considera que el documento D1 es el arte previo más cercano a la materia objeto de la reivindicación 1, y muestra el uso de agonistas de RUP3 (agonistas de GPR119) para el tratamiento de la diabetes tipo II. La materia objeto de *la reivindicación 1 difiere de D1 en que los agonistas* de GPR119 son usados en composiciones farmacéuticas con inhibidores de DPP-IV para el tratamiento de la misma enfermedad (diabetes tipo II).

El problema a ser resuelto por la presente invención puede verse como proveer una composición para el tratamiento de la diabetes tipo II. No se considera que la solución a este problema tal como se ha propuesto en la reivindicación 1 involucre nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones:

La combinación de la reivindicación 1 es obvia en vista del arte previo disponible dado que consiste de una simple yuxtaposición de compuestos activos que se sabe que son efectivos en el tratamiento del tipo específico de enfermedad, a saber, diabetes.

Una persona versada habría divisado la posibilidad de combinar compuestos usados comúnmente como monoterapia para el tratamiento de la diabetes, a saber *agonistas de GPR 119 (como se revela en* D1-D3) e inhibidores de DPP-IV (como se revela por ejemplo en D10) y habría esperado que la composición resultante fuera *un tratamiento mejorado*.

Adicionalmente, los ejemplos de la presente solicitud se refieren al efecto de tres composiciones que contienen un único agonista de GPR119 (AR244061) combinado con tres inhibidores de DPP-IV diferentes (MK-0431, *LAF237* y FE107542) para disminuir el nivel de glucosa en sangre. Se ha reportado un efecto para estas tres composiciones específicas. *Considerando el número no exhaustivo de composiciones* posibles que se desea proteger, no parece plausible que todas las combinaciones implicadas en la reivindicación 1 involucren un efecto sinérgico. Por lo tanto, la presente solicitud parece *prima facie* estar basada en diferentes efectos individuales de compuestos que ya han sido usados en la misma área terapéutica y que tienen en común únicamente sus actividades, a saber, como agonista de GPR 119 o inhibidor de DPP-IV.

Dicha yuxtaposición es considerada obvia y no parece involucrar ninguna habilidad inventiva al considerar las *revelaciones de la presente solicitud* (Artículo 33(3) del PCT).

5.4.3 El mismo razonamiento aplica, mutatis mutandis, a la materia objeto de las correspondientes reivindicaciones independientes 3, 5, 12, 15, 18, 21, 30, 32, 33, las cuales por lo tanto tampoco son consideradas inventivas (Artículo 33(3) del PCT).

5.4.4 Las reivindicaciones dependientes 2, 4, 6-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-29, 31, 34 no contienen ninguna característica que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la que se refieran, cumpla con los requisitos del PCT con respecto al nivel inventivo, ver documentos D1-3 y D8, D10-11 y los apartes correspondientes citados en el reporte de búsqueda (Artículo 33(3) del PCT).

6. Opinión acerca de la invención no. 2 (reivindicaciones 35-47)

6.1 Como se mencionó en 2.2, no se dará ninguna opinión para la materia objeto de las reivindicaciones 37-39 y 45-47 (Regla 67.1 (iv) del PCT y Artículo 34(4) (a) (i) del PCT).

6.2 Considerando la falta de sustento y revelación en el sentido del Artículo 6 y 5 del PCT, fue imposible realizar una búsqueda significativa sobre el alcance total de las reivindicaciones, como se explicó en el reporte de búsqueda (ver PCT/ISA/210 y la presente comunicación, párrafo 8.2). La presente opinión está basada en la materia objeto de las reivindicaciones 35-36 y 40-44 para la cual se ha realizado una búsqueda (Artículo 34(4) (a) (i) del PCT).

6.3 Novedad (Artículo 33(1) y (2) del PCT)

6.3.1 Los documentos D1-D2 revelan el uso de agonistas de GPCRs (agonistas de RUP3) para el tratamiento de diabetes tipo II. Se reportan métodos de evaluación in vivo e in Vitro para sustentar la actividad funcional de RUP3, a saber la producción de cAMP (D1, ejemplo 4) y la secreción de insulina resultante como una respuesta al incremento de cAMP que se observa en las células del páncreas productoras de insulina. Los documentos D1-D2 revelan el uso de ligandos de RUP3 radiomarcados en ensayos de enlace a receptor para determinar la afinidad de un compuesto de prueba a RUP3 (ver D1, ejemplo 11). D1 y D2 anticipan la materia objeto de las reivindicaciones 35, 40-41, 43.

El documento D9 revela métodos de selección para detectar agonistas de RUP3 y anticipa la materia objeto de la reivindicación 35.

El documento D15 revela métodos de selección para evaluar la habilidad de los compuestos de prueba en el tratamiento de la diabetes, midiendo el incremento en el nivel de insulina en células RUP3 en respuesta a un antagonista. Se reportan métodos de selección tipo cAMP, tipo enlace a $GTP_{\gamma}S$, tipo enlace a ligando. Se considera que D15 anticipa la materia objeto de las reivindicaciones 35, 40-43.

La materia objeto de las reivindicaciones 35 y 40-43 tal como están redactadas, no parece ser novedosa en el sentido del Artículo 33(1) del PCT.

6.3.2 Ninguno de los documentos citados en el presente reporte de búsqueda y relevantes para establecer una opinión acerca de la novedad, revela un efecto del agonista GPR119 en la secreción de GLP-1. Sujeta a las objeciones según los *Artículos 5 y 6 del PCT, la materia objeto de las reivindicaciones 36 y 44* parece por lo tanto ser formalmente novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

6.4 Nivel Inventivo (Artículo 33(1) y (3) del PCT

6.4.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 36 y 44 no involucra un nivel inventivo en el sentido del *Artículo 33(3) del PCT*.

6.4.2 El documento D15 es visto como el arte previo más cercano a la materia objeto de las reivindicaciones 36 y 44 dado que enseña un método de selección para determinar secretagogos de insulina midiendo *las* propiedades de los compuestos de prueba como agonistas de GPR119. El agente para incrementar el contenido de insulina es útil para prevenir y/o tratar la diabetes.

La materia objeto de las reivindicaciones 36 y 44 difiere de D15 en que los métodos de selección reivindicados están dirigidos a detectar agentes que permitan la secreción de GLP-1 en lugar de la secreción de insulina, midiendo sus propiedades agonistas al receptor GPR119. Ambos métodos de selección son realizados para detectar agonistas del receptor GPR119 como agentes usados en la misma área terapéutica, a saber, el tratamiento de diabetes y obesidad.

El problema a ser resuelto por la presente invención puede ser visto como proveer una alternativa a los métodos de selección/diagnóstico para detectar agonistas del receptor GPR119 usados en el tratamiento de la diabetes. Este método alternativo está basado en la evaluación de la secreción de GLP-1.

La solución a este problema, tal como está propuesta en las reivindicaciones 36 y 44 de la presente solicitud, no se considera que involucre un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), por las siguientes razones:

Es sabido a partir de D16 que la GLP-1 juega un papel como modulador en el sistema de señalización de glucosa de células β mediante su acción sobre

mensajeros secundarios (Ca^+, cAMP) permitiendo la secreción de insulina (ver página 2474, fig. 2). Los métodos para determinar la actividad de un compuesto de prueba como secretagogo de GLP-1 son llevados a cabo en la técnica usando ensayos de modelo de células L, por ejemplo células GLUTag (ver D16). El nivel de GLP-1 es por lo tanto un parámetro estándar que habría tenido en cuenta una persona versada que desea desarrollar agentes antidiabéticos.

El descubrimiento de que una sustancia que es conocida como agonista de GPR119 no solo es capaz de inducir la secreción de insulina en células β pancreáticas sino también inducir la secreción de GLP-1 en células L, incluso si representa una pieza importante del conocimiento científico, necesita hacer una contribución técnica al arte. Se considera que los métodos de selección, tal como son revelados en la presente solicitud y en D15, llevan exactamente al mismo efecto, a saber, permiten la determinación de agonistas de GPR119 usados en el tratamiento de la diabetes.

No se ha mostrado ninguna ventaja/efecto relacionado con la medición del nivel de GLP-1 sobre la medida del nivel de insulina en los métodos de selección considerados. Se considera que medir el nivel sanguíneo de una hormona o de la otra como respuesta al agonismo de GPR119 en ensayos de selección, es una opción normal para la persona versada, en vista de D15 y D16.

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 36 y 44 no involucra un nivel inventivo en el sentido del *Artículo 33(3) del PCT.*

A partir de la descripción, parecería que el solicitante pretende que el descubrimiento de un mecanismo de acción, vía secreción inducida de GLP-1 como resultado del agonismo de GPR119, sea la base de la invención reivindicada. Debe notarse que los descubrimientos científicos están excluidos de la materia objeto patentable en muchos países y la ISA/IPEA no necesita considerar dicha materia (Regla 67.1 (i) del PCT).

Re Item VI

Algunos documentos publicados

Solicitud No Patente No	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)

D4:WO2005/007647A	27-01-2005	09-07-2004	11-07-2003 14.07.2003
D5:WO2005/007658A	27-01-2005	13-07-2004	14-07-2003 10-10-2003 13-07-2004
D6:WO2005/121121A	22-12-2005	02-06-2005	04-06-2004
D7:WO2005/061489A	07-07-2005	23-12-2004	24-12-2004

Re Item VII

7. **Algunos defectos de la solicitud internacional**

7.1 Las referencias a documentos del arte previo particulares "incorporados aqui por referencia" (ver por ejemplo página 2, lineas 31-32, página 3, lineas 1-2, página 19, lineas 4-5, página 29, lineas 2-3, página 36, lineas 11-12, página 42, lineas 2-3, página 59, lineas 26-27, página 82, lineas 3-4, página 94, lineas 16-17, página 100, lineas 8-9 y 11, página 103, lineas 2-3, página 104, lineas 2-3, página 109, lineas 19-20, 23-24, 36-37, página 111, lineas 13, 15-16, 19-20, 21-22, 25-26, 31, 33-34, 37, página 112 linea 1, página 136, lineas 26-27, página 141, linea 15) deben ser eliminadas puesto que pueden implicar que la extensión de la protección pueda expandirse de manera no precisamente definida. Las referencias a los documentos del arte previo mismos deben incluirse.

VIII

Observaciones acerca de la solicitud internacional

Declaraciones según los artículos 5 y 6 del PCT

Declaración no. 1: reivindicaciones 1-34

La invención considera que las expresiones "agonista de GPR119" e "inhibidor de DPP-IV" como se encuentran en las reivindicaciones 1-6, 12-23, 25, 28, 30-34 no

son limitativas y son infinitamente amplias puesto que una persona versada, considerando estas definiciones funcionales, no estaría en la capacidad de determinar una lista no exhaustiva de los compuestos que se pretende usar en las composiciones reivindicadas. Por lo tanto, la materia objeto para la cual se busca protección no está claramente definida (Artículo 6 del PCT).

8.1.2 Las expresiones "*administrada en cantidades suficientes para disminuir un nivel* sanguíneo de glucosa" como se encuentra en las reivindicaciones 2, 13, 16, 19, 21, 25, 32 o "administrado en cantidades suficientes para aumentar un nivel sanguíneo de GLP-1" como se encuentra en las reivindicaciones 4, 6, 14, 17, 20, 22, 28, 33 no permiten definir claramente las dosis que se pretende proteger. Puesto que dichas reivindicaciones buscan definir el alcance de protección mediante un resultado deseable a ser alcanzado en lugar de una característica técnica, la materia objeto de dichas reivindicaciones no es clara como lo requiere el Artículo 6 del PCT.

8.1.3 Considerando adicionalmente los ejemplos dados por la presente solicitud, *los cuales involucran* composiciones que contienen cualquiera de AR231453 y AR247810 o AR244061 como agonistas de GPR119 con un *inhibidor de DPP-IV entre MK-0431, LAF237 y FE107542 y su uso* en el tratamiento de la diabetes tipo II, la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 carece de sustento y el alcance de dichas reivindicaciones podría ser *más* amplio que lo justificado mediante las presentes realizaciones (Artículo 6 del PCT).

8.1.4 Adicionalmente, ninguna de las siguientes denominaciones "AR231453", "AR247810", "AR244061" y "FE107542" tiene un significado generalmente reconocido. Una persona versada no estaría en la capacidad de determinar cuáles composiciones ilustran y sustentan la materia objeto de la presente solicitud. Ni siquiera estaría en la capacidad de determinar qué clase de agonista de *GPR 119 y qué clase de inhibidor de DPP-IV son usados* en las composiciones dando el efecto reportado. Puesto que dicho efecto es reportado solo para cuatro *composiciones específicas (ejemplos 1-3, 14), no es plausible* que todas las combinaciones posibles que se pretende proteger involucren el mismo efecto sinérgico. Por lo tanto, se considera que la solicitud carece de revelación (Artículo 5 del PCT). Como AR231453 y AR244060 no están definidos, no puede hacerse una búsqueda significativa para los ejemplos específicos.

8.1.5 Se considera que la solicitud también carece de revelación en el sentido del Artículo 5 del *PCT. Una* persona versada no estaría en la capacidad de determinar qué combinaciones llevarían a composiciones que puedan ser protegidas considerando el número *infinito de compuestos posibles implicados en:*

i) la amplia característica "inhibidor de DPP-IV",

ii) las *listas no limitantes* de posibles inhibidores de DPP-IV implicadas mediante las referencias encontradas en la descripción (páginas 109-112),

iii) la amplia característica "agonista de GPR119",

iv) la lista de compuestos citados específicamente desde la página 29 hasta la página 106, la cual comprende familias de agonistas que tiene diferentes estructuras (fórmula I-VII),

v) la lista no limitante de "agonistas de GPR119" implicada mediante las referencias encontradas en la descripción (páginas 29-106)

vi) la lista de la tabla B la cual permite 11718 posibles composiciones (páginas 116-126).

Dado el amplio grupo de agonistas de GPR119 y dado el número infinito de inhibidores de DPP-IV, teóricamente podría realizarse una objeción de falta de unidad (Regla 13.1 del PCT) para las reivindicaciones 1-34 porque no existe una característica novedosa y/o inventiva que pudiera conectar las invenciones comprendidas por dichas reivindicaciones de tal manera que formen un concepto inventivo general. Sin embargo, en este caso, dada la naturaleza no limitante tanto de los agonistas de GPR119 como de los inhibidores de DPP-IV, no puede realizarse una objeción significativa de no-unidad.

Dado que fue imposible realizar una búsqueda completa considerando el número infinito de compuestos implicados mediante las características agonistas de GPR119 e inhibidores de DPP-IV y dado que no fue posible realizar una búsqueda para los ejemplos específicos debido a una falta de claridad, debe considerarse que esta parte de la solicitud no contiene ninguna materia objeto patentable.

8.2 Invención no. 2: reivindicaciones 35-47

8.2.1 El uso de la expresión "tratar o prevenir una condición mejorada incrementando un nivel sanguíneo de GLP-1" (reivindicaciones 35-37, 43-45) no provee una lista clara de enfermedades para las cuales pretendan usarse dichos métodos de diagnóstico/selección. El aumento de un factor biológico en respuesta a la ocupación de un receptor no podría ser considerado por sí mismo como una aplicación terapéutica, aún si representara una pieza importante del conocimiento científico. Incluso un descubrimiento de esa magnitud necesita encontrar una aplicación práctica en la forma de un método de diagnóstico conectado a una patología o condición definida y real. Por lo tanto, la materia objeto de dichas reivindicaciones carece de claridad en el sentido del Artículo 6 del PCT.

Se podría considerar que la materia objeto de dichas reivindicaciones carece de revelación en el sentido del Artículo 5 del PCT puesto que todos los ejemplos de la presente solicitud se refieren únicamente a la diabetes tipo 2 como enfermedad. De manera acorde, se ha limitado la búsqueda a métodos de selección para identificar agentes que permitan la secreción de GLP-1 y/o el tratamiento de condiciones tales como la diabetes y condiciones mencionadas en las actuales reivindicaciones 8 y 10 y en la página 18, líneas 20-24 de la descripción.

8.2.2 El uso de la expresión "determinar la habilidad de un compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor" en las reivindicaciones 35 y 43 no provee una lista clara de los ensayos que se pretende usar. Adicionalmente, tampoco es claro qué funcionalidad del receptor se pretende proteger. Puesto que dichas reivindicaciones buscan definir el alcance de protección mediante un resultado deseable a ser alcanzado en lugar de una característica técnica, la materia objeto de dichas reivindicaciones no es clara como lo requiere el Artículo 6 del PCT.

8.2.3 Considerando los ejemplos que provee la presente solicitud que se relacionan con la materia objeto de las reivindicaciones 35-47, parecería que solo se ha descrito que un compuesto "AR231453" posea una actividad como agonista de GPR119 y secretagogo de GLP-1.

"AR231453" es aparentemente conocido como un agonista estándar de GPR119, pero no se ha probado que **cada agonista de GPR119** induzca una respuesta en GLP-1. Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 35-47 es más amplia que lo justificado mediante su extensión y es considerada como carente de sustento y revelación en el sentido de los Artículos 5/6 del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2006/000510	09.01.2006	10.01.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/00 A61K31/401 A61K31/4196 A61P3/10 A61K31/415 A61P3/00 G01N33/58 G01N33/566 C12N15/12

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☑ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☑ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☐ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d	see form PCT/ISA/210	Lemarchand, Aude

77

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No PCT/US2006/000510

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☒ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☒ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

   see separate sheet

78

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/000510

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious) or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☑ claims Nos. 1-11, 18-20, 24-29, 37-39, 45-47

because:

☑ the said international application, or the said claims Nos. 1-11, 18-20, 24-29, 37-39, 45-47 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☒ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2006/000510

Box No. IV Lack of unity of invention

1 ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

- ☒ paid additional fees
- ☐ *paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee*
- ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
- ☐ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with
- ☒ not complied with for the following reasons:

see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

- ☒ all parts.
- ☐ *the parts relating to claims Nos.*

Box No. V ***Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or*** industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-34, 36, 44
	No:	Claims	35, 40-43
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-34,35-36, 40-44
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	12-17, 21-23, 30-34,35-36, 40-44
	No:	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/000510

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

   see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1: WO2004/065380 A
D2: WO2004/076413 A
D3: Xu J., IDRUGS, vol. 9, no. 7, 2004, pages 839-840.
D4: WO2005/007647 A
D5: WO2005/007658 A
D6: WO2005/121121 A
D7: WO2005/061489 A
D8: Weber A. E., J. Med. Chem., vol. 47, 2004, pages 4135-4141.
D9: WO00/31258
D10: Drucker D. J.,diabetes Care, 2003, vol. 26, nr. 10, pages 2929-2940.
D11: Takasaki Kotaro et al., J. Pharmacol. Sc., vol. 95, no. 2, 2004, pages 291-293.
D12: WO 02/083128 A
D13: WO01/52825 A
D14: WO 99/38501 A
D15: EP-A1-1 338 651
D16: Holz G. et al., Curr. Med. Chem., vol. 10, no. 22, 2203, pages 2471-2483.
D17: Brubaker P.L. et al., Endocrinol., vol. 139, no. 10, 1998, pages 4108-4114.

1.1. D1 discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula I for the treatment of diabetes mellitus (type II). Acting as agonist of beta cell GPCRs (i. e. RUP3), they enhance insulin release by similar pathway as gut peptide GLP-1 does. *In vitro* and *in vivo* testing methods are reported to support the functional activity of RUP3.

1.2. D2 discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula II for the treatment of diabetes mellitus (type II). Acting as agonist of beta cell GPCRs (i. e. RUP3), they enhance insulin release by similar pathway as gut peptide GLP-1 does. *In vitro* and *in vivo* testing methods are reported to support the functional activity of RUP3.

1.3. D3 discloses GPCRs as potential target for the treatment of diabetes mellitus (type II). GPCRs agonists (e. g. AR244061) are considered as potential alternative to GLP-1 analogues or DPP-IV inhibitors traditionally used in this therapeutical area.

1.4. **D4 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula III acting as RUP3 agonist for the treatment of diabetes mellitus (type II).

1.5. **D5 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula IV acting as RUP3 agonist for the treatment of diabetes mellitus (type II).

1.6. **D6 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula V acting as RUP3 agonist for the treatment of diabetes mellitus (type II). They might be combined with DPP-IV inhibitors.

1.7. **D7 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula VI for the treatment of diabetes mellitus (type II). Acting as agonist of beta cell GPCRs (GPR116), they enhance insulin release by similar pathway as gut peptide GLP-1 does. They might be combined with DPP-IV inhibitors.

1.8. D8 discloses DPP-IV inhibitors for the treatment of diabetes. GLP-1 is known to enhance glucose stimulated insulin secretion. Its action is mediated via G-protein coupled receptors (GLP-1R) but is limited by rapid inactivation via DPP-IV protease. Inhibition of the latter offers additional option for the treatment of diabetes in human.

1.9. D9 discloses RUP3 (or GPR119), an human endogenous orphan G protein-coupled receptor (sequence no. 8). Screening methods of detecting RUP3 agonists are also disclosed.

1.10. D10 discloses a method of treatment of type II diabetes by preventing GLP-1 (incretin) degradation using inhibitors of the enzyme DPP-IV. Most promising DPP-IV inhibitors in clinical phase are NVPDPP728 and LAF237 for the treatment of diabetes II.
1.11. D11 discloses combination treatment of DPP IV and an antidiabetic drug (sulfonyl urea) to lower glucose level in rats.

1.12. D12-D14 disclose use of pharmaceutical compositions comprising a DPP-IV inhibitor and an antidiabetic drug in the treatment of diabetes.

1.13. D15 discloses screening methods for obtaining an agent for treating diabetes using G protein coupled receptor, which secretes insulin in presence of an agonist. cAMP-type, GTPγS binding-type, Ligand binding-type screening methods are for instance used to determine the activity of GPR119 agonists and to assess their ability for the treating diabetes.

1.14. D16 discloses the insulinotropic properties of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), making this hormone useful in the treatment of diabetes mellitus. GLP-1 plays a role as a modulator of the β-cell glucose signalling system (page 2474, fig. 2).

1.15. D17 discloses the regulation of glucagon-like peptide-1 synthesis and secretion in the GLUTag enteroendocrine cell line.

Re Item II
Priority

2.1. The present claimed priority right for claim 35-47 does not seem to be valid in view of the priority documents provided by the applicant. The priority document US60/643086 filed on 10.01.2005 does not provide any support for the scope of claims 35-47, as no method of screening enabling the determination of GLP-1 secretagogues has been reported therein. Therefore, the documents US60/683,172 (filed on 19.05.2005) and US60/726,880 (filed on 14.10.2005) have been considered as the only relevant documents to establish the effective date for the priority of claims 35-47.

Re Item III
Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

3.1. Claims 1-11, 18-20, 24-29 relate to subject-matters considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4) (a) (I) PCT).

3.2. Moreover, claims 37-39 and 45-47 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv) PCT. They are considered to be diagnostic

methods practised on the human/animal body as GLP-1 secretagogues are intended to be administered to a mammal and the resulting increase of GLP-1 level in blood is intended to be measured. Hence, it is clear that these latter methods would be performed by skilled medical practitioners. It is also apparent that these methods may be directed to the diagnosis of medical conditions. Thus, it is considered that claims 37-39 and 45-47 include diagnostic methods practised on the living human/animal body. Consequently, no preliminary examination will be formulated for the subject-matters of these claims (Article 34(4) (a) (I) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

4.1. This Authority considers that there are at least two inventions covered by the claims indicated as follows:

I) Invention no. 1: Claims 1-34 directed to a pharmaceutical composition comprising a GPR119 agonist and a DPP IV inhibitor and use thereof in therapy.

II) Invention no. 2: Claims 35-47 directed to a method for identifying GLP-1 secretagogues or compounds useful for treating/preventing a condition ameliorated by increasing a blood GLP-1 level.

4.2. Inventions nos. 1 and 2 do not share any technical feature or effect one with another. The present application is considered to lack unity *a priori* since there is no novel and inventive feature that could link the individual inventions nos. 1 and 2 so as to form one single inventive concept (Rule 13.1 PCT).

The following opinion has been made **separately** for the two inventions identified in the search report and above.

Re Item V

Reasoned statement with regard to industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

5. Opinion on invention no. 1 (claims 1-34):

5.1. For the assessment of the claims 1-11, 18-20, 24-29 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. Depending on their formulation, the claims might lack industrial applicability. The EPO for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims related to the use of a compound/composition in medical treatment, but may allow however claims to a known compound/composition for first use in medical treatment and the use of such a compound/composition for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

5.2. Considering the lack of support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT, a meaningful search over the whole scope of the claims was impossible as explained in the search report (see PCT/ISA/210 and present communication, paragraph 8.1.). The present opinion is based on the subject-matter of claims 1-34 which has been searched (Article 34(4)(a)(i) PCT).

5.3. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

Documents D1-D3 disclose the use of GPCRs agonists (RUP3 agonists) for the treatment of type II diabetes.
Documents D8 and D10 disclose the use of DPP-IV inhibitors for the treatment of type II diabetes. In addition, D11-D14 discloses combination treatment of DPP-IV with an antidiabetic drug for use in same therapeutical area.

None of the documents cited in the present search report and relevant to establish an opinion for novelty disclose any composition comprising a GPR agonist and a DPP-IV inhibitor and its use in therapy. Subject to the objections under Articles 5 and 6 PCT, the subject-matter of claim 1-34 appears to be therefore formally new (Article 33(2) PCT).

5.4. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

5.4.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-34 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

5.4.2. The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and shows use of RUP3 agonists (GPR119 agonists) for the treatment of type II diabetes. The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that GPR119 agonists are used in pharmaceutical compositions with a DPP-IV inhibitors for the treatment of same disease (type II diabetes).

The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing a composition for the treatment of type II diabetes. The solution to this problem as proposed in claim 1 of the present application is not considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
The combination of claim 1 is obvious in view of the prior art at hand as it consists of a mere juxtaposition of active compounds which are all known to be effective in the treatment of specific type of disease, namely, diabetes.
A skilled person would have envisaged the possibility of combining compounds commonly used as monotherapy for the treatment of diabetes, namely GPR 119 agonists (as disclosed in D1-D3) and DPP-IV inhibitors (as disclosed for instance in D10) and would have expected the resulting composition to achieve an improved treatment.
In addition, the examples of present application refer to the effect of three compositions containing a single GPR119 agonist (AR244061) combined with three different DPP-IV inhibitors (MK-0431, LAF237 and FE107542) to lower the blood glucose level. An effect has been reported for these three specific compositions. Considering the non exhaustive number of possible compositions intended to be protected, it does not seem plausible that all combinations implied by claim 1 involve a synergistic effect. Therefore, the present application appears *prima facie* to be based on the different individual effects of compounds already used in same therapeutical area and having only in common their activities, namely as GPR 119 agonist or DPP-IV inhibitor.
Such a juxtaposition is considered to be obvious and does not seem to involve any inventive skills when considering the disclosures of present application (Article 33(3) PCT).

5.4.3. The same reasoning applies, *mutatis mutandis*, to the subject-matter of the corresponding independent claims 3, 5, 12, 15, 18, 21, 30, 32, 33, which therefore are also considered not inventive (Article 33(3) PCT).

5.4.4. Dependent claims 2, 4, 6-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-29, 31, 34 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see documents D1-3 and D8, D10-11 and the corresponding passages cited in the search report (Article 33(3) PCT).

6. Opinion on invention no. 2 (claims 35-47)

6.1. As mentioned in 2.2, no opinion will be given for the subject-matter of claims 37-39 and 45-47 (Rule 67.1(iv) PCT and Article 34(4) (a) (I) PCT).

6.2. Considering the lack of support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT, a meaningful search over the whole scope of the claims was impossible as explained in the search report (see PCT/ISA/210 and present communication, paragraph 6.2.). The present opinion is based on the subject-matter of claims 35-36 and 40-44 which was searched (Article 34(4)(a)(i) PCT).

6.3. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

6.3.1. Documents D1-D2 disclose the use of GPCRs agonists (RUP3 agonists) for the treatment of type II diabetes. *In vitro* and *in vivo* testing methods are reported to support the functional activity of RUP3, namely the cAMP production (D1, example 4) and the *resulting insulin secretion as a response of cAMP increase observed in insulin producing* cells of the pancreas. Documents D1-D2 discloses the use of radiolabelled RUP3 ligands in receptor binding assays to determine the affinity of a test compound to RUP3 (see D1, example 11). D1 and D2 anticipate the subject-matter of claims 35, 40-41, 43.

Document D9 discloses screening methods of detecting RUP3 agonists and anticipates the subject-matter of claim 35.

Document D15 discloses screening methods to evaluate the ability of test compounds in *the treatment of diabetes namely by measuring the insulin level increase in RUP3 cells in* response to an agonist. cAMP-type, GTPγS binding-type, Ligand binding-type screening methods are reported. D15 is considered to anticipate the subject-matter of claims 35, 40-43.

The subject-matter of claims 35 and 40-43 as worded does not seem to be new in the sense of Article 33 (1) PCT.

6.3.2. None of the documents cited in the present search report and relevant to establish an opinion for novelty disclose any effect of GPR119 agonist on GLP-1 secretion. Subject to the objections under Articles 5 and 6 PCT, the subject-matter of claims 36 and 44 appears to be therefore formally new (Article 33(2) PCT).

6.4. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

6.4.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 36 and 44 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

6.4.2. The document D15 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 36 and 44 as it shows a screening method to determine insulin secretagogues by measuring the properties of test compounds as GPR119 agonists. The agent for increasing insulin content is useful in preventing and/or treating diabetes.

The subject-matter of claims 36 and 44 differs from D15 in that the claimed screening methods aim to detect agents enabling GLP-1 secretion instead of insulin secretion by measuring their agonistic properties towards GPR119 receptor. Both screening methods are performed to detect GPR119 receptor agonists as agents used in the same therapeutical area, namely in the treatment of diabetes and obesity.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing an alternative to screening/diagnostic methods to detect GPR119 receptor agonists used in the treatment of diabetes. This alternative method is based on the evaluation of GLP-1 secretion.

The solution to this problem as proposed in claims 36 and 44 of the present application is not considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons : It is known from D16 that GLP-1 plays a role as a modulator in β-cell glucose signalling system via its action on second messengers (Ca^+, cAMP) enabling insulin secretion (see

page 2474, figure 2). Methods of determining the activity of a test compounds as GLP-1 secretagogue are performed in the art by using L-cell model tests, for instance GLUTag cells (see D16). GLP-1 level is therefore a standard parameter that a skilled person willing to develop antidiabetic agents would take into consideration.
The discovery that a substance which is known as GPR119 agonist is not only able to induce insulin secretion in pancreatic β-cell but also induce GLP-1 secretion in L-cells, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to make a technical contribution to the art. The screening methods as disclosed in the present application and in D15 are considered to exactly lead to the same effect, namely they enable the determination of GPR119 agonists used in the treatment of diabetes.
No advantage/effect linked to the measure of GLP-1 level over the measure of insulin level in the considered screening methods has been shown. Measuring the blood level of one or the other hormone as response to GPR119 agonism in screening tests are considered to be normal options for the skilled person in view of D15 and D16.
Hence, the subject-matter of claim 36 and 44 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

From the description, it would appear that the Applicant intends the discovery of a mechanism of action, viz the induced GLP-1 secretion as a result of GPR119 agonism, to form the basis of the claimed invention. It should be noted that scientific discoveries are excluded from the patentable subject-matter in many countries and the ISA/IPEA does not need to consider such matter (Rule 67.1(i) PCT).

Re Item VI

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)

D4: WO2005/007647 A	27-01-2005	09-07-2004	11-07-2003 14.07.2003
D5: WO2005/007658 A	27-01-2005	13-07-2004	14-07-2003 10-10-2003 13-07-2004
D6: WO2005/121121 A	22-12-2005	02-06-2005	04-06-2004
D7: WO2005/061489 A	07-07-2005	23-12-2004	24-12-2004

Re Item VII

7. Certain defects in the international application

7.1. The references to particular prior art documents "incorporated herein by reference" (see for instance page 2, line 31-32, page 3, lines 1-2, page 19, lines 4-5, page 29, lines 2-3, page 36, lines 11-12, page 42, lines 2-3, page 59, lines 26-27, page 82, lines 3-4, page 94, lines 16-17, page 100, lines 8-9 and 11, page 103, lines 2-3, page 104, lines 2-3, page 109, lines 19-20, 23-24, 36-37, page 111, lines 13, 15-16, 19-20, 21-22, 25-26, 31, 33-34, 37-page 112 line 1, page 136, lines 26-27, page 141, line 15) should be deleted as they might imply that the extent of the protection might be expanded in a non precisely defined way. References to the prior art documents themselves should be retained.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

8. Objections under Articles 5 and 6 PCT.

8.1. Invention no. 1 : claims 1-34

8.1.1. The expressions "GPR119 agonist" and "DPP-IV inhibitor" as found in claims 1-6, 12-23, 25, 28, 30-34 is considered to be non limitative and infinitely broad because a skilled

person would not be able by considering these functional definitions to determine a non exhaustive list of compounds intended to be used in the claimed compositions. Therefore, the subject-matter for which protection is sought is not clearly defined (Article 6 PCT).

8.1.2. The expressions "administered in amounts sufficient to lower a blood glucose level" as found in claims 2, 13, 16, 19, 21, 25, 32 or "administered in amounts sufficient to increase a blood GLP-1 level" as found in claims 4, 6, 14, 17, 20, 22, 28, 33 do not enable to clearly define the doses intended to be protected. Because said claims seek to define the scope of protection by a desirable result to be achieved rather than by a technical feature, the subject-matter of said claims is not clear as required by Article 6 PCT.

8.1.3. Considering, in addition, the examples provided by present application, which involve compositions containing either AR231453 and AR247810 or AR244061 as GPR119 agonist with one DPP-IV inhibitor among MK-0431, LAF237 and FE107542 and their use in the treatment of type II diabetes, the subject-matter of claims 1-34 lacks support and the scope of said claims might be broader than justifyed by the present embodiments (Article 6 PCT).

8.1.4. Additionally, none of the following denominations "AR231453", "AR247810", "AR244061" and "FE107542" has a generally acknowledged meaning. A skilled person would not be able to determine which compositions are provided to illustrate and support the subject-matter of present application. He would not even be able to determine which class of GPR 119 agonist and which class of DPP-IV inhibitor are used in compositions providing the reported effect. Because said effect is only reported for four specific compositions (examples 1-3, 14) it is not plausible that all possible combinations intended to be protected involve the same synergistic effect. Therefore, the application is considered to lack disclosure (Article 5 PCT). AR231453 and AR244060 being not defined, no meaningful search of the specific examples can be done.

8.1.5. The application is also considered to lack disclosure in the sense of Article 5 PCT. A skilled person would not be able to determine which combinations lead to compositions entitled to protection by considering the infinite number of possible compounds implied by
i) the broad feature "DPP-IV inhibitor",
ii) the non limitative lists of possible DPP-IV inhibitor implied by the references found in the description (pages 109-112),

iii) the broad feature "GPR 119 agonist",
iv) the list of compounds specifically cited from page 29 to page 106, which encompasses families of agonists having different structures (formula I-VII),
v) the non limitative list of "GPR 119 agonist" implied by the references found in the description (pages 29-106),
vi) by the list of Table 8 which allows 11718 possible compositions (page 116-126).

Because of the huge panel of GPR 119 agonists and because of the infinite number of DPP-IV inhibitors, an objection to lack of unity (Rule 13.1 PCT) could theoretically arise against claims 1-34 because there is no novel or/and inventive feature that could link the single inventions encompassed by said claims so as to form a general inventive concept. However, in this case, given the non limitative nature of both GPR 119 agonists and DPP-IV inhibitors, a meaningful non-unity objection could not be raised.

Since a complete search was impossible considering the infinite number of compounds implied by the features GPR 119 agonists and DPP-IV inhibitors and since the specific examples were not searchable due to lack of clarity, this part of the application might be considered not to contain any patentable subject-matter.

8.2. Invention n. 2 : claims 35-47

8.2.1. The use of the expression "treating or preventing a condition ameliorated by increasing a blood GLP-1 level" (claims 35-37, 43-45) does not provide for a clear list of diseases for which said screening/diagnostic methods are intended to be used. The augmentation of a biological factor in response to the occupation of a receptor cannot be considered itself as a therapeutic application, even if representing an important piece of scientific knowledge. Such a discovery still needs to find a practical application in the form of a diagnostic method linked to a defined, real pathology or condition. Therefore, the subject-matter of said claims lack clarity in the sense of Article 6 PCT.
The subject-matter of said claims would be considered to lack disclosure in the sense of Article 5 PCT as all the examples of present application solely refer to Type 2 diabetes as disease. Accordingly, search was limited to screening methods to identify agents enabling the secretion of GLP-1 and/or the treatment of conditions such as diabetes and conditions listed in current claims 8 and 10 and in pages 18, lines 20-24 of the description.

8.2.2. The use of the expression "determining the ability of the test compound to stimulate functionality of the receptor" in claims 35 and 43 does not provide for a clear list of tests tests intended to be used. It is in addition not clear which functionality of the receptor is intended to be protected. Because said claims seek to define the scope of protection by a desirable result to be achieved rather than by a technical feature, the subject-matter of said claims is not clear as required by Article 6 PCT.

8.2.3. Considering the examples provided by present application and related to the subject-matter of claims 35-47, it appears that a single compound, "AR231453" has been described to possess an activity as GPR119 agonist and GLP-1 secretagogue.
"AR231453" is apparently known as standard GPR119 agonist, but it has not been proven so far that **every GPR119 agonist** induces a response on GLP-1. Therefore, the subject-matter of claims 35-47 is broader than justifyed by their extents and is considered to lack support and disclosure in the sense of Articles 5/6 PCT.

94

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente WJW/FG398077	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/000510	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.01.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.01.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. A61K31/00

Solicitante
Arena Pharmaceuticals, Inc.

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 18 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

   a. ☒ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 10 hojas, como sigue:

      ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del Reporte
☒	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
2006-12-27	10.05.2007
	Funcionario autorizado

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2006/000510

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada

☐ una traducción de la solicitud internacional en, el idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3(a) y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. *Respecto a los elementos de la solicitud internacional*, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-152 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-47 como se enmendaron (junto con cualquier afirmación) bajo el Art. 19 del PCT

Dibujos, Hojas

1/13-13/13 como se presentaron originalmente

Dibujos, Figuras

1-9 como se presentaron originalmente

☒ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No.
PCT/US2006/000510

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido a la falta de suministro dentro del tiempo límite presentado para el requerimiento:

   ☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

   ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (66.7(b))..

2. ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Regla 64.1). Por consiguiente, para los fines de este reporte, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

ver hojs separada

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2006/000510

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 1-11, 24-29, 37-39, 45-47

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 1-11, 24-29, 37-39, 45-47 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa. (*especificar*):

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13*ter*.1(a) o (b) y 13*ter*.2.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

Solicitud internacional

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL No. PCT/US2006/000510

SOBRE PATENTABILIDAD

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales el solicitante ha dentro del límite de tiempo aplicable:

   ☐ restringido las reivindicaciones.

   ☒ *pagado derechos adicionales.*

   ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta y, donde aplican los derechos de protesta.

   ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta pero la aplicación de los derechos para protesta no se pagó.

   ☐ ni restringido ni pagado derechos adicionales.

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de conformidad con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos *adicionales.*

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

   ☐ se ha cumplido.

   ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

   ver hoja separada

4. Por consiguiente, este reporte se ha establecido con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:

   ☒ Todas las partes.

   ☐ Las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-34, 36, 44
	No:	*Reivindicaciones* 35, 40-43
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones
	No:	*Reivindicaciones* 1-34, 35-36, 40-44
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 12-23, 30-34, 35-36, 40-44
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Solicitud internacional

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

No. PCT/US2006/000510

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

   y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

   ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

Casilla Suplementaria relacionada con el Listado de Secuencias

Continuación de la Casilla I, ítem 2:

1. *Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria* para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☒ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☒ en papel
   ☒ en formato electrónico

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☒ contenido en la solicitud internacional según se registró
   ☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato electrónico
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para propósitos de búsqueda y/o evaluación.
   ☐ recibido por esta Autoridad como una recomendación* en

2. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla(s) relacionada(s) con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

3. Comentarios adicionales:

100

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO2004/065380 A

D2: WO2004/076413 A

D3: Xu J., IDRUGS, vol. 9, no. 7, 2004, páginas 839-840

D4: WO2005/007647 A

D5: WO2005/007658 A

D6: WO2005/121121 A

D7: WO2005/061489 A

D8: Weber A. E., J. Med. Chem., vol. 47, 2004, páginas 4135-4141.

D9: WO00/31258

D10: Drucker D. J., diabetes Care, 2003, vol. 26, no. 10, páginas 2929-2940.

D11: Takasaki Kotaro y cols., *J. Pharmacol. Sc., vol. 95, no. 2, 2004, páginas* 291-293.

D12: WO 02/083128 A

D13: WO 01/52825 A

D14: WO 99/38501 A

D15: EP-A1-1 338 651

D16: Holz G. y cols., Curr. Med. Chem., vol. 10, no. 22, 2203, páginas 2471-2483.

D17: Brubaker P.L. y cols., Endocrinol., vol. 139, no. 10, 1998, páginas 4108-4114.

1.1 D1 revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I para el tratamiento *de la diabetes mellitus* (tipo II). Actuando como agonista de los GPCRs de células beta (i.e. RUP3), éstos mejoran la liberación de insulina mediante mecanismos similares a como lo hace el péptido GLP-1 del intestino. Se reportan métodos de evaluación in Vitro e in vivo para sustentar la actividad funcional de RUP3.

1.2 D2 revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula II para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Actuando como agonistas de *GPCRs de células beta (i.e RUP3), éstos mejoran* la liberación de insulina mediante mecanismos similares a como lo hace el péptido GLP-1 del intestino. Se *reportan métodos de evaluación in Vitro e in vivo para* sustentar la actividad funcional de RUP3.

1.3 D3 revela GPCRs como blanco potencial para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Los agonistas de GPCRs (e.g. AR244061) son considerados como una alternativa potencial a los análogos de GLP-1 o inhibidores de DPP-IV usados tradicionalmente en esta área terapéutica.

1.4 **D4, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula III que actúan como agonistas *de RUP3 para el tratamiento de la diabetes* mellitus (tipo II).

1.5 **D5, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula IV que actúan como agonistas de RUP3 para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II).

1.6 **D6, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula V que actúan como agonistas de RUP3 para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Éstos pueden estar combinados con inhibidores de DPP-IV.

1.7 **D7, que ha sido publicado en el intervalo de prioridad,** revela composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula VI para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo II). Actuando como agonistas de GPCRs de células beta (GPR116), éstos mejoran la liberación de insulina mediante un mecanismo similar a como lo hace el péptido GLP-1 del intestino. Éstos pueden estar combinados con inhibidores de DPP-IV.

1.8 D8 revela inhibidores de DPP-IV para el tratamiento de la diabetes. Se sabe que el GLP-1 mejora la secreción de insulina estimulada por glucosa. Su acción es mediada vía receptores acoplados a la proteína G (GLP-1R) pero está limitada por la rápida inactivación vía DPP-IV proteasa. La inhibición de lo último ofrece una opción adicional para el tratamiento de la diabetes en un humano.

1.9 D9 revela RUP3 (o GPR119), un receptor endógeno huérfano humano acoplado a la proteína G (secuencia no. 8). También se revelan métodos de selección para detectar agonistas de RUP3.

1.10 D10 revela un método de tratamiento de la diabetes tipo II mediante la prevención de la degradación de GLP-1 (incretina) usando inhibidores de la enzima DPP-IV. Los inhibidores de DPP-IV más prometedores en la fase clínica para el tratamiento de la diabetes II son NVPDPP728 y LAF237.

1.11 D11 revela un tratamiento de combinación de DPP-IV y un fármaco antidiabético (sulfonil urea) para disminuir los niveles de glucosa en ratas.

1.12 D12-D14 revelan el uso de composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de DPP-IV y un fármaco antidiabético en el tratamiento de la diabetes.

1.13 D15 revela métodos de selección para obtener un agente para tratar la diabetes usando un receptor acoplado a la proteína G, el cual secreta insulina en la presencia de un agonista. Los métodos de selección tipo

cAMP, tipo enlace a $GTP\gamma S$, tipo enlace a ligando son usados por ejemplo para determinar la actividad de los agonistas de GPR119 y para evaluar *su habilidad para tratar la diabetes*.

1.14 D16 revela las propiedades insulinotrópicas *del péptido 1 tipo glucagón* (GLP-1), *haciendo* a esta hormona útil en el tratamiento de la diabetes mellitus. La GLP-1 juega un papel como modulador del sistema de señalización de glucosa de células β (página 2474, fig. 2)

1.15 D17 revela la regulación de la síntesis y secreción del péptido 1 *tipo glucagón en la línea celular* GLUTag enteroendocrina.

Re Item II

Prioridad

2.1 El actual derecho de prioridad reivindicado para las reivindicaciones 35-47 no parece ser válido en vista de los documentos de prioridad suministrados por el solicitante. El documento de prioridad *US 60/643086* presentado en 10.01.2005 no provee ningún sustento para el alcance de las reivindicaciones 35-47, ya que no se ha reportado allí ningún método de selección que permita la determinación de los secretagogos de GLP-1. Por lo tanto, los documentos US 60/683,172 (presentado en 19.05.2005) y US 60/726,880 (presentado en 14.10.2005) han sido considerados como los únicos documentos relevantes para establecer la fecha de prioridad efectiva para las reivindicaciones 35-47.

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

3.1 Las reivindicaciones 1-11, 18-20 y 24-29 se relacionan con materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) del PCT.

3.2 Adicionalmente, las reivindicaciones 37-39 y 45-47 se relacionan con materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Estas son consideradas como métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano/animal ya que se pretende administrar secretagogos

de GLP-1 a un mamífero y se pretende medir el incremento resultante en el nivel de GLP-1 en sangre (ver reivindicación 37, paso (c), (d) y reivindicación 45 pasos (d), (e)). Por lo tanto, es claro que estos últimos métodos serían *llevados a cabo por médicos practicantes versados.* También parece que estos métodos pueden estar dirigidos al diagnóstico de condiciones médicas por ejemplo diabetes. Por consiguiente, se considera que las reivindicaciones 37-39 y 45-47 incluyen métodos de diagnóstico practicados en el organismo humano/animal vivo. En consecuencia, no se formulará examen preliminar para la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) del PCT).

Re Item IV

Carencia de unidad de *invención*

4.1 Esta Autoridad considera que hay por lo menos dos invenciones cubiertas por las reivindicaciones, tal como se indica a continuación:

I) Invención no. 1: Reivindicaciones 1-34 dirigidas a una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP IV y el uso de ésta en terapia.

II) Invención no. 2: Reivindicaciones 35-47 dirigidas a un método para identificar secretagogos de GLP-1 o *compuestos útiles para* tratar/prevenir una condición mejorada mediante el incremento de un nivel sanguíneo de GLP-1.

4.2 Las invenciones nos. 1 y 2 no comparten ninguna característica o efecto técnico la una con la otra. Se considera *a priori* que la presente solicitud carece de unidad puesto que no hay una característica novedosa e inventiva que pudiera relacionar las invenciones *individuales nos. 1 y 2 de tal manera que formen un único* concepto inventivo (Regla 13.1 del PCT).

La siguiente opinión se ha realizado de manera separada para las dos invenciones identificadas en el reporte de búsqueda y anteriormente.

Re Item V

Declaración razonada con respecto a aplicabilidad *industrial; referencias y explicaciones que sustentan* dicha declaración

5. Opinión acerca de la *invención no. 1 (reivindicaciones 1-34)*

5.1 Para la evaluación de las reivindicaciones *1-11 y 24-29 acerca de si son industrialmente* aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. Dependiendo de su formulación, estas reivindicaciones pueden carecer de aplicabilidad *industrial. La EPO por ejemplo, no reconoce como* industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones relacionadas con el uso de un compuesto/composición en tratamiento médico, pero puede permitir sin *embargo, reivindicaciones de primer* uso de un compuesto/composición conocidos en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto/composición en la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

5.2 Considerando la falta de sustento y revelación en el sentido del Artículo 6 y 5 del *PCT, fue imposible* realizar una búsqueda significativa para el alcance total de las reivindicaciones, tal como se explicó en el reporte de búsqueda (ver PCT/ISA/210 y la presente comunicación, párrafo 8.1). La presente opinión está basada en la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 para la cual se ha realizado la búsqueda (Artículo 34(4) (a) (I) del PCT).

5.3 Novedad (Artículo 33(1) y (2) del PCT)

Los documentos D1-D3 revelan el uso de agonistas de GPCRs (agonistas de RUP3) para el tratamiento de la diabetes tipo II.

Los documentos D8 y D10 revelan el uso de inhibidores de DPP-IV para el tratamiento de la diabetes tipo II. Adicionalmente, D11-D14 revelan un tratamiento de combinación de DPP-IV con un fármaco antidiabético para su uso en la misma área terapéutica.

Ninguno de los documentos citados en el presente reporte de búsqueda y relevantes para establecer una opinión para la novedad, revelan una composición que comprende un agonista de GPR y un inhibidor de DPP-IV y su uso en terapia. Sujeta a las objeciones según los Artículos 5 y 6 del PCT, la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 parece ser entonces formalmente novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

5.4 Nivel Inventivo (Artículo 33(1) y (3) del PCT)

5.4.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de *las reivindicaciones 1-34 no involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.*

5.4.2 Se considera que el documento D1 es el arte previo más cercano a la materia objeto de la *reivindicación* 1, y muestra el uso de agonistas de RUP3 (agonistas de GPR119) para el tratamiento de la diabetes tipo II. La materia objeto de la reivindicación 1 difiere de D1 en que los agonistas de GPR119 son usados en *composiciones farmacéuticas con inhibidores* de DPP-IV para el tratamiento de la misma enfermedad (diabetes tipo II).

El problema a ser resuelto por la presente invención puede verse como proveer una composición para el tratamiento de la diabetes tipo II. No se considera que la *solución a este problema tal como se ha propuesto en* la reivindicación 1 involucre nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones:

La combinación de la reivindicación 1 es obvia en vista del arte previo disponible dado que consiste de una simple yuxtaposición de compuestos activos que se sabe que son efectivos en el tratamiento del tipo específico de enfermedad, a saber, diabetes.

Una persona versada habría divisado la posibilidad de combinar compuestos usados comúnmente como monoterapia para el tratamiento de la diabetes, a saber agonistas de GPR 119 (como se revela en D1-D3) e inhibidores de DPP-IV (como se revela por ejemplo en D10) y habría esperado que la composición resultante fuera un tratamiento mejorado.

Dado que los ejemplos de la presente solicitud se refieren únicamente a los efectos de un número limitado de *composiciones por ejemplo* aquellos que contienen un agonista de GPR119 completamente definido (AR244061) en combinación con tres inhibidores diferentes de DPP-IV (MK-0431, LAF237 y FE107542) o una composición *de AR231454, un agonista de GRP119 con un inhibidor* de DPP-IV completamente indefinido (AR247810) para disminuir el nivel sanguíneo de glucosa. Se considera que el problema no está resuelto para todo el alcance de las reivindicaciones . *Dado que parte de estos compuestos usados en* los ejemplos 14, 1 y 3 sólo están definidos por sus funciones, la solicitud no cumple con los requisitos del Artículo 516 del PCT (ver § 8.1.4) a tal punto que no pudo hacerse una evaluación *significativa del nivel inventivo para los ejemplos* particulares de la solicitud.

Considerando, adicionalmente el número no exhaustivo de composiciones posibles que se desea proteger, no parece plausible que todas las combinaciones implicadas en la reivindicación 1 involucren un efecto inesperado. Por lo tanto, la presente solicitud parece *prima facie* estar basada en diferentes efectos individuales de compuestos que ya

han sido usados en la misma área terapéutica y que tienen en común únicamente sus actividades, a saber, como agonista de GPR 119 o inhibidor de DPP-IV. Dicha yuxtaposición es considerada obvia y no parece involucrar ninguna habilidad inventiva al considerar las revelaciones de la presente solicitud (Artículo 33(3) del PCT).

5.4.3 El mismo razonamiento aplica, mutatis mutandis, a la materia objeto de las correspondientes reivindicaciones independientes 3, 5, 12, 15, 18, 21, 30, 32, 33, las cuales por lo tanto tampoco son consideradas inventivas (Artículo 33(3) del PCT).

5.4.4 Las reivindicaciones dependientes 2, 4, 6-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-29, 31, 34 no contienen ninguna característica que, en combinación con las características de cualquier reivindicación a la que se refieran, cumpla con los requisitos del PCT con respecto al nivel inventivo, ver documentos D1-3 y D8, D10-11 y los apartes correspondientes citados en el reporte de búsqueda (Artículo 33(3) del PCT).

6. Opinión acerca de la invención no. 2 (reivindicaciones 35-47)

6.1 Como se mencionó en 2.2, no se dará ninguna opinión para la materia objeto de las reivindicaciones 37-39 y 45-47 (Regla 67.1 (iv) del PCT y Artículo 34(4) (a) (I) del PCT).

6.2 Considerando la falta de sustento y revelación en el sentido del Artículo 6 y 5 del PCT, fue imposible realizar una búsqueda significativa sobre el alcance total de las reivindicaciones, como se explicó en el reporte de búsqueda (ver PCT/ISA/210). La presente opinión está basada en la materia objeto de las reivindicaciones 35-36 y 40-44 para la cual se realizó una búsqueda (Artículo 34(4) (a) (i) del PCT).

6.3 Novedad (Artículo 33(1) y (2) del PCT)

6.3.1 Los documentos D1-D2 revelan el uso de agonistas de GPCRs (agonistas de RUP3) para el tratamiento de diabetes tipo II. Se reportan métodos de evaluación in vivo e in Vitro para sustentar la actividad funcional de RUP3, a saber la producción de cAMP (D1, ejemplo 4) y la secreción de insulina resultante como una respuesta al incremento de cAMP que se observa en las células del páncreas productoras de insulina. Los documentos D1-D2 revelan el uso de ligandos de RUP3 radiomarcados en ensayos de enlace a receptor para determinar la afinidad de un compuesto de prueba a RUP3 (ver D1, ejemplo 11).

El documento D9 revela métodos de selección para detectar agonistas de RUP3.

El documento D15 revela métodos de selección para evaluar la habilidad de los compuestos de prueba en el tratamiento de la diabetes, midiendo el incremento en el nivel de insulina en células RUP3 en respuesta a un antagonista. Se reportan métodos de selección tipo cAMP, tipo enlace a GTPγS, tipo enlace a ligando.

Ninguno de los documentos citados en el presente reporte de búsqueda y relevantes para establecer una opinión acerca de la novedad, revela un efecto del agonista de GPR119 en la secreción de GLP-1. Sujeta a las objeciones según los Artículos 5 y 6 del PCT, la materia objeto de las reivindicaciones 35-36, 40-44 parece por lo tanto ser formalmente novedosa (Artículo 33(2) del PCT).

6.4 Nivel Inventivo (Artículo 33(1) y (3) del PCT

6.4.1 La presente solicitud no cumple con los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia objeto de las reivindicaciones 35-36 y 40-44 no involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

6.4.2 El documento D15 es visto como el arte previo más cercano a la materia objeto de éstas reivindicaciones 36 y 44 dado que enseña un método de selección para determinar secretagogos de insulina midiendo las propiedades de los compuestos de prueba como agonistas de GPR119. El agente para incrementar el contenido de insulina es útil para prevenir y/o tratar la diabetes.

La materia objeto de las reivindicaciones 35-36 y 40-44 difiere de D15 en que los métodos de selección reivindicados están dirigidos a detectar agentes que permitan la secreción de GLP-1 en lugar de la secreción de insulina, midiendo sus propiedades agonistas al receptor GPR119. Ambos métodos de selección son realizados para detectar agonistas del receptor GPR119 como agentes usados en la misma área terapéutica, a saber, el tratamiento de diabetes y obesidad.

El problema a ser resuelto por la presente invención puede ser visto como proveer una alternativa a los métodos de selección/diagnóstico para detectar agonistas del receptor GPR119 usados en el tratamiento de la diabetes. Este método alternativo está basado en la evaluación de la secreción de GLP-1.

La solución a este problema, tal como está propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud, no se considera que involucre un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), por las siguientes razones:

Es sabido a partir de D16 que la GLP-1 juega un papel como modulador en el sistema de señalización de glucosa de células β mediante su acción sobre

mensajeros secundarios (Ca^{+}, cAMP) permitiendo la secreción de insulina (ver página 2474, fig. 2). Los métodos para determinar la actividad de un compuesto de prueba como secretagogo de GLP-1 son llevados a cabo en la técnica usando ensayos de modelo de células L, por ejemplo células GLUTag (ver D17). El nivel de GLP-1 es por lo tanto un parámetro estándar que habría tenido en cuenta una persona versada que desea desarrollar agentes antidiabéticos.

El descubrimiento de que una sustancia que es conocida como agonista de GPR119 no solo es capaz de inducir la secreción de insulina en células β pancreáticas sino también de inducir la secreción de GLP-1 en células L, incluso si representa una pieza importante del conocimiento científico, necesita hacer una contribución técnica al arte. Se considera que los métodos de *selección, tal como son revelados en la presente* solicitud y en D15, llevan exactamente al mismo efecto, a saber, permiten la determinación de agonistas de GPR119 usados en el tratamiento de la diabetes.

No se ha mostrado ninguna ventaja/efecto relacionado con la medición del nivel de GLP-1 sobre la medida del nivel de insulina en los métodos de selección considerados. Se considera que medir el nivel sanguíneo de una hormona o de la otra como respuesta al agonismo de GPR119 en ensayos de selección, es una opción normal para la persona versada, en vista de D15 y D16.

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 35-36 y 40-44 no involucra un nivel inventivo en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.

A partir de la descripción, parecería que el solicitante pretende que el descubrimiento de un mecanismo de acción, vía secreción inducida de GLP-1 como resultado del agonismo de GPR119, sea la base de la invención reivindicada. Debe notarse que los descubrimientos científicos están excluidos de la materia objeto patentable en muchos países y la ISA/IPEA no necesita considerar dicha materia (Regla 67.1 (i) del PCT).

Re Item VI

Algunos documentos publicados

Solicitud No Patente No	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)

D4:WO2005/007647A	27-01-2005	09-07-2004	11-07-2003 14.07.2003
D5:WO2005/007658A	27-01-2005	13-07-2004	14-07-2003 10-10-2003 13-07-2004
D6:WO2005/121121A	*22-12-2005*	*02-06-2005*	04-06-2004
D7:WO2005/061489A	07-07-2005	23-12-2004	24-12-2004

Re Item VIII

Algunas observaciones acerca de la solicitud internacional

8. Objeciones según los artículos 5 y 6 del PCT

8.1 Invención no. 1: reivindicaciones 1-34

8.1.1 Se considera que las expresiones "agonista de GPR119" e "Inhibidor de DPP-IV" como se encuentran *en las reivindicaciones* 1-6, 12-23, 25, 28, 30-34 no son limitativas puesto que una persona versada, considerando estas definiciones funcionales, no estaría en la capacidad de determinar una lista exhaustiva de compuestos para las composiciones reivindicadas. Adicionalmente, el número ilimitado de compuestos posibles se refiere únicamente a efectos técnicos de los compuestos deseados sin proveer información acerca de las características estructurales y técnicas de dichos compuestos. Adicionalmente, estos términos definen un resultado a ser alcanzado y no permiten que la persona versada determine el alcance de la protección (Art. 6/5 del PCT). Por lo tanto, la materia objeto para la cual se busca protección no está claramente definida (Artículo *6 del PCT).*

8.1.2 Las expresiones "administrada en cantidades suficientes para disminuir un nivel sanguíneo de glucosa" como se encuentra en las reivindicaciones 2, 13, 16, 19, 21, 25, 32 o "administrado en cantidades suficientes para aumentar un nivel sanguíneo de GLP-1" como se encuentra en las reivindicaciones 4, 6, 14, 17, 20, 22, 28, 33 no permiten definir claramente las dosis que se pretende proteger. Puesto que dichas reivindicaciones buscan definir el alcance de protección mediante un resultado deseable a ser alcanzado en lugar de una característica técnica, la materia objeto de dichas *reivindicaciones no es clara como lo requiere el Artículo 6 del*

8.1.3 Considerando adicionalmente los ejemplos dados por la presente solicitud, los cuales involucran composiciones que contienen cualquiera de AR231453 y AR247810 o AR244061 como agonistas de GPR119 con un inhibidor de DPP-IV entre MK-0431, LAF237 y FE107542 y su uso en el tratamiento de la diabetes tipo II, la materia objeto de las reivindicaciones 1-34 carece de sustento y el alcance de dichas reivindicaciones podría ser más amplio que lo justificado mediante las presentes realizaciones (Artículo 6 del PCT).

8.1.4 Adicionalmente, ninguna de las siguientes denominaciones "AR247810", "AR244061" y "FE107542" tiene un significado generalmente reconocido. Una persona versada no estaría en la capacidad de determinar cuáles composiciones ilustran y sustentan la materia objeto de la presente solicitud. Ni siquiera estaría en la capacidad de determinar qué clase de agonista de GPR 119 y qué clase de inhibidor de DPP-IV son usados en las composiciones dando el efecto reportado. Puesto que dicho efecto es reportado solo para cuatro composiciones específicas (ejemplos 1-3, 14), no es plausible que todas las combinaciones posibles que se pretende proteger involucren el mismo efecto sinérgico. Por lo tanto, se considera que la solicitud carece de revelación (Artículo 5 del PCT).

8.1.5 Se considera que la solicitud también carece de revelación en el sentido del Artículo 5 del PCT. Una persona versada no estaría en la capacidad de determinar qué combinaciones llevarían a composiciones que puedan ser protegidas considerando el número infinito de compuestos posibles implicados en:

i) *la amplia característica "inhibidor de DPP-IV",*

ii) las listas no limitantes de posibles inhibidores de DPP-IV implicadas mediante las referencias encontradas en la descripción (páginas 109-112),

iii) la amplia característica "agonista de GPR119",

iv) la lista de compuestos citados específicamente desde la página 29 hasta la página 106, la cual comprende familias de agonistas que tiene diferentes estructuras (fórmula I-VII),

v) la lista no limitante de "agonistas de GPR119" implicada mediante las referencias encontradas en la descripción (páginas 29-106)

vi) la lista de la tabla B la cual permite 11718 posibles composiciones (páginas 116-126).

Dado el amplio grupo de agonistas de *GPR119 y dado el número infinito de inhibidores* de DPP-IV, teóricamente podría realizarse una objeción de falta de unidad (Regla 13.1 del PCT) para las reivindicaciones 1-34 porque no existe una característica novedosa y/o inventiva que pudiera conectar las invenciones comprendidas por dichas reivindicaciones de tal manera que formen un concepto inventivo general. Sin embargo, en este caso, dada la naturaleza no limitante tanto de los agonistas de GPR119 como de los inhibidores de DPP-IV, no puede realizarse una objeción significativa de no-unidad.

Dado que fue imposible realizar una búsqueda completa considerando el número infinito de compuestos implicados mediante las características agonistas de GPR119 e inhibidores de DPP-IV y dado que no fue posible realizar una búsqueda para los ejemplos específicos debido a una falta de claridad, debe considerarse que esta parte de la solicitud no contiene ninguna materia objeto patentable.

8.2 Invención no. 2: reivindicaciones 35-47

8.2.1 El uso de la expresión "tratar o prevenir una condición mejorada incrementando un nivel sanguíneo de *GLP-1" (reivindicaciones 36-37, 44, 45) no provee una lista clara de enfermedades para las cuales pretendan* usarse dichos métodos de diagnóstico/selección. El aumento de un factor biológico en respuesta a la ocupación de un receptor no podría ser considerado por sí mismo como una aplicación terapéutica, aún si representara una pieza importante del conocimiento científico. Incluso un descubrimiento de esa magnitud necesita encontrar una aplicación práctica en la forma de un método de diagnóstico conectado a una patología o condición definida y real. Por lo tanto, la materia objeto de dichas reivindicaciones carece de claridad en el sentido del Artículo 6 del PCT.

Se podría considerar que la materia objeto de dichas reivindicaciones carece de revelación en el sentido del Artículo 5 del PCT puesto que todos los ejemplos de la presente solicitud se refieren únicamente a la diabetes tipo 2 como enfermedad. De manera acorde, se ha limitado la búsqueda a métodos de selección para identificar agentes que permitan la secreción de GLP-1 y/o el tratamiento de condiciones tales como la diabetes y condiciones mencionadas en las actuales reivindicaciones 8 y 10 y en la página 18, líneas 20-24 de la descripción.

8.2.2 Considerando los ejemplos que provee la presente solicitud y que se relacionan con la materia objeto de las reivindicaciones 35-47, parecería que solo se ha descrito que un único compuesto "AR231453" posee una *actividad como agonista de GPR119 y secretagogo de GLP-1*.

"AR231453" es aparentemente conocido como un agonista estándar de GPR119, pero no se ha probado hasta ahora que **cada agonista de GPR119** induzca una respuesta en GLP-1. Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 35-47 es más amplia que lo justificado mediante su extensión y es considerada como carente de sustento y revelación en el sentido de los Artículos 6/5 del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference WJW/FG398077	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2006/000510	International filing date *(day/month/year)* 09.01.2006	Priority date *(day/month/year)* 10.01.2005
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/00		
Applicant Arena Pharmaceuticals, Inc.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 36 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 18 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 10 sheets, as follows:
      ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of *(indicate type and number of electronic carrier(s))* , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☒	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☒	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
2006-12-27	10.05.2007
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Lemarchand, Aude Telephone No. +49 89 2399-2715

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2006/000510

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-152	as originally filed

Claims, Numbers

1-47	as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

Drawings, Sheets

1/13-13/13	as originally filed

Drawings, Figures

1-9	as originally filed

☒ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ *the claims, Nos.*
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2006/000510

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
   - ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
   - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).

2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

   see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2006/000510

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-11, 24-29, 37-39, 45-47

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-11, 24-29, 37-39, 45-47 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/US2006/000510

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ restricted the claims.

   ☒ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.

   ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos. .

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-34, 36, 44
	No:	Claims	35, 40-43
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-34, 35-36, 40-44
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	12-23, 30-34, 35-36, 40-44
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2006/000510

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

   see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Supplemental Box relating to Sequence Listing

Continuation of Box I, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis of:

   a. type of material:

   ☒ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☒ on paper

   ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☒ contained in the international application as filed

   ☒ filed together with the international application in electronic form

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search and/or examination

   ☐ received by this Authority as an amendment* on

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

* *If item 4 in Box No. I applies, the listing and/or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/US2006/000510

Reference is made to the following documents:

D1: WO2004/065380 A
D2: WO2004/076413 A
D3: Xu J., IDRUGS, vol. 8, no. 7, 2004, pages 839-840.
D4: WO2005/007647 A
D5: WO2005/007658 A
D6: WO2005/121121 A
D7: WO2005/061489 A
D8: Weber A. E., J. Med. Chem., vol. 47, 2004, pages 4135-4141.
D9: WO00/31258
D10: Drucker D. J.,diabetes Care, 2003, vol. 26, nr. 10, pages 2929-2940.
D11: Takasaki Kotaro et al., J. Pharmacol. Sc., vol. 95, no. 2, 2004, pages 291-293.
D12: WO 02/083128 A
D13: WO01/52825 A
D14: WO 99/38501 A
D15: EP-A1-1 338 651
D16: Holz G. et al., Curr. Med. Chem., vol. 10, no. 22, 2203, pages 2471-2483.
D17: Brubaker P.L. et al., Endocrinol., vol. 139, no. 10, 1998, pages 4108-4114.

1.1. D1 discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula I for the treatment of diabetes mellitus (type II). Acting as agonist of beta cell GPCRs (I. e. RUP3), they enhance insulin release by similar pathway as gut peptide GLP-1 does. *In vitro* and *in vivo* testing methods are reported to support the functional activity of RUP3.

1.2. D2 discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula II for the treatment of diabetes mellitus (type II). Acting as agonist of beta cell GPCRs (I. e. RUP3), they enhance insulin release by similar pathway as gut peptide GLP-1 does. *In vitro* and *in vivo* testing methods are reported to support the functional activity of RUP3.

1.3. D3 discloses GPCRs as potential target for the treatment of diabetes mellitus (type II). GPCRs agonists (e. g. AR244061) are considered as potential alternative to GLP-1 analogues or DPP-IV inhibitors traditionally used in this therapeutical area.

1.4. **D4 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula III acting as RUP3 agonist for the treatment of diabetes mellitus (type II).

1.5. **D5 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula IV acting as RUP3 agonist for the treatment of diabetes mellitus (type II).

1.6. **D6 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula V acting as RUP3 agonist for the treatment of diabetes mellitus (type II). They might be combined with DPP-IV inhibitors.

1.7. **D7 which has been published in the priority interval** discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of formula VI for the treatment of diabetes mellitus (type II). Acting as agonist of beta cell GPCRs (GPR116), they enhance insulin release by similar pathway as gut peptide GLP-1 does. They might be combined with DPP-IV inhibitors.

1.8. D8 discloses DPP-IV inhibitors for the treatment of diabetes. GLP-1 is known to enhance glucose stimulated insulin secretion. Its action is mediated via G-protein coupled receptors (GLP-1R) but is limited by rapid inactivation via DPP-IV protease. Inhibition of the latter offers additional option for the treatment of diabetes in human.

1.9. D9 discloses RUP3 (or GPR119), an human endogenous orphan G protein-coupled receptor (sequence no. 8). Screening methods of detecting RUP3 agonists are also disclosed.

1.10. D10 discloses a method of treatment of type II diabetes by preventing GLP-1 (incretin) degradation using inhibitors of the enzyme DPP-IV. Most promising DPP-IV inhibitors in clinical phase are NVPDPP728 and LAF237 for the treatment of diabetes II.
1.11. D11 discloses combination treatment of DPP IV and an antidiabetic drug (sulfonyl urea) to lower glucose level in rats.

1.12. D12-D14 disclose use of pharmaceutical compositions comprising a DPP-IV inhibitor and an antidiabetic drug in the treatment of diabetes.

1.13. D15 discloses screening methods for obtaining an agent for treating diabetes using G protein coupled receptor, which secretes insulin in presence of an agonist. cAMP-type,

GTPγS binding-type, Ligand binding-type screening methods are for instance used to determine the activity of GPR119 agonists and to assess their ability for the treating diabetes.

1.14. D16 discloses the insulinotropic properties of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), making this hormone useful in the treatment of diabetes mellitus. GLP-1 plays a role as a modulator of the β-cell glucose signalling system (page 2474, fig. 2).

1.15. D17 discloses the regulation of glucagon-like peptide-1 synthesis and secretion in the GLUTag enteroendocrine cell line.

Re Item II
Priority

2.1. The present claimed priority right for claims 35-47 does not seem to be valid in view of the priority documents provided by the applicant. The priority document US60/643086 filed on 10.01.2005 does not provide any support for the scope of claims 35-47, as no method of screening enabling the determination of GLP-1 secretagogues has been reported therein. Therefore, the documents US60/683,172 (filed on 19.05.2005) and US60/726,880 (filed on 14.10.2005) have been considered as the only relevant documents to establish the effective date for the priority of claims 35-47.

Re Item III
Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

3.1. Claims 1-11 and 24-29 relate to subject-matters considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4) (a) (I) PCT).

3.2. Moreover, claims 37-39 and 45-47 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv) PCT. They encompass diagnostic methods **practised on the living human/animal body** as GLP-1 secretagogues are

intended to be administered to a mammal and the resulting increase of GLP-1 level in blood is intended to be measured (see claim 37, step (c), (d) and claim 45 steps (d), (e)). Hence, it is clear that these latter methods would be performed by skilled medical/veterinary practitioners. It is also apparent that these methods *may be directed to the diagnosis of medical conditions, e.g. diabetes*. Thus, it is considered that claims 37-39 and 45-47 include diagnostic methods practised on human/animal body. Consequently, no preliminary examination will be formulated for the subject-matters of these claims (Article 34(4) (a) (i) PCT).

Re Item IV
Lack of unity of invention

4.1. This Authority considers that there are at least two inventions covered by the claims indicated as follows:

I) Invention no. 1: Claims 1-34 directed to a pharmaceutical composition comprising a GPR119 agonist and a DPP IV inhibitor and use thereof in therapy.

II) Invention no. 2: Claims 35-47 directed to a method for identifying GLP-1 secretagogues or compounds useful for treating/preventing a condition ameliorated by increasing a blood GLP-1 level.

4.2. Inventions nos. 1 and 2 do not share any technical feature or effect one with another. The present application is considered to lack unity *a priori* since there is no novel and inventive feature that could link the individual inventions nos. 1 and 2 so as to form one single inventive concept (Rule 13.1 PCT).

The following opinion has been made **separately** for the two inventions identified in the search report and above.

Re Item V
Reasoned statement with regard to industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

5. Opinion on invention no. 1 (claims 1-34):

5.1. For the assessment of the claims 1-11 and 24-29 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. Depending on their formulation, the claims might lack industrial applicability. The EPO for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims related to the use of a compound/composition in medical treatment, but may allow however claims to a known compound/composition for first use in medical treatment and the use of such a compound/composition for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

5.2. Considering the lack of support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT, a meaningful search over the whole scope of the claims was impossible as explained in the search report (see PCT/ISA/210). The present opinion is based on the subject-matter of claims 1-34 which has been searched (Article 34(4)(a)(I) PCT).

5.3. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

Documents D1-D3 disclose the use of GPCRs agonists (RUP3 agonists) for the treatment of type II diabetes.
Documents D8 and D10 disclose the use of DPP-IV inhibitors for the treatment of type II diabetes. In addition, D11-D14 discloses combination treatment of DPP-IV with an antidiabetic drug for use in same therapeutical area.

None of the documents cited in the present search report and relevant to establish an opinion for novelty disclose any composition comprising a GPR agonist and a DPP-IV inhibitor and its use in therapy. Subject to the objections under Articles 5 and 6 PCT, the subject-matter of claim 1-34 appears to be therefore formally new (Article 33(2) PCT).

5.4. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

5.4.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-34 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

5.4.2. The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and shows the use of RUP3 agonists (GPR119 agonists) for the treatment of type II diabetes. The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that GPR119 agonists are used in pharmaceutical compositions with a DPP-IV inhibitors for the treatment of same disease (type II diabetes).

The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing a composition for the treatment of type II diabetes. The solution to this problem as proposed in claim 1 of the present application is not considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

The combination of claim 1 is obvious in view of the prior art at hand as it consists of a mere juxtaposition of active compounds which are all known to be effective in the treatment of specific type of disease, namely, diabetes.

A skilled person would have envisaged the possibility of combining compounds commonly used as monotherapy for the treatment of diabetes, namely GPR 119 agonists (as disclosed in D1-D3) and DPP-IV inhibitors (as disclosed for instance in D10) and would have expected the resulting composition to achieve an improved treatment.

Since the examples of the present application solely refer to the effects of a limited number of compositions, for instance those containing a **completely undefined GPR119 agonist** (AR244061) combined with three different DPP-IV inhibitors (MK-0431, LAF237 and FE107542) or a composition of AR231454, a GPR119 agonist with a **completely undefined** DPP-IV inhibitor (AR247810) to lower the blood glucose level, the problem is not considered to be solved for the whole scope of the claims. Because part of these compounds used in the examples 14, 1 and 3 are *only defined by their functions*, the application does not comply with the requirements of art. 5/6 PCT (see § 8.1.4.) to such an extent that no meaningful assessment of inventive step could be done for the particular examples of the application.

Considering, in addition, the non exhaustive number of possible compositions intended to be protected, **it does not seem plausible that all combinations implied by claim 1 involve an unexpected effect.** Therefore, the present application appears *prima facie* to

be based on the different individual effects of compounds already used in same therapeutical area and having only in common their activities, namely as GPR 119 agonist or DPP-IV inhibitor. Such a juxtaposition is therefore considered to be obvious and does not seem to involve any inventive skills (Article 33(3) PCT).

5.4.3. The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claims 3, 5, 12, 15, 18, 21, 30, 32, 33, which therefore are also considered not inventive (Article 33(3) PCT).

5.4.4. Dependent claims 2, 4, 6-11, 13-14, 16-17, 19-20, 22-29, 31, 34 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see documents D1-3 and D8, D10-11 and the corresponding passages cited in the search report (Article 33(3) PCT).

6. Opinion on invention no. 2 (claims 35-47)

6.1. As mentioned in 2.2, no opinion will be given for the subject-matter of claims 37-39 and 45-47 (Rule 67.1(iv) PCT and Article 34(4) (a) (I) PCT).

6.2. Considering the lack of support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT, a meaningful search over the whole scope of the claims was impossible as explained in the search report (see PCT/ISA/210). The present opinion is based on the subject-matter of claims 35-36 and 40-44 which was searched (Article 34(4)(a)(i) PCT).

6.3. Novelty (Article 33(1) and (2) PCT)

Documents D1-D2 disclose the use of GPCRs agonists (RUP3 agonists) for the treatment of type II diabetes. *In vitro* and *in vivo* testing methods are reported to support the functional activity of RUP3, namely the cAMP production (D1, example 4) and the resulting insulin secretion as a response of cAMP increase observed in insulin producing cells of the pancreas. Documents D1-D2 discloses the use of radiolabelled RUP3 ligands in receptor binding assays to determine the affinity of a test compound to RUP3 (see D1, example 11).
Document D9 discloses screening methods of detecting RUP3 agonists.

Document D15 discloses screening methods to evaluate the ability of test compounds in the treatment of diabetes namely by measuring the insulin level increase in RUP3 cells in response to an agonist. cAMP-type, GTPγS binding-type, Ligand binding-type screening methods are reported.

None of the documents cited in the present search report and relevant to establish an opinion for novelty disclose any effect of an GPR119 agonist on GLP-1 secretion. Subject to the objections under Articles 5 and 6 PCT, the subject-matter of claims 35-36, 40-44 appears to be therefore formally new (Article 33(2) PCT).

6.4. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT)

6.4.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 35-36 and 40-44 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

6.4.2. The document D15 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of these claims as it shows a screening method to determine insulin secretagogues by measuring the properties of test compounds as GPR119 agonists. The agent for increasing insulin content is useful in preventing and/or treating diabetes.

The subject-matter of claims 35-36 and 40-44 differs from D15 in that the claimed screening methods aim to detect agents enabling GLP-1 secretion instead of insulin secretion by measuring their agonistic properties towards GPR119 receptor. Both screening methods are performed to detect GPR119 receptor agonists as agents used in the same therapeutical area, namely in the treatment of diabetes and obesity.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing an alternative to screening/diagnostic methods to detect GPR119 receptor agonists used in the treatment of diabetes. This alternative method is based on the evaluation of GLP-1 secretion.

The solution to this problem as proposed in said claims of the present application is not considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons :

It is known from D16 that GLP-1 plays a role as a modulator in β-cell glucose signalling system via its action on second messengers (Ca^+, cAMP) enabling insulin secretion (see page 2474, figure 2). Methods of determining the activity of a test compounds as GLP-1 secretagogue are performed in the art by using L-cell model tests, for instance GLUTag cells (see D17). GLP-1 level is therefore a standard parameter that a skilled person willing to develop antidiabetic agents would take into consideration.

The discovery that a single substance which is known as GPR119 agonist is not only able to induce insulin secretion in pancreatic β-cell but also induce GLP-1 secretion in L-cells, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to make a technical contribution to the art. The screening methods as disclosed in the present application and in D15 are considered to exactly lead to the same effect, namely they enable the determination of GPR119 agonists used in the treatment of diabetes. No advantage/effect linked to the measure of GLP-1 level over the measure of insulin level in the considered screening methods has been shown. Measuring the blood level of one or the other hormone as response to GPR119 agonism in screening tests are considered to be normal options for the skilled person in view of D15 and D16. Hence, the subject-matter of claim 35-36, 40-44 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

From the description, it would appear that the Applicant intends the discovery of a mechanism of action, viz the induced GLP-1 secretion as a result of GPR119 agonism, to form the basis of the claimed invention. It should be noted that scientific discoveries are excluded from the patentable subject-matter in many countries and the ISA/IPEA does not need to consider such matter (Rule 67.1(*i*) PCT).

Re Item VI

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*

D4: WO2005/007647 A	27-01-2005	09-07-2004	11-07-2003 14.07.2003
D5: WO2005/007658 A	27-01-2005	13-07-2004	14-07-2003 10-10-2003 13-07-2004
D6: WO2005/121121 A	22-12-2005	02-06-2005	04-06-2004
D7: WO2005/061489 A	07-07-2005	23-12-2004	24-12-2004

Re Item VIII

Certain observations on the international application

8. Objections under Articles 5 and 6 PCT.

8.1. Invention no. 1 : claims 1-34

8.1.1. The expressions "GPR119 agonist" and "DPP-IV inhibitor" as found in claims 1-6, 12-23, 25, 28, 30-34 is considered to be **non limitative** because a skilled person would not be able by considering these functional definitions to determine an exhaustive list of compounds for the claimed compositions. In addition, the unlimited number of possible compounds refer only to technical effects of the desired compounds without furnishing information as to the structural and technical features of said compounds. In addition, these terms define a result to be achieved and do not enable ths skilled person to determine the scope of protection (Art. 6/5 PCT).

8.1.2. The expressions "administered in **amounts sufficient** to lower a blood glucose level" as found in claims 2, 13, 16, 19, 21, 25, 32 or "administered in **amounts sufficient** to increase a blood GLP-1 level" as found in claims 4, 6, 14, 17, 20, 22, 28, 33 do not enable to clearly define the doses intended to be protected. Because said claims seek to define the scope of protection by a desirable result to be achieved rather than by a technical feature, the said claims are not clear as required by Article 6 PCT.

8.1.3. Considering, in addition, the examples provided by present application, which involve compositions containing either AR231453 and AR247810 or AR244061 as GPR119 agonist with one DPP-IV inhibitor among MK-0431, LAF237 and FE107542 and their use in the treatment of type II diabetes, the subject-matter of claims 1-34 lacks support and the scope of said claims might be broader than justified by the present embodiments (Article 6 PCT).

8.1.4. Additionally, **none of the following denominations "AR247810", "AR244061" and "FE107542" has a generally acknowledged meaning.** A skilled person would not be able to determine which compositions are provided to illustrate and support the subject-matter of present application. He would not even be able to determine which class of GPR 119 agonist and which class of DPP-IV inhibitor are used in compositions providing the reported effect. Because said effect is only reported for four specific compositions (examples 1-3, 14) it is not plausible that all possible combinations intended to be protected involve the same synergistic effect. Therefore, the application is considered to lack disclosure (Art. 5 PCT).

8.1.5. The application is also considered to lack disclosure in the sense of Article 5 PCT. A skilled person would not be able to determine which combinations lead to compositions entitled to protection by considering the infinite number of possible compounds implied by
i) the broad feature "DPP-IV inhibitor",
ii) the non limitative lists of possible DPP-IV inhibitor implied by the references found in the description (pages 109-112),
iii) the broad feature "GPR 119 agonist",
iv) the list of compounds specifically cited from page 29 to page 106, which encompasses families of agonists having different structures (formula I-VII),
v) the non limitative list of "GPR 119 agonist" implied by the references found in the description (pages 29-106),
vi) by the list of Table B which allows 11718 possible compositions (page 116-126).

Because of the huge panel of GPR 119 agonists and because of the infinite number of possible DPP-IV inhibitors, an objection to lack of unity (Rule 13.1 PCT) could theoretically arise against claims 1-34 because there is no novel or/and inventive feature that could link the single inventions encompassed by said claims so as to form a general inventive concept. However, in this case, given the non limitative nature of both GPR 119 agonists and DPP-IV inhibitors, a meaningful non-unity objection could not be raised.

Since a complete search was impossible considering the infinite number of compounds implied by the features GPR 119 agonists and DPP-IV inhibitors and since the specific examples were not searchable due to lack of clarity, this part of the application might be considered not to contain any patentable subject-matter.

8.2. Invention n. 2 : claims 35-47

8.2.1. The use of the expression "treating or preventing a condition ameliorated by increasing a blood GLP-1 level" (claims 36-37, 44-45) does not provide for a clear list of diseases for which said screening/diagnostic methods are intended to be used. The augmentation of a biological factor in response to the occupation of a receptor cannot be considered itself as a therapeutic application, even if representing an important piece of scientific knowledge. Such a discovery still needs to find a practical application in the form of a diagnostic method linked to a defined, real pathology or condition. Therefore, the subject-matter of said claims lack clarity in the sense of Article 6 PCT.
The subject-matter of said claims would be considered to lack disclosure in the sense of Article 5 PCT as all the examples of present application solely refer to Type 2 diabetes as disease. Accordingly, search was limited to screening methods to identify agents enabling the secretion of GLP-1 and/or the treatment of conditions such as diabetes and conditions listed in current claims 8 and 10 and in pages 18, lines 20-24 of the description.

8.2.2. Considering the examples provided by present application and related to the subject-matter of claims 35-47, it appears that a single compound, "AR231453" has been described to possess an activity as GPR119 agonist and GLP-1 secretagogue.
"AR231453" is apparently known as standard GPR119 agonist, but it has not been proven so far that **every GPR119 agonist** induces a response on GLP-1. Therefore, the subject-matter of claims 35-47 is broader than justifyed by their extents and is considered to lack support and disclosure in the sense of Articles 6/5 PCT.

TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 con una cantidad de un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) de forma tal que la combinación proporcione un efecto de disminución del nivel de glucosa en sangre o aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo por encima del proporcionado por la cantidad de agonista de GPR119 ó la cantidad de inhibidor de DPP-IV solos y el uso de tal combinación para tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma o condiciones mejoradas aumentando un nivel de GLP-1 en sangre. La presente invención también se refiere al uso de un receptor acoplado a la proteína G para la detección de secretagogos de GLP-1.

TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma. La presente invención se refiere además a composiciones y métodos para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero. La presente invención también se refiere a *métodos* de utilización de un receptor acoplado a la proteína G para la detección de secretagogos de GLP-1.

ANTECEDENTE DE LA INVENCIÓN

El siguiente debate está concebido para facilitar la comprensión de la invención, pero no está concebido ni admitido como técnica precedente de la invención.

A. Diabetes

La diabetes Tipo 2 es una de las enfermedades crónicas más comunes. La diabetes Tipo 2 está caracterizada por la hiperglucemia postprandial y en ayuno y por la relativa insuficiencia de insulina. La hiperglucemia puede causar complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo, tales como nefropatía, neuropatía, retinopatía, y enfermedad vascular periférica. Además, la diabetes Tipo 2 es una enfermedad comórbida que frecuentemente compone la hiperlipidemia, ateroesclerosis e hipertensión. La hiperlipidemia es un factor de riesgo primario para la enfermedad cardiovascular causada por la ateroesclerosis. La obesidad es un factor de riesgo común bien conocido para el desarrollo de ateroesclerosis, derrame cerebral, hipertensión y diabetes Tipo 2. La diabetes Tipo 2 provoca morbilidad y mortalidad significativas a un costo considerable para los pacientes, sus familias y la sociedad. La incidencia de la diabetes Tipo 2 en los Estados Unidos es de alrededor de 7% y representa el 10% de todo el dinero destinado a la asistencia médica. Además, la incidencia de la diabetes Tipo 2 en el mundo está aumentando de modo tal que la diabetes Tipo 2 es considerada actualmente como una epidemia mundial.

B. Péptido-1 análogo al glucagón (GLP-1)

El péptido-1 análogo al glucagón (GLP-1) es una hormona incretina derivada de la modificación post-translacional del proglucagón y secretada por células endocrinas del intestino. El GLP-1 realiza sus acciones a través de un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) específico, a saber el GLP-1R. El GLP-1 es mejor caracterizado como una hormona que regula la homeostasis de la glucosa. Ha sido demostrado que el GLP-1 estimula la secreción de insulina dependiente de la glucosa y aumenta la masa de las células beta pancreáticas. También ha sido demostrado que el GLP-1 reduce el índice de vaciamiento gástrico y provoca saciedad. La eficacia de los agonistas del péptido de GLP-

1 en el control de la glucosa en sangre en diabéticos Tipo 2 ha sido demostrada en varios estudios clínicos [véase, *por ejemplo*, Nauck y otros, Drug News Perspect (2003) 16:413-422], al igual que su eficacia en la reducción de la masa corporal [Zander y otros, Lancet (2002) 359:824-830].

Los agonistas del receptor de GLP-1 son útiles adicionalmente en la protección contra el infarto del miocardio y contra desórdenes cognoscitivos y neurodegenerativos. El GLP-1 ha demostrado ser en un modelo de rata cardioprotector de infarto del miocardio [Bose y otros, Diabetes (2005) 54:146-151], y el GLP-1R ha demostrado en modelos de roedores estar implicado en el aprendizaje y la neuroprotección [Durant y otros, Nat Med (2003) 9:1173-1179; y Greig y otros, Ann N Y Acad Sci (2004) 1035:290-315].

Ciertos desórdenes tales como la diabetes Tipo 2 son caracterizados por una deficiencia de GLP-1 [véase, *por ejemplo*, Nauck y otros, Diabetes (2004) 53 Supl 3:S190-196].

Los actuales agonistas del péptido de GLP-1 sufren de una carencia de biodisponibilidad oral, afectando negativamente la complacencia del paciente. Los esfuerzos por desarrollar agonistas de GLP-1R de pequeñas moléculas, no peptidérgicos biodisponibles oralmente, han fracasado hasta el momento [Mentlein, Expert Opin Investig Drugs (2005) 14:57-64]. Un enfoque alternativo atractivo es desarrollar una composición oralmente activa para aumentar un nivel endógeno de GLP-1 en la sangre.

C. GPR119

El receptor GPR119 acoplado a la proteína G (GPR119; *por ejemplo,* GPR119 humano, GenBank® No. de Acceso AAP72125 y alelos del mismo; *por ejemplo,* GPR119 de ratón, GenBank® No. de Acceso AY288423 y alelos del mismo) es expresado selectivamente en células beta pancreáticas. La activación del GPR119 conduce a la elevación de un nivel de AMPc intracelular, consistente con el GPR119 que es acoplado a la Gs. Los agonistas de GPR119 estimulan la secreción de insulina dependiente de la glucosa *in vitro* y disminuyen un nivel elevado de glucosa en sangre *in vivo*. Véase, *por ejemplo*, las Solicitudes Internacionales WO 04/065380, WO 04/076413, y EP 1338651, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad. En la literatura de patentes, el GPR119 ha sido referido como RUP3 (*véase*, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 00/31258).

D. Dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)

La dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV, EC 3.4.14.5) exhibe actividad catalítica contra una amplia gama de substratos de péptido que incluye hormonas del péptido, neuropéptidos, y quimoquinas. Las incretinas péptido-1 análogo al glucagón (GLP-1) y polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), que estimulan la secreción de insulina dependiente de la glucosa y promueven de otra forma la homeostasis de la glucosa en sangre, son segmentadas rápidamente por DPP-IV en la alanina en la posición 2 conduciendo a la inactivación de su actividad biológica. La atenuación farmacológica y genética de la actividad de DPP-IV están asociadas a la acción mejorada de la incretina, la insulina aumentada, y menos glucosa en sangre *in vivo*. La atenuación genética de la

actividad de DPP-IV ha demostrado proporcionar resistencia a la obesidad y mejorar la sensibilidad a la insulina. Un inhibidor de DPP-IV de segunda generación, LAF237 (Ahren y otros, J Clin Endocrinol Metab (2004) 89:2078-2084; y Villhauer y otros, J Med Chem (2003) 46:2774-2789; la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad), está actualmente en la fase 3 de los ensayos clínicos para la diabetes Tipo 2 e inhibidores de DPP-IV adicionales están en desarrollo clínico, incluyendo MK-0431, BMS-477118, PSN- 9301 y SYR-322.

Debido a que las hormonas de la incretina no son los únicos substratos para el DPP-IV, existe la preocupación de que la inhibición de la segmentación de otros substratos endógenos de DPP-IV pueda dar lugar a efectos secundarios indeseables [véase, *por ejemplo*, Chen y otros, J Biol Regul Homeost Agent (2004) 18:47-54, cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad]. Por lo tanto sería ventajoso identificar una actividad promoviendo la homeostasis de la glucosa en sangre que esté asociada a concentraciones substancialmente menores del inhibidor de DPP-IV.

E. Receptores Acoplados a la Proteína G

Los GPCR comparten un motivo estructural común, teniendo siete secuencias de entre 22 a 24 aminoácidos hidrofóbicos que forman siete hélices alfa, cada una de las cuales cubre un tramo de la membrana (cada tramo es identificado por un número, es decir, transmembrana-1 (TM-1), transmembrana-2 (TM-2), *etc.*). Las hélices de las transmembranas están unidas por fibras de aminoácidos entre la transmembrana-2 y la transmembrana-3, la transmembrana-4 y la transmembrana-5, y la transmembrana-6 y la transmembrana-7 en el lado exterior, o "extracelular", de la membrana celular (éstas son referidas como regiones "extracelulares" 1, 2 y 3 (EC-1, EC-2 y EC-3), respectivamente). Las hélices de las transmembranas también están unidas por fibras de aminoácidos entre la transmembrana-1 y la transmembrana-2, la transmembrana-3 y la transmembrana-4, y la transmembrana-5 y la transmembrana-6 en el lado interior, o "intracelular", de la membrana celular (éstas son referidas como regiones "intracelulares" 1, 2 y 3 (IC-1, IC-2 e IC-3), respectivamente). El término "carboxi" ("C") del receptor se encuentra en el espacio intracelular dentro de la célula, y el término "amino" ("N") del receptor se encuentra en el espacio extracelular fuera de la célula.

Generalmente, cuando un agonista se enlaza a un receptor acoplado a la proteína G (con frecuencia referido como "activación" del receptor), existe un cambio en la conformación del receptor que facilita el acoplamiento entre la región intracelular y una "proteína G" intracelular. Se ha reportado que los GPCR son "promiscuos" con respecto a las proteínas G, *es decir*, que un GPCR puede interactuar con más de una proteína G. *Véase*, Kenakin, T., 43 *Life Sciences* 1095 (1988). Aunque pueden existir otras proteínas G, actualmente, Gq, Gs, Gi, Gz y Go son proteínas G que han sido identificadas. El GPCR activado por el ligando acoplando a la proteína G inicia un proceso de cascada de señalización (referido como "transducción de la señal"). En condiciones normales, la transducción de la señal da lugar en última instancia a la activación celular o inhibición celular.

La Gs estimula la enzima adenilil ciclasa. La Gi (y Gz y Go), por otro lado, inhibe la adenilil ciclasa. La adenilil ciclasa cataliza la conversión de ATP a AMPc; así, los GPCR activados que se acoplan a la proteína Gs están asociados a niveles celulares de AMPc. Por otra parte, los GPCR activados que se acoplan a la proteína Gi (o Gz, Go) están asociados a niveles celulares disminuidos de AMPc. *Véase, generalmente,* "Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission," Cap. 8, From Neuron To Brain (3ª Ed.) Nichols, J.G. y otros eds. Sinauer Associates, Inc. (1992). Por tanto, los ensayos que detectan AMPc pueden ser utilizados para determinar si un compuesto candidato es, *por ejemplo*, un agonista del receptor (*es decir*, un compuesto tal que aumentaría los niveles de AMPc). La Gq y Go están asociadas a la activación de la enzima fosfolipasa C, que a su vez hidroliza el fosfolípido PIP_2, liberando dos mensajeros intracelulares: diacilglicerol (DAG) y 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3). La acumulación creciente de IP3 está asociada a la activación de los receptores asociados a la Gq y Go. *Véase, generalmente,* "Indirect Mechanisms of Synaptic Transmission," Cap. 8, From Neuron To Brain (3ª Ed.) Nichols, J.G. y otros eds. Sinauer Associates, Inc. (1992). Los ensayos que detectan la acumulación de IP3 pueden ser utilizados para determinar si un compuesto candidato es, *por ejemplo*, un agonista de un receptor asociado a la Gq o Go (es decir, un compuesto tal que aumentaría los niveles de IP3). El ensayo que detecta el nivel de calcio intracelular libre puede ser utilizado para determinar si un compuesto candidato es, *por ejemplo*, un agonista de un receptor asociado a la Gq o Go (*es decir*, un compuesto tal que aumentaría los niveles de calcio intracelular libre) *Véase*, por ejemplo, la Tabla A ("N/A": "no aplicable").

TABLA A

Proteína G	**Efecto en la producción de AMPc una vez activado el GPCR (*es decir*, activación constitutiva o enlace agonista)**	**Efecto en la Acumulación de IP3 una vez activado el GPCR (*es decir*, activación constitutiva o enlace agonista)**	**Efecto en la Producción de AMPc una vez puesto en contacto con un Agonista Inverso**	**Efecto en la Acumulación de IP3 una vez contactado con un Agonista Inverso**
Gs	Aumenta	N/A	Disminuye	N/A
Gi	Disminuye	N/A	Aumenta	N/A
Gz	Disminuye	N/A	Aumenta	N/A
Go	Disminuye	Aumenta	Aumenta	Disminuye
Gq	N/A	Aumenta	N/A	Disminuye

También existen proteínas G promiscuas, que parecen acoplar varias clases de GPCR al paso de la fosfolipasa C, tales como Gα15 ó Gα16 [Offermanns y Simon, J Biol Chem (1995) 270:15175-80], o proteínas G quiméricas designadas para acoplar un gran número de diferentes GPCR al mismo paso, *por ejemplo*, fosfolipasa C [Milligan & Rees, Trends in Pharmaceutical Sciences (1999) 20:118-24].

En condiciones fisiológicas, los GPCR existen en la membrana celular en equilibrio entre dos conformaciones diferentes: un estado "inactivo" y un estado "activo". Un receptor en un estado inactivo no puede enlazarse al paso de transducción de señalización intracelular para iniciar la transducción de la señal conduciendo a una respuesta biológica. Cambiar la conformación del receptor al estado activo permite el enlace al paso de la transducción (a través de la proteína G) y produce una respuesta biológica.

Un receptor puede ser estabilizado en un estado activo por un ligando o un compuesto tal como un medicamento. Descubrimientos recientes, incluyendo pero no limitados exclusivamente a modificaciones a la secuencia de aminoácido del receptor, proporcionan medios diferentes a los ligandos o medicamentos para promover y estabilizar el receptor en la conformación en estado activo. Estos medios estabilizan efectivamente al receptor en un estado activo simulando el efecto de un ligando que se enlaza al receptor. La estabilización por tales medios independientes del ligando es llamada "activación constitutiva del receptor." Un receptor endógeno que exhibe actividad en ausencia del ligando es referido como receptor endógeno constitutivamente activo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a la combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 con una cantidad de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) de forma tal que la combinación proporcione un efecto de disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo por encima del proporcionado por la cantidad del agonista de GPR119 ó la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo y al uso de tal combinación para tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma. La presente invención se refiere además a una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 con una cantidad de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) de forma tal que la combinación proporciona un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo por encima del proporcionado por la cantidad del agonista de GPR119 ó la cantidad del inhibidor de DPP-IV solo y al uso de tal combinación para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre o aumentando un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo con déficit de GLP-1. La presente invención también se refiere a métodos de utilización de un receptor GPR119 acoplado a la proteína G para detectar secretagogos de GLP-1.

En un ***primer aspecto***, la presente invención presenta un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma comprendiendo la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consistente esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV. En ciertas realizaciones, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en el individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de la glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

La presente invención presenta adicionalmente un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV. En ciertas realizaciones, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

La presente invención presenta adicionalmente un método para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo con déficit de GLP-1 de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV. En ciertas realizaciones, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

En ciertas realizaciones, la diabetes es diabetes Tipo 2.

En ciertas realizaciones, la condición relacionada con la diabetes es seleccionada del grupo consistiendo en hiperglucemia, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad de la arteria coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, ateroesclerosis, derrame cerebral, hipertensión, y obesidad.

En ciertas realizaciones, la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo consistente en diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, dificultades del aprendizaje, dificultades de la memoria, y un desorden neurodegenerativo.

En ciertas realizaciones, la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre es un desorden neurodegenerativo seleccionado del grupo consistente en daño cerebral excitotóxico causado por convulsiones epilépticas severas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada al prión, derrame cerebral, enfermedad de la motoneurona, dificultades del aprendizaje y de la memoria, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, y neuropatía periférica.

En ciertas realizaciones, el individuo es un humano.

En un ***segundo aspecto***, la presente invención ofrece una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una

forma de dosificación de la composición donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

En ciertas realizaciones, el individuo es un humano.

En un ***tercer aspecto***, la presente invención ofrece una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

La presente invención presenta una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para ser usada en un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma del cuerpo humano o animal mediante terapia. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

La presente invención presenta adicionalmente una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para ser usada en un método para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre del cuerpo humano o animal mediante terapia. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

La presente invención adicionalmente presenta una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para ser usada en un método para tratar o prevenir un déficit de GLP-1 del cuerpo humano o animal mediante terapia. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

En ciertas realizaciones, el individuo es un humano.

En un ***cuarto aspecto***, la presente invención presenta un método de preparación de una composición farmacéutica, dicho método comprendiendo o consistente esencialmente en la mezcla de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el método comprende además el paso de preparar una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En

ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. En ciertas realizaciones, el método comprende además el paso de preparar una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

En ciertas realizaciones, el individuo es un humano.

En un ***quinto aspecto***, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

En ciertas realizaciones, el individuo es un humano.

En un ***sexto aspecto***, la presente invención presenta un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma comprendiendo la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con el *quinto aspecto*. En ciertas realizaciones, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en el individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

La presente invención adicionalmente presenta un método para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con el *quinto aspecto*. En ciertas realizaciones, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

La presente invención adicionalmente presenta un método para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo con déficit de GLP-1 de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con el *quinto aspecto*. En ciertas realizaciones, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

En ciertas realizaciones, el individuo es un humano.

En un ***séptimo aspecto***, la presente invención presenta una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para la producción de un medicamento para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma. En ciertas

realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación del medicamento donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

La presente invención adicionalmente presenta el uso de una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para la producción de un medicamento para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación del medicamento donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

La presente invención adicionalmente presenta el uso de una composición que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para la producción de un medicamento para tratar o prevenir un déficit de GLP-1. En ciertas realizaciones, la presente invención se relaciona con una forma de dosificación del medicamento donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

En ciertas realizaciones, el individuo es un humano.

En un ***octavo aspecto***, la invención presenta un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos de:

(a) poner en contacto un compuesto de prueba con una célula hospedera o con la membrana de una célula hospedera que expresa un receptor acoplado a la proteína G, donde el receptor acoplado a la proteína G comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo consistente en:

(i) aminoácidos 1-335 de SEC ID NO:2;

(ii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO:2;

(iii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO:2, con la condición de que el receptor no comprenda la secuencia de aminoácido de SEC ID NO:2;

(iv) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia nucleótida, dicha secuencia nucleótida siendo la secuencia obtenible mediante un proceso que comprende la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de ADN humano usando cebadores específicos SEC ID NO.:3 y SEC ID NO.:4;

(v) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia nucleótida,

dicha secuencia nucleótida hibridando en condiciones severas al complemento de SEC ID NO.:1; y

(vi) un fragmento biológicamente activo de uno cualquiera de (i) hasta (v); y

(b) determinar la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa del compuesto de prueba siendo un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

La invención adicionalmente presenta un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos (a) y (b) de este *octavo aspecto*, y comprendiendo además:

(c) poner en contacto un compuesto que estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b) in vitro con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(d) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa del compuesto de prueba siendo un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

La invención adicionalmente presenta un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos (a) y (b) de este *octavo aspecto*, y comprendiendo además:

(c) administrar un compuesto que estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b) a un mamífero; y

(d) determinar si el compuesto aumenta un nivel de GLP-1 en el mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa del compuesto de prueba siendo un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre. En ciertas realizaciones, el mamífero es un mamífero no humano.

En ciertas realizaciones, el secretagogo de GLP-1 identificado o el compuesto identificado útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre es un agonista del receptor. En algunas realizaciones, el agonista es un agonista parcial.

En ciertas realizaciones, el receptor está acoplado a una proteína G. En ciertas realizaciones, la proteína G es Gs.

En ciertas realizaciones, la muestra de ADN humano es ADN genómico humano.

En ciertas realizaciones, el proceso es RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa). Las técnicas de RT-PCR son bien conocidas por los especialistas.

En ciertas realizaciones, la muestra de ADN humano es ADNc humano. En ciertas realizaciones, el ADNc es de un tejido humano que expresa GPR119. En algunas realizaciones, el tejido humano que expresa GPR119 es páncreas, islote pancreático, colon, intestino delgado, o hígado fetal. En ciertas realizaciones, el ADNc es de un tipo de célula humana que expresa GPR119. En ciertas realizaciones, el ADNc es de una línea de célula beta pancreática o una línea de célula enteroendocrina.

En ciertas realizaciones, las condiciones severas de hibridación comprenden hibridación a 42 °C en una solución que comprende 50% de formamida, 5xSSC (150 mM de NaCl, 15 mM de citrato trisódico), 50 mM de fosfato de sodio (pH 7.6), 5x de solución de Denhardt, 10% de sulfato de dextrano, y 20 µg/ml de ADN de esperma de salmón compartido, desnaturalizado, seguido de lavado a 65 °C en una solución comprendiendo 0.1xSSC. Las técnicas de hibridación son bien conocidas por los especialistas.

En ciertas realizaciones, el receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia nucleótida, dicha secuencia nucleótida hibridando en condiciones severas al complemento de SEC ID NO:1, exhibe una actividad biológica seleccionada del grupo que consiste en aumento de un nivel de AMPc y enlace a un ligando de GPR119 conocido. En ciertas realizaciones, el receptor codificado acoplado a la proteína G aumenta un nivel de AMPc intracelular y enlaza a un ligando de GPR119 conocido.

En algunas realizaciones, el receptor acoplado a la proteína G es parte de una proteína de fusión que comprende una proteína G. Las técnicas para hacer una estructura de fusión GPCR:G son bien conocidas por los especialistas (*véase*, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 02/42461).

En algunas realizaciones, el receptor acoplado a la proteína G es recombinante.

En ciertas realizaciones, la célula hospedera comprende un vector de expresión, dicho vector de expresión comprende un polinucleótido que codifica al receptor acoplado a la proteína G. En algunas realizaciones, el vector de expresión es pCMV. Este vector fue depositado en la American Type Culture Collection (ATCC) el 13 de octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 Estados Unidos) conforme a las disposiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos con Fines de Procedimiento de Patente. El ADN fue probado por la ATCC y determinado como viable. El ATCC ha asignado el siguiente número de depósito al pCMV: ATCC #203351. Otros vectores de expresión convenientes serán rápidamente evidentes para aquellos con capacidad ordinaria en la técnica, y una amplia variedad de vectores de expresión está disponible comercialmente (*por ejemplo*, de Clontech, Palo Alto, CA; Stratagene, La Jolla, CA; e Invitrogen, Carlsbad, CA).

En algunas realizaciones, la célula hospedera es mamífera. En algunas realizaciones, la célula hospedera mamífera es seleccionada del grupo que consiste en 293, 293T, CHO, MCB3901, y COS-7. En algunas realizaciones, la célula hospedera es melanóforo. En algunas realizaciones, la célula hospedera es una célula enteroendocrina. En algunas realizaciones, la célula enteroendocrina es línea

de célula GLUTag-Fro. Otras células hospederas adecuadas serán evidentes rápidamente para aquellos con capacidades ordinarias en la técnica, y una amplia variedad de líneas celulares está disponible en la American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209.

En ciertas realizaciones, dicha determinación es consecuente con el receptor acoplado a la proteína G siendo un receptor acoplado a Gs.

En algunas realizaciones, dicha determinación es consecuente con el receptor acoplado a la proteína G siendo acoplado a través de una proteína G promiscua, tal como Gα15 ó Gα16, al paso de la fosfolipasa C. Las proteínas G promiscuas son bien conocidas por los especialistas [*véase*, por ejemplo, Offermanns y otros, J Biol Chem (1995) 270:15175-15180]. En algunas realizaciones, dicha determinación es consecuente con el receptor acoplado a la proteína G siendo acoplado a través de una proteína G quimérica, por ejemplo al paso de la fosfolipasa C. Las proteínas G quiméricas son bien conocidas por los especialistas [*véase*, por ejemplo, Milligan y otros, Trends in Pharmaceutical Sciences (1999) 20:118-124; y WO 02/42461].

En algunas realizaciones, dicha determinación es a través de la medición de un nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo consistente en AMP cíclico (AMPc), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad quinasa MAP, actividad quinasa MAPK/ERK quinasa-1 (MEKK1), y Ca2+. En algunas realizaciones preferidas, el segundo mensajero es AMPc. En ciertas realizaciones preferidas, es elevado un nivel de AMPc intracelular.

En ciertas realizaciones, dicha determinación es realizada con la membrana comprendiendo el receptor acoplado a la proteína G.

En ciertas realizaciones, dicha determinación es a través del uso de un ensayo de melanóforo. En algunas realizaciones preferidas, es elevado un nivel de dispersión del pigmento.

En algunas realizaciones, dicha determinación es a través de la medición de una actividad mediada por la elevación de un nivel de AMPc intracelular. En algunas realizaciones, dicha actividad es estimulación de la secreción de GLP-1.

En algunas realizaciones, dicha determinación es a través del ensayo del reportero CRE-Luc. En algunas realizaciones preferidas, es elevado un nivel de la actividad de luciferasa.

En algunas realizaciones, dicha determinación es a través de la medición de GTPγS enlazando a la membrana comprendiendo el receptor acoplado a la proteína G. En algunas realizaciones preferidas, dicho GTPγS es marcado con [^{35}S]. En algunas realizaciones preferidas, es elevado dicho GTPγS enlazando a la membrana comprendiendo el GPCR.

En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un anticuerpo o un fragmento de enlace al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto

de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un polipéptido o un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es un polipéptido, con la condición de que el polipéptido no es un anticuerpo o un fragmento de enlace al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba no es un anticuerpo o fragmento de enlace al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba no es un anticuerpo o un fragmento de enlace al antígeno del mismo.

En ciertas realizaciones, el método comprende además sintetizar el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

En algunas realizaciones, el método comprende además: opcionalmente, determinar la estructura del secretagogo de GLP-1 ó del compuesto útil para tratar o prevenir la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre; y proporcionar el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre o proporcionar el nombre o la estructura del secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un GLP-1 en sangre.

En algunas realizaciones, el método comprende además: opcionalmente, determinar la estructura del secretagogo de GLP-1 ó del compuesto útil para tratar o prevenir la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre; opcionalmente, proporcionar el nombre o la estructura del secretagogo de GLP-1 ó del compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre; y producir o sintetizar el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

En ciertas realizaciones, dicho método comprende además el paso de formular el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre en una composición farmacéutica.

En un ***noveno aspecto***, la invención ofrece un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos de:

(a) poner en contacto un receptor acoplado a la proteína G con un ligando al receptor opcionalmente marcado conocido en presencia o ausencia de un compuesto de prueba, donde el receptor acoplado a la proteína G comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo consistente en:

(i) aminoácidos 1-335 de SEC ID NO.:2;

(ii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO.:2;

(iii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO.:2, con la condición de que el receptor no comprenda la secuencia de aminoácido de SEC ID NO.:2;

(iv) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia nucleótida, dicha secuencia nucleótida siendo la secuencia obtenible mediante un proceso que comprende la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de ADN humano usando cebadores específicos SEC ID NO.:3 y SEC ID NO.:4;

(v) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia nucleótida, dicha secuencia nucleótida hibridando en condiciones severas al complemento de SEC ID NO:1; y

(vi) un fragmento biológicamente activo de uno cualquiera de (i) hasta (v); y

(b) detectar el complejo entre dicho ligando conocido y dicho receptor; y

(c) determinar si dicho complejo es formado menos en presencia del compuesto de prueba que en ausencia del compuesto de prueba;

donde dicha determinación es indicativa del compuesto de prueba siendo un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

En ciertas realizaciones, el ligando conocido opcionalmente marcado es un ligando conocido marcado. En ciertas realizaciones, el ligando conocido opcionalmente marcado es un ligando conocido radiomarcado. Las técnicas para radiomarcar un compuesto, tal como para marcar un ligando conocido de un receptor acoplado a la proteína G de la invención, son bien conocidas por los especialistas. *Véase*, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 04/065380.

Las técnicas para detectar el complejo entre el receptor acoplado a la proteína G y el compuesto conocido como ligando del receptor acoplado a la proteína G, son bien conocidas por los especialistas. *Véase*, por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 04/065380.

La invención adicionalmente presenta un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos (a) y (c) de este *noveno aspecto*, y comprendiendo además:

(d) poner en contacto un compuesto en presencia del cual menos de dicho compuesto es formado en el paso (c) in vitro con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(e) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa del compuesto de prueba siendo un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

La invención adicionalmente presenta un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos (a) y (c) de este *noveno aspecto*, y comprendiendo además:

(d) administrar un compuesto en presencia del cual menos de dicho compuesto es formado en el paso (c) para un mamífero; y

(e) determinar si el compuesto aumenta un nivel de GLP-1 en el mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa del compuesto de prueba siendo un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre. En ciertas realizaciones, el mamífero es un mamífero no humano.

En ciertas realizaciones, el receptor es recombinante.

En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un anticuerpo o un fragmento de enlace al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es una molécula pequeña, con la condición de que la molécula pequeña no es un polipéptido o un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es un polipéptido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es un polipéptido, con la condición de que el polipéptido no es un anticuerpo o un fragmento de enlace al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba es un lípido. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba no es un anticuerpo o fragmento de enlace al antígeno del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de prueba no es un anticuerpo o un fragmento de enlace al antígeno del mismo.

En ciertas realizaciones, el método comprende además sintetizar el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

En algunas realizaciones, el método comprende además: opcionalmente, determinar la estructura del secretagogo de GLP-1 ó del compuesto útil para tratar o prevenir la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre; y proporcionar el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre o proporcionar el nombre o la estructura del secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un GLP-1 en sangre.

En algunas realizaciones, el método comprende además: opcionalmente, determinar la estructura del secretagogo de GLP-1 ó del compuesto útil para tratar o prevenir la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre; opcionalmente, proporcionar el nombre o la estructura del

secretagogo de GLP-1 ó del compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre; y producir o sintetizar el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

En ciertas realizaciones, dicho método comprende además el paso de formular el secretagogo de GLP-1 ó el compuesto útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre en una composición farmacéutica.

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad con respecto a las siguientes solicitudes provisionales presentadas a través de U.S. Express mail a la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos en las fechas indicadas: U.S. Número Provisional 60/643,086, presentado el 10 de enero de 2005; U.S. Número Provisional 60/683,172, presentado el 19 de mayo de 2005; y U.S. Número Provisional 60/726,880, presentado el 14 de octubre de 2005; La descripción de cada una de las solicitudes precedentes es incorporada aquí como referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención es ilustrada con relación a las figuras anexadas aquí en las que:

La **FIG. 1** muestra un efecto sinérgico del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en la prueba de tolerancia oral de la glucosa (oGTT) en ratones. *Véase* el Ejemplo 1.

La **FIG. 2** muestra un efecto sinérgico del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre después de la prueba de provocación de la glucosa en ratones. *Véase* el Ejemplo 3.

La **FIG. 3** muestra la expresión de GPR119 en el intestino. *Véase* el Ejemplo 10.

La **FIG. 4** muestra la expresión de GPR119 en la línea celular enteroendocrina GLUTag. *Véase* el Ejemplo 11.

La **FIG. 5** muestra la elevación del nivel de AMPc intracelular en células enteroendocrinas GLUTag por el agonista de GPR119. *Véase* el Ejemplo 12.

La **FIG. 6** muestra la estimulación de la secreción de GLP-1 en células enteroendocrinas GLUTag por el agonista de GPR119. *Véase* el Ejemplo 13.

La **FIG. 7** muestra un efecto del agonista de GPR119 AR244061 y el inhibidor de DPP-IV MK-0431 en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en la prueba de tolerancia oral de la glucosa (oGTT) en ratones. *Véase* el Ejemplo 14.

La **FIG. 8** muestra un efecto del agonista de GPR119 AR244061 y el inhibidor de DPP-IV LAF237 en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en la prueba de tolerancia oral de la glucosa (oGTT) en ratones. *Véase* el Ejemplo 14.

La **FIG. 9** muestra un efecto del agonista de GPR119 AR244061 y el inhibidor de DPP-IV FE107542 en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en la prueba de tolerancia oral de la glucosa (oGTT) en ratones. *Véase* el Ejemplo 14.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Esta invención está relacionada con la combinación de ciertos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma. Esta invención está relacionada además con la combinación de ciertos compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre. El Solicitante ha descubierto que una cantidad de un agonista de GPR119 en combinación con una cantidad de un inhibidor de DPP-IV puede proporcionar un efecto sinérgico inesperado en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo por encima del proporcionado por la cantidad de agonista de GPR119 solo o la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo. El Solicitante ha descubierto adicionalmente que una cantidad de un agonista de GPR119 en combinación con una cantidad de un inhibidor de DPP-IV puede proporcionar un efecto sinérgico inesperado en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo por encima del proporcionado por la cantidad de agonista de GPR119 solo o la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo. El Solicitante ha descubierto además que el GPR119 es un receptor de secretagogo de GLP-1.

Al usar una combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, es posible tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma con una dosis de un inhibidor de DPP-IV substancialmente más baja que la contemplada actualmente para ser usada en la terapia de la diabetes y las condiciones relacionadas con la misma, reduciendo así la probabilidad de efectos secundarios no deseados asociados a la inhibición de la actividad de DPP-IV. Al usar una combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, es posible tratar o prevenir una condición mejorada mediante el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre con una dosis de inhibidor de DPP-IV sustancialmente más baja que la contemplada actualmente para ser usada en la terapia de dicha condición, reduciendo así la probabilidad de efectos secundarios no deseados asociados a la inhibición de la actividad de DPP-IV. Además, al usar una combinación de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, es posible tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma con una dosis de agonista de GPR119 substancialmente más baja que la contemplada actualmente para ser usada en la terapia de la diabetes y las condiciones relacionadas con la misma, reduciendo así la probabilidad de efectos secundarios no deseados si fuera encontrado alguno asociado a la activación del receptor GPR119. La presente invención proporciona un enfoque nuevo, inesperado y ventajoso para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo. La presente

invención proporciona un enfoque nuevo, inesperado y ventajoso para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

El término "ligando", como es usado aquí, significará una molécula que se enlaza específicamente a un GPCR. Un ligando puede ser, por ejemplo, un polipéptido, un lípido, una molécula pequeña, un anticuerpo. Un ligando endógeno es un ligando que es un ligando natural, endógeno para un GPCR nativo. Un ligando puede ser un GPCR "antagonista", "agonista", "agonista parcial", o "agonista inverso", o similar.

El término "agonista", como es usado aquí, significará un agente (*por ejemplo*, ligando, compuesto candidato) que debido al enlace a un GPCR activa el GPCR de manera tal que provoca una respuesta intracelular mediada por el GPCR.

El término "agonista parcial", como es usado aquí, significará un agente (*por ejemplo*, ligando, compuesto candidato) que debido al enlace a un GPCR activa el GPCR de manera tal que provoca una respuesta intracelular mediada por el GPCR, aunque en menor medida o grado que la de un agonista completo.

El término "antagonista" significará un agente (*por ejemplo*, ligando, compuesto candidato) que se enlaza y, preferentemente se enlaza competitivamente, a un GPCR en aproximadamente el mismo sitio que un agonista o agonista parcial pero que no activa una respuesta intracelular iniciada por la forma activa del GPCR, y de ese modo puede inhibir la respuesta intracelular del agonista o agonista parcial. Por lo general un antagonista no disminuye la respuesta intracelular básica en ausencia de un agonista o agonista parcial.

El término "antagonista inverso" significará un agente (*por ejemplo*, ligando, compuesto candidato) que se enlaza a un GPCR y que inhibe la respuesta intracelular básica iniciada por la forma activa del receptor por debajo de la actividad del nivel básico normal que es observada en ausencia de un agonista o agonista parcial.

El término "agonista de GPR119," como es usado aquí, se refiere a un compuesto que se enlaza al receptor GPR119 y actúa como agonista.

El término "agonista de GPR119 selectivo," como es usado aquí, se refiere a un agonista de GPR119 teniendo selectividad para el receptor GPR119 por encima de uno o más receptores estrechamente relacionados, tales como el receptor factor-1 liberador de corticotrofina (CRF-1).

El término "inhibidor de DPP-IV," como es usado aquí, se refiere a un compuesto que se enlaza al DPP-IV e inhibe la actividad de la dipeptidil peptidasa DPP-IV.

El término "inhibidor selectivo de DPP-IV," como es usado aquí, se refiere a un inhibidor de DPP-IV teniendo selectividad para el DPP-IV por encima de peptidasas estrechamente relacionadas, tales como una o más de enzima de segmentación de post-prolina (PPCE), dipeptidil peptidasa II (DPP-II), dipeptidil peptidasa 8 (DPP-8), y dipeptidil peptidasa 9 (DPP-9).

El término "nivel de glucosa en sangre" o "nivel de GLP-1 en sangre" significará la concentración de glucosa en sangre o concentración de GLP-1 en sangre, respectivamente. En ciertas

149

realizaciones, el nivel de GLP-1 en sangre es un nivel en sangre de GLP-1 biológicamente activo, donde GLP-1 teniendo actividad agonista sobre el GLP-1R es biológicamente activo. En ciertas realizaciones, un nivel de glucosa en sangre o nivel de GLP-1 en sangre es un nivel de glucosa en plasma o un nivel de GLP-1 en plasma.

El término "nivel elevado de glucosa en sangre" significará un nivel elevado de glucosa en sangre tal como el encontrado en un individuo demostrando hiperglucemia postprandial y basal clínicamente inapropiada o tal como el encontrado en un individuo en la prueba de tolerancia oral de la glucosa (oGTT).

El término "individuo," como es usado aquí, se referirá a un mamífero, incluyendo pero no limitado a un ratón, una rata, un cerdo, un perro, un gato, un primate no humano y un humano, más preferentemente a un ratón o rata, más preferentemente a un humano.

El término "que necesita prevención o tratamiento" como es usado aquí se refiere a una opinión emitida por un cuidador (por ejemplo, médico, enfermera, profesionales de enfermería en el caso de humanos; veterinario en el caso de mamíferos no humanos) de que un individuo requiere o se beneficiará del tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosis terapéuticamente efectiva" está concebido para significar esa cantidad de medicamento que provocará la respuesta biológica o médica deseada. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es esa cantidad de medicamento que creará una inhibición AUC por encima de 30% en el ensayo de oGTT en el ratón.

El término "cantidad terapéuticamente inefectiva" o "dosis terapéuticamente inefectiva" está concebido para significar una cantidad de medicamento menor que la cantidad terapéuticamente efectiva del medicamento. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente inefectiva es una cantidad de medicamento que creará una inhibición AUC menor que o igual al 30% en el ensayo de oGTT en el ratón.

El término "cantidad que es efectiva para prevenir" se refiere a esa cantidad de medicamento que evitará o reducirá el riesgo de que ocurra el evento biológico o médico que se intenta sea prevenido. En muchos casos, la cantidad que es efectiva para prevenir es la misma que la cantidad terapéuticamente efectiva.

El término "composición" significará un material que comprende al menos un componente.

El término "ingrediente activo" significará cualquier componente que proporcione actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de la enfermedad.

El término "composición farmacéutica" significará una composición que comprende al menos un ingrediente activo, donde la composición es factible para investigación y tratamiento en un mamífero.

El término "forma de dosificación" significará la forma física en la cual un medicamento es producido y suministrado, por ejemplo una tableta, cápsula, o inyectable.

Como es usado aquí, el término "diabetes" comprende la diabetes mellitus dependiente de la insulina (también conocida como diabetes Tipo 1) y la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (también conocida como diabetes Tipo 2).

El término "condición relacionada con la diabetes" está concebido para incluir pero no está limitado a la hiperglucemia, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula-beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad de la arteria coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, ateroesclerosis, derrame cerebral, hipertensión, y obesidad, donde es entendido que las condiciones relacionadas con la diabetes pueden ser incluidas en las realizaciones individualmente o en cualquier combinación.

El término "condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre" está concebido para incluir pero no está limitado a diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un desorden neurodegenerativo, donde es entendido que las condiciones mejoradas aumentando un nivel de GLP-1 en sangre pueden ser incluidas en las realizaciones individualmente o en cualquier combinación.

El término "ateroesclerosis" como es usado aquí se refiere a una forma de enfermedad vascular caracterizada por la deposición de placas ateromatosas conteniendo colesterol y lípidos en la capa más interna de las paredes de arterias grandes y medianas.

El término "síndrome metabólico" como es definido aquí, y de acuerdo con el Adult Treatment Panel III (ATP *III*; National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), Resumen Ejecutivo; Bethesda, Md., National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH pub. No 01-3670), ocurre cuando una persona cumple tres o más de cinco criterios relacionados con la obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol bajo en HDL, hipertensión arterial, y glucosa en ayuno alta.

El término "desorden neurodegenerativo" está concebido para incluir pero no estar limitado a daño cerebral excitotóxico causado por convulsiones epilépticas severas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada al prión, derrame cerebral, enfermedad de la moto-neurona, deterioro del aprendizaje o la memoria, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, y neuropatía periférica.

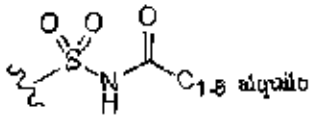
El término "obesidad," como es usado aquí, es definido como índice de masa corporal (BMI) de 30.0 ó mayor, de acuerdo con las clasificaciones de peso de la OMS (Kopelman, Nature (2000) 404:635-643; cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad).

El término "**C_{1-5} acilo**" denota un radical C_{1-5} alquilo unido a un carbonilo donde la definición de alquilo tiene la misma definición descrita aquí; algunos ejemplos incluyen pero no están limitados

a, acetilo, propionilo, n-butanoilo, *iso*-butanoilo, sec-butanoilo, t-butanoilo (es decir, pivaloilo), pentanoílo y similares.

El término "**C_{1-5} aciloxi**" denota un radical acilo unido a un átomo de oxígeno donde el acilo tiene la misma definición descrita aquí; algunos ejemplos incluyen pero no están limitados a acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, sec-butanoiloxi, t-butanoiloxi y similares.

El término "**C_{1-6} acilsulfonamida**" se refiere a un C_{1-6} acilo unido directamente al nitrógeno de la sulfamida, donde las definiciones para C_{1-6} acilo y sulfamida tienen el mismo significado descrito aquí, y un C_{1-6} acilsulfonamida puede ser representado por la siguiente fórmula:



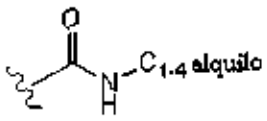
Algunas realizaciones de la presente invención son cuando la acilsulfonamida es una C_{1-5} acilsulfonamida, algunas realizaciones son C_{1-4} acilsulfonamida, algunas realizaciones son C_{1-3} acilsulfonamida, y algunas realizaciones son C_{1-2} acilsulfonamida. Los ejemplos de una acilsulfonamida incluyen, pero no están limitados a, acetilsulfamoilo [-$S(=O)_2NHC(=O)Me$], propionilsulfamoilo [-$S(=O)_2NHC(=O)Et$], isobutirilsulfamoilo, butirilsulfamoilo, 2-metil-butirilsulfamoilo, 3-metil-butirilsulfamoilo, 2,2-dimetil-propionilsulfamoilo, pentanoilsulfamoilo, 2-metil-pentanoilsulfamoilo, 3-metil-pentanoilsulfamoilo, 4-metil-pentanoilsulfamoilo, y similares.

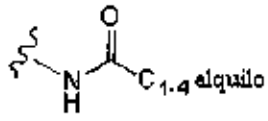
El término "**C_{2-6} alquenilo**" denota un radical que contiene 2 a 6 carbonos donde al menos está presente un enlace doble carbono-carbono, algunas realizaciones son 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones son 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Ambos isómeros *E* y *Z* están abarcados por el término "**alquenilo**". Además, el término "**alquenilo**" incluye di- y tri-alquenilos. En correspondencia, si está presente más de un enlace doble entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o mezclas de *E* y Z. Los ejemplos de un alquenilo incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexanilo, 2,4-hexadienilo y similares.

El término "**C_{1-4} alcoxi**" como es usado aquí denota un radical alquilo, como es definido aquí, unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

El término "**C_{1-8} alquilo**" denota un radical de carbono lineal o ramificado conteniendo 1 a 8 carbonos, algunas realizaciones son 1 a 6 carbonos, algunas realizaciones son 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son 1 ó 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-metilbutilo [es decir, -$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], n-hexilo y similares.

El término "**C_{1-4} alquilcarboxamido**" o "**C_{1-4} alquilcarboxamida**" denota un grupo simple C_{1-4} alquilo unido al nitrógeno de un grupo amida, donde el alquilo tiene la misma definición encontrada aquí. El C_{1-5} alquilcarboxamido puede ser representado por lo siguiente:



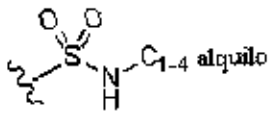


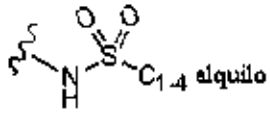
Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-n-propilcarboxamida, N-iso-propilcarboxamida, *N*-n-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-iso-butilcarboxamida, *N*-t-butilcarboxamida y similares.

El término "**C_{1-3} alquileno**" se refiere a un grupo carbono simple bivalente C_{1-3}. En algunas realizaciones C_{1-3} alquileno se refiere a, por ejemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, y similares. En algunas realizaciones, C_{1-3} alquileno se refiere a -CH-, - $CHCH_2-$, $-CHCH_2CH_2-$, y similares donde estos ejemplos se relacionan generalmente con "A".

El término "**C_{1-4} alquilsulfinilo**" denota un radical C_{1-4} alquilo unido a un radical sulfóxido de la fórmula: -S(O)- donde el radical alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, iso-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, iso-butilsulfinilo, t-butilo, y similares.

El término "**C_{1-4} alquilsulfonamida**" se refiere a los grupos



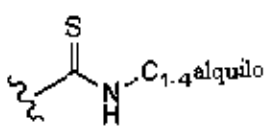


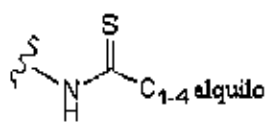
donde el C_{1-4} alquilo tiene la misma definición descrita aquí.

El término "**C_{1-4} alquilsulfonilo**" denota un radical C_{1-4} alquilo unido a un radical sulfona de la fórmula: $-S(O)_2-$ donde el radical alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, t-butilo, y similares.

El término "**C_{1-4} alquiltio**" denota un radical C_{1-4} alquilo unido a un sulfuro de la fórmula: -S- donde el radical alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilsulfanilo (es decir, CH_3S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, t-butilo, y similares.

El término "**C_{1-4} alquiltiocarboxamida**" denota una tioamida de las fórmulas siguientes:





donde el C_{1-4} alquilo tiene la misma definición descrita aquí.

El término "**C_{1-4} alquiltioureilo**" denota el grupo de la fórmula: -NC(S)N- donde uno o ambos de los nitrógenos son substituidos por el mismo o diferentes grupos C_{1-4} alquilo y alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos de un alquiltioureilo incluyen, pero no están limitados a, $CH_3NHC(S)NH$-, $NH_2C(S)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(S)NH$-, $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3$-, y similares.

El término "**C_{1-4} alquilureilo**" denota el grupo de la fórmula: -NC(O)N- donde uno o ambos de los nitrógenos son substituidos por el mismo o diferentes grupos C_{1-4} alquilo y alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos de un alquiltioureilo incluyen, pero no están limitados a, $CH_3NHC(O)NH$-, $NH_2C(O)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$-, y similares.

El término "**C_{2-6} alquinilo**" denota un radical conteniendo 2 a 6 carbonos donde al menos está presente un enlace triple carbono-carbono, algunas realizaciones son 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones son 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Los ejemplos de un alquinilo incluyen, pero no están limitados a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "**alquinilo**" incluye di- y tri-inas.

El término "**amino**" denota el grupo $-NH_2$.

El término "**C_{1-4} alquilamino**" denota un radical alquilo unido a un radical amino donde el radical alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, t-butilamino, y similares. Algunas realizaciones son "**C_{1-2} alquilamino**".

El término "**arilo**" denota un radical de anillo aromático conteniendo 6 a 10 carbonos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "**arilalquilo**" define un C_1-C_4 alquileno, tal como $-CH_2$-, $-CH_2CH_2$- y similares, que es substituido además por un grupo arilo. Los ejemplos de un "arilalquilo" incluyen bencilo, fenetileno y similares.

El término "**arilcarboxamido**" denota a un grupo arilo simple unido al nitrógeno de un grupo amida, donde el arilo tiene la misma definición descrita aquí. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "**arilureilo**" denota al grupo -NC(O)N- donde uno de los nitrógenos es substituido por un arilo.

El término "**bencilo**" denota al grupo $-CH_2C_6H_5$.

El término "**carbo-C_{1-6}-alcoxi**" se refiere a un éster C_{1-6} alquílico de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es como es definido aquí. En algunas realizaciones, el grupo carbo-C_{1-6}-alcoxi está enlazado a un átomo de nitrógeno y juntos forman un grupo carbamato (por ejemplo, N-COO-C_{1-6}-alquilo). En algunas realizaciones, el grupo carbo-C_{1-6}-alcoxi es un éster (por ejemplo, -COO-C_{1-6}-alquilo). Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi,

carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-t-butoxi, carbo-n-pentoxi, carbo-iso-pentoxi, carbo-t-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-n-hexiloxi, y similares.

El término "**carboxamida**" se refiere al grupo $-CONH_2$.

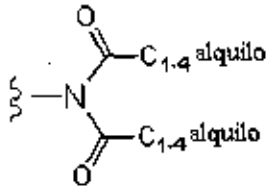
El término "**carboxi**" o "**carboxilo**" denota al grupo $-CO_2H$; también referido como un grupo ácido carboxílico.

El término "**ciano**" denota al grupo -CN.

El término "C_{3-7} **cicloalquenilo**" denota a un radical de anillo no aromático conteniendo 3 a 6 carbonos en el anillo y al menos un enlace doble; algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "C_{3-7} **cicloalquilo**" denota a un radical de anillo no saturado conteniendo 3 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

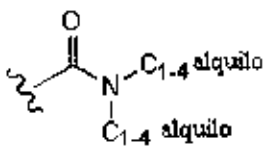
El término "C_{4-8} **diacilamino**" denota un grupo amino enlazado a dos grupos acilo definidos aquí donde los grupos acilo pueden ser iguales o diferentes, tales como:

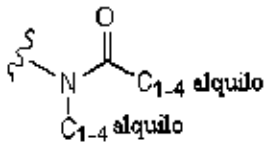


Los ejemplos de grupos de C_{4-8} diacilamino incluyen, pero están limitados a, diacetilamino, dipropionilamino, acetilpropionilamino y similares.

El término "C_{2-6} **dialquilamino**" denota un amino substituido por dos de los radicales alquilo iguales o diferentes donde el radical alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Algunas realizaciones son "C_{2-4} **dialquilamino**".

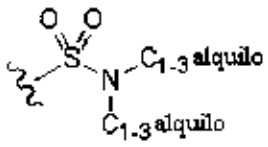
El término "C_{1-4} **alquilcarboxamido**" o "C_{1-4} **alquilcarboxamida**" denota a dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo amino, donde el alquilo tiene la misma definición descrita aquí. El C_{1-4} dialquilcarboxamido puede ser representado por los siguientes grupos:

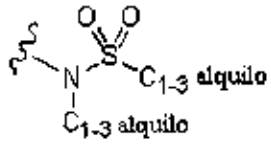




donde C_{1-4} tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos de una dialquilcarboxamida incluyen, pero no están limitados a, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida, y similares.

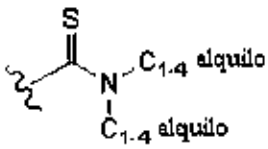
El término "**C_{2-6} dialquilsulfonamida**" se refiere a uno de los siguientes grupos mostrados a continuación:

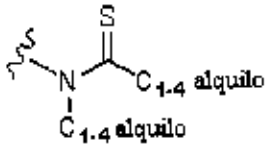




donde C_{1-3} tiene la misma definición descrita aquí, por ejemplo pero limitada a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y similares.

El término "**C_{2-6} dialquiltiocarboxamido**" o "**C_{2-6} dialquiltiocarboxamida**" denota a dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo tioamida, donde el alquilo tiene la misma definición descrita aquí. Un C_{1-4} dialquilcarboxamido puede ser representado por los siguientes grupos:





Los ejemplos de una dialquiltiocarboxamida incluyen, pero no están limitados a, *N,N*-dimetiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

El término "**C_{2-6} dialquilsulfonilamino**" se refiere a un grupo amino enlazado a dos grupos C_{1-3} alquilsulfonilo como es definido aquí.

El término "**etinileno**" se refiere al grupo de enlace triple carbono-carbono como es representado a continuación:



El término "**formilo**" se refiere al grupo –CHO.

El término "**C_{1-4} haloalcoxi**" denota a un haloalquilo, como es definido aquí, que está unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

El término "**C_{1-4} haloalquilo**" denota a un grupo C_{1-4} alquilo, definido aquí, donde el alquilo es substituido por un halógeno hasta ser substituido completamente y un C_{1-4} haloalquilo completamente substituido puede ser representado por la formula C_nL_{2n-1} donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 ó 4; cuando más de un halógeno está presente entonces pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferentemente F. Los ejemplos de grupos C_{1-4}

haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

El término "**C_{1-4} haloalquilcarboxamida**" denota un grupo alquilcarboxamida, definido aquí, donde el alquilo es substituido por un halógeno hasta ser substituido completamente representado por la fórmula C_nL_{2n+1} donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3 ó 4. Cuando más de un halógeno está presente pueden ser iguales o diferentes y seleccionados del grupo consistiendo en F, Cl, Br e I, preferentemente F.

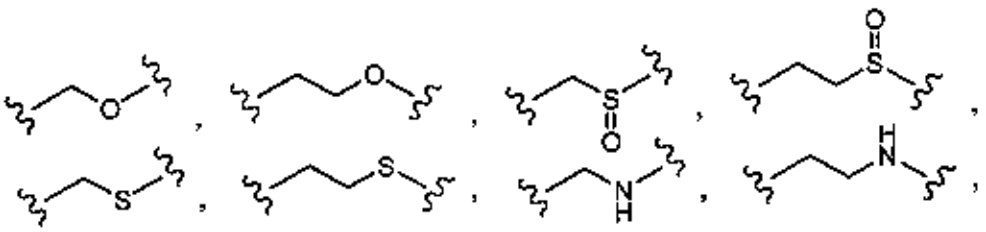
El término "**C_{1-4} haloalquilsulfinilo**" denota a un radical haloalquilo unido a un grupo sulfóxido de la fórmula: -S(O)- donde el radical haloalquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y similares.

El término "**C_{1-4} haloalquilsulfonilo**" denota a un radical haloalquilo unido a un grupo sulfona de la fórmula: $-S(O)_2-$ donde el haloalquilo tiene la misma definición descrita aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y similares.

El término "**C_{1-4} haloalquiltio**" denota a un radical haloalquilo unido directamente a un sulfuro donde el haloalquilo tiene el mismo significado descrito aquí. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, trifluorometiltio (es decir, CF_3S-), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y similares.

El término "**halógeno**" o "**halo**" denota a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "**C_{1-2} heteroalquileno**" se refiere a un C_{1-2} alquileno enlazado a un heteroátomo seleccionado de O, S, S(O), $S(O)_2$ y NH. Algunos ejemplos representados incluyen, pero no están limitados a, los grupos de las siguientes fórmulas:



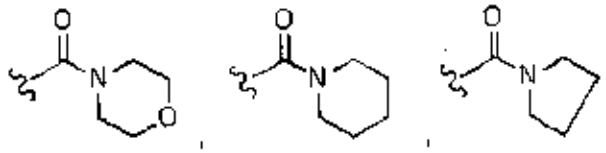
y similares.

El término "**heteroarilo**" denota un sistema de *anillo aromático* que puede ser un solo anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados donde al menos un carbono en el anillo es substituido por un heteroátomo seleccionado de, pero no limitado a, el grupo que consiste en O, S y N donde el N puede ser opcionalmente substituido por H, C_{1-4} acilo o C_{1-4} alquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolina, benzoxasol, benzotiasol, 1*H*-bencimidasol, isoquinolina,

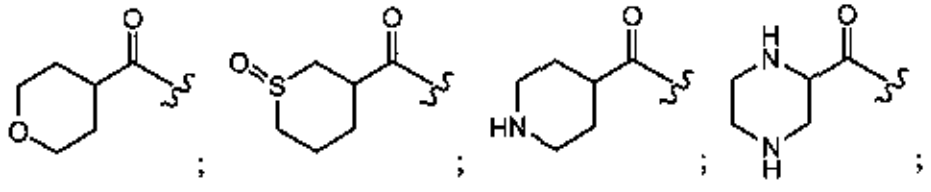
quinazolina, quinoxalina y similares. En algunas realizaciones, el átomo de heteroarilo es O, S, NH, los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, pirrol, indol, y similares.

El término "**heterocíclico**" denota a un anillo no aromático de carbono (es decir, cicloalquilo *o cicloalquenilo como es definido aquí) donde uno*, dos o tres carbonos en el anillo son substituidos por un heteroátomo seleccionado de, pero no limitado a, el grupo que consiste en O, S, N, donde el N puede ser opcionalmente substituido por H, C_{1-4} acilo o C_{1-4} alquilo, y los átomos de carbono en el anillo substituidos opcionalmente por oxo o un tiooxo formando así un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico es un anillo conteniendo 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-miembros. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen pero no están limitados a aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, piperzin-1-ilo, piperzin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo y similares.

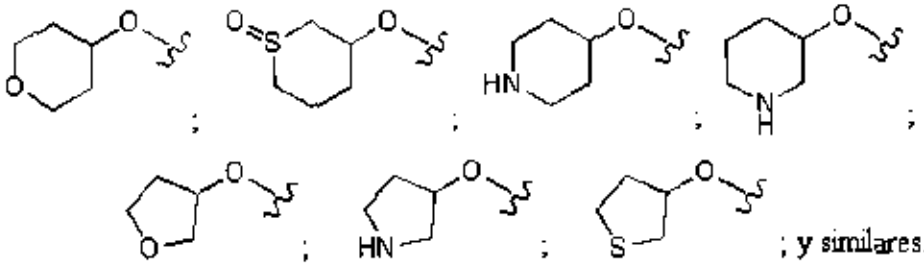
El término "**heterocíclico-carbonilo**" denota un grupo heterocíclico, como es definido aquí, enlazado directamente al carbono de un grupo carbonilo (es decir, C=O). En algunas realizaciones, un nitrógeno en el anillo del grupo heterocíclico es enlazado al grupo carbonilo formando una amida. Los *ejemplos* incluyen, pero no están limitados a,


y similares.

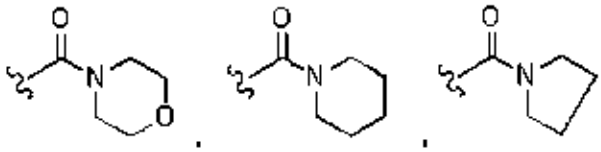
En algunas realizaciones, un carbono en el anillo es enlazado al grupo carbonilo formando un grupo cetona. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a,


; y similares.

El término "**heterocíclico-oxi**" se refiere a un grupo heterocíclico, como es definido aquí, que está enlazado directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen lo siguiente:

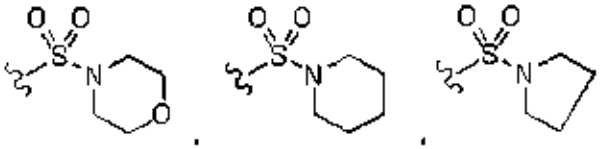

; y similares.

El término "**heterociclicocarboxamido**" denota un grupo heterocíclico, como es definido aquí, con un nitrógeno en el anillo donde el nitrógeno en el anillo es enlazado directamente al carbonilo formando una amida. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a,



y similares.

El término "**heterociclicosulfonilo**" denota a un grupo heterocíclico, como es definido aquí, con un nitrógeno en el anillo donde el nitrógeno en el anillo es enlazado directamente a un grupo SO_2 formando una sulfamida. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a,



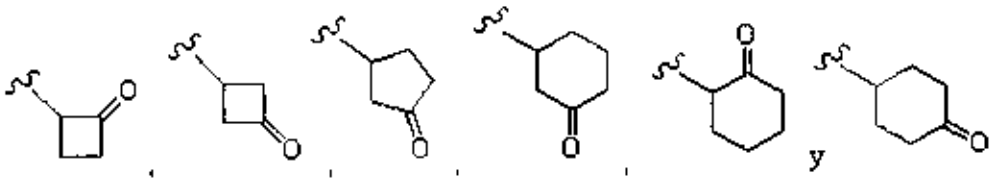
y similares.

El término "**hidroxilo**" se refiere al grupo -OH.

El término "**hidroxilamino**" se refiere al grupo -NHOH.

El término "**nitro**" se refiere al grupo $-NO_2$.

El término "**C_{4-7} oxo-cicloalquilo**" se refiere a un C_{4-7} cicloalquilo, como es definido aquí, donde uno de los carbonos en el anillo es reemplazado por un carbonilo. Los ejemplos de C_{4-7} oxo-cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclobutilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclohexilo, y similares y son representados por las estructuras siguientes respectivamente:

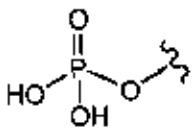


El término "**perfluoroalquilo**" denota al grupo de fórmula $-C_nF_{2n+1}$; dicho de manera diferente, un perfluoroalquilo es un alquilo como es definido aquí donde el alquilo es substituido completamente por átomos de flúor y por tanto es considerado un subconjunto de haloalquilo. Los ejemplos de perfluoroalquilos incluyen CF_3, CF_2CF_3, $CF_2CF_2CF_3$, $CF(CF_3)_2$, $CF_2CF_2CF_2CF_3$, $CF_2CF(CF_3)_2$, $CF(CF_3)CF_2CF_3$ y similares.

El término "**fenoxi**" se refiere al grupo C_6H_5O-.

El término "**fenilo**" se refiere al grupo C_6H_5-.

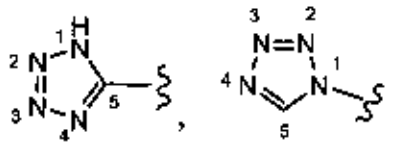
El término "**fosfonooxi**" se refiere a un grupo con la siguiente estructura química:



El término "**sulfamida**" se refiere al grupo $-SO_2NH_2$.

El término "**ácido sulfónico**" se refiere al grupo $-SO_3H$.

El término "**tetrazolil**" se refiere al heteroarilo de cinco miembros de las siguientes fórmulas:



En algunas realizaciones, el grupo tetrazolilo es substituido además en la posición 1 ó 5 respectivamente por un grupo seleccionado del grupo consistiendo en C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo y C_{1-3} alcoxi.

El término "**tiol**" denota al grupo –SH.

El término "**secretagogo de GLP-1**" significará un agente (por ejemplo, un compuesto) que promueve la secreción de GLP-1 a partir de una célula, *por ejemplo* una célula enteroendocrina.

El término "**endógeno**" significará un material que un mamífero produce naturalmente.

El término "fragmento biológicamente activo de un receptor acoplado a la proteína G" significará un fragmento de GPCR que tiene funciones estructurales y bioquímicas de un GPCR que ocurre de manera natural. En ciertas realizaciones, el fragmento biológicamente activo se acopla a una proteína G. En ciertas realizaciones, el fragmento biológicamente activo se enlaza a un ligando conocido de GPCR.

El término "**cebador**" es utilizado aquí para denotar a una secuencia oligonucleótida específica que es complementaria de una secuencia nucleótida diana y es usada para hibridar la secuencia nucleótida diana. Un cebador sirve como punto de iniciación para la polimerización nucleótida catalizada por ADN polimerasa, ARN polimerasa , o transcriptasa inversa.

El término "vector de expresión" significará una secuencia de ADN que es requerida para la transcripción del ADN clonado y la traslación del ARNm transcrito a una célula hospedera apropiada recombinante para el vector de expresión. Un vector de expresión estructurado apropiadamente debe contener un origen de replicación para la replicación autónoma en células hospederas, marcadores seleccionables, un número limitado de sitios de enzima de restricción útiles, un potencial para un número de copia alto, y promotores activos. El ADN clonado a ser transcrito es enlazado operablemente a un promotor constitutivo o condicionalmente activo dentro del vector de expresión.

El término "compuesto candidato" o "compuesto de prueba" significará un compuesto (por ejemplo y sin limitación, un compuesto químico) que es factible de detección.

El término "contactar" o "poner en contacto" significarán unir al menos dos mitades.

Será considerado que los términos "modular" o "modificar" significan un aumento o disminución de la cantidad, calidad, o efecto de una actividad, función o molécula particular. A modo de ilustración y no de limitación, los agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos, y antagonistas del receptor acoplado a una proteína G son moduladores del receptor.

Será considerado que el término "molécula pequeña" significa un compuesto que tiene un peso molecular de menos de alrededor de 10.000 gramos por mol, incluyendo un péptido, mimético del polipéptido, aminoácido, análogo del aminoácido, polinucleótido, análogo del polinucleótido, nucleótido, análogo del nucleótido, compuesto orgánico o compuesto inorgánico (es decir, incluyendo un compuesto heterorgánico o compuesto organometálico), y sales, ésteres y otras formas farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas realizaciones preferidas, las moléculas pequeñas son compuestos orgánicos o inorgánicos teniendo un peso molecular de menos de alrededor de 5,000 gramos por mol. En ciertas realizaciones preferidas, las moléculas pequeñas son compuestos orgánicos o inorgánicos que tienen un peso molecular de menos de alrededor de 1,000 gramos por mol. En ciertas realizaciones preferidas, las moléculas pequeñas son compuestos orgánicos o inorgánicos que tienen un peso molecular de menos de alrededor de 800 gramos por mol. En ciertas realizaciones preferidas, las moléculas pequeñas son compuestos orgánicos o inorgánicos que tienen un peso molecular de menos de alrededor de 600 gramos por mol. En ciertas realizaciones preferidas, las moléculas pequeñas son compuestos orgánicos o inorgánicos que tienen un peso molecular de menos de alrededor de 500 gramos por mol.

El término "polinucleótido" se referirá a una secuencia de ARN, ADN, o híbrido ARN/ADN de más de un nucleótido en cada cadena simple o forma doble. Los polinucleótidos de la invención pueden ser preparados mediante cualquier método conocido, incluyendo generación sintética, recombinante, ex vivo, o una combinación de los mismos, así como utilizando cualquier método de purificación conocido en la técnica.

El término "polipéptido" se referirá a un polímero de aminoácidos sin tener en cuenta la longitud del polímero. Por lo tanto, los péptidos, oligopéptidos, y proteínas están incluidos en la definición de polipéptido. Este término tampoco especifica o excluye modificaciones de polipéptidos después de la expresión. Por ejemplo, polipéptidos que incluyen la unión covalente de grupos glicosilos, grupos acetilos, grupos fosfatos, grupos lípidos y similares están expresamente comprendidos por el término polipéptido.

El término "anticuerpo" está concebido aquí para abarcar el anticuerpo monoclonal y el anticuerpo policlonal.

El término "segundo mensajero" significará una respuesta intracelular producida como resultado de la activación del receptor. Un segundo mensajero puede incluir, por ejemplo, 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3), diacilglicerol (DAG), AMP cíclico (AMPc), GMP cíclico (GMPc), actividad quinasa MAP, actividad quinasa MAPK/ERK quinasa-1 (MEKK1), y Ca2+. La respuesta del segundo mensajero puede ser medida para una determinación de la activación del receptor.

El término "funcionalidad del receptor" se referirá a la operación normal de un receptor para recibir un estímulo y moderar un efecto en la célula, incluyendo, pero no limitado a la regulación de la transcripción genética, la regulación del influjo o eflujo de iones, la realización de una reacción catalítica, y/o la modulación de la actividad a través de las proteínas G, de manera tal que provoque una respuesta del segundo mensajero.

El término "estimular" o "estimulación," en relación con el término "respuesta" o "funcionalidad del receptor" significará que una respuesta o una funcionalidad del receptor es aumentada en presencia de un compuesto en comparación con en ausencia del compuesto.

El término "inhibir" o "inhibición," en relación con el término "respuesta" o "funcionalidad del receptor" significará que una respuesta o una funcionalidad del receptor es disminuida o prevenida en presencia de un compuesto en comparación con la ausencia del compuesto.

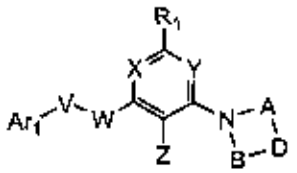
Donde es proporcionado un rango de valores, es entendido que cada valor que interviene, hasta el décimo del límite inferior a menos que el contexto indique claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese rango y cualquier otro valor indicado o que intervinene en ese rango indicado, está comprendido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos rangos más pequeños pueden independientemente ser incluidos en los rangos más pequeños, y también están comprendidos dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el rango indicado. Si el rango indicado incluye uno o ambos límites, los rangos excluyendo uno o ambos de esos límites también están incluidos en la invención.

Agonistas de GPR119

Preferentemente, el GPR119 es GPR119 de mamífero. Más preferentemente, el GPR119 es GPR119 de roedor o primate. Más preferentemente, el GPR119 es GPR119 humano.

La clase de agonistas de GPR119 útiles en las combinaciones terapéuticas novedosas de la presente invención incluye compuestos que exhiben una afinidad aceptablemente elevada al receptor GPR119. El agonista de GPR119 o sal farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier agonista, preferentemente un agonista de GPR119 selectivo.

Los ejemplos de agonistas de GPR119 están descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267 (publicada como WO 04/065380), cuya descripción está incorporada aquí como referencia en su totalidad. En la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267 es descrito como agonista de GPR119 un compuesto de Fórmula (I):



(I) ;

donde:

A y B son independientemente C_{1-3} alquileno opcionalmente substituido por 1 a 4 grupos metilo;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_2R_3 ó N-R_2;

V es seleccionado del grupo consistente en C_{1-3} alquileno, etilnileno y C_{1-2} heteroalquileno donde cada uno son opcionalmente substituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo y halógeno; o

V está ausente;

W es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o

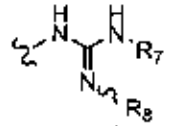
W está ausente:

X es N o CR_5;

Y es N o CR_6;

Z es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-2} alquilamino, C_{2-4} dialquilamino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{4-8} diacilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} dialquilsulfonilamino, formilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilcarboxamida, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, arilo, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, donde C_{1-8} alquilo y C_{1-5} acilo son cada uno opcionalmente substituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-2} alquilamino, C_{2-4} dialquilamino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

Z es un grupo de Fórmula (IA):



(IA)

163

donde:

R_7 es H, C_{1-8} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo; y

R_8 es H, nitro o nitrilo;

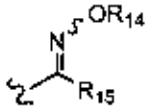
Ar_1 es arilo o heteroarilo donde cada uno es substituido opcionalmente por R_9-R_{13};

R_1 es seleccionado del grupo consistente en H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio e hidroxilo;

R_2 es seleccionado del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; y donde C_{1-8} alquilo, heteroarilo y fenilo son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en el C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{3-6}-cicloalquil-C_{1-3}-alquileno, C_{3-6}-cicloalquil-C_{1-3}-heteroalquileno, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es -Ar_2-Ar_3 donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (**IB**):

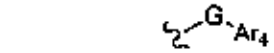


(IB)

donde:

R_{14} es C_{1-8} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo; y R_{15} es F, Cl, Br o CN; o

R_2 es un grupo de Fórmula (IC):



(IC)

donde:

G es C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), $S(O)_2$; donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o C_{1-8} alquilo; y

Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-6}-dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

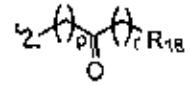
R_3 es H, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno o hidroxilo;

R_4 es H o C_{1-8} alquilo;

R_5 y R_6 son independientemente H, C_{1-8} alquilo o halógeno;

R_9 es seleccionado del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, arilsulfonilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterocíclico, heterociclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, C_{4-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico y donde C_{1-5} acilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6}-alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquiltio , C_{1-4} alquilureilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro y fenilo; o

R_9 es un grupo de Fórmula (ID):



(ID)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R_{18} es H, C_{1-5} acilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo y el fenilo son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-4} alquilamino, amino, C_{1-4} alcoxi, C_{2-6} alquinilo, C_{2-8} dialquilamino, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo e hidroxilo; y

R_{10}-R_{13} son independientemente seleccionados del grupo consistente en el C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} junto con Ar_1 forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido por halógeno.

La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros individuales y diastereómeros, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales es realizada mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) (referidos aquí como **Grupo A1**): [6-(4-Bencenosulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; etil éster de {4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-ácido acético; (2-Fluoro-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; etil éster de 1-[6-(4-Imidazol-1-il-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[5-Nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; {6-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-

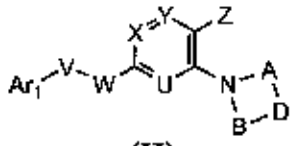
fenil)-amina; {6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-cyclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina; {6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-fenil)-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(3-propil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(pirimidin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; etil éster de 1-[6-(4-Carbamoilmetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-{6-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 4'-[4-(2-Metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; {6-[4-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; etil éster de 4'-(2-Amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 4'-(4-Imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; (4-Metoxi-2-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-fenil-metanona; 4-{4-[6-(4-Ciclopropilmetoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[5-Nitro-6-(4-propoximetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[6-(4-Butoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; 4-{4-[6-(4-Isobutoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; {1-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-(4-fluoro-fenil)-metanona; (2,3-Difluoro-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2,4-Difluoro-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; etil éster de 1-{2-Nitro-3-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(4-Acetil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-2'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-ácido carboxílico; 4-(4-{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-{5-Nitro-6-[4-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-{6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(2,4-Difluoro-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina; 4-(4-{6-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-iloxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-ciclohexil)-pirimidina; 4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-ciclohexil]-pirimidina; 4-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-ciclohexil)-pirimidina; etil éster de 1-{6-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido

carboxílico; etil éster de 1-{6-[4-(1,1-Dioxo-1 λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(4-Dimetilsulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(3-Metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(2-Metoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-{6-[4-(2-Metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(2-Amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(2,5-Dimetoxi-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; (4-{5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-fenil)-fenil-metanona; etil éster de 1-[6-(4-Ciclohexil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[5-Nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[5-Nitro-6-(4-trifluorometanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[5-Nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; [6-(4-Etoximetil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; [5-Nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; {5-Nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (2-Fluoro-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (3-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; etil éster de 1-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(2-Fluoro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(3-Fluoro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-7-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-{6-[4-(Morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido carboxílico; Benzo[1,3]dioxol-5-il-[5-nitro-6-(4-propil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (4-Fluoro-fenil)-{1-[5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; [5-Nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina; (4-Fluoro-fenil)-{1-[6-(2-Fluoro-fenilamino)-5-nitro)-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-fenilsulfanil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-metoxi-fenilsulfanil)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; 2-Metoxi-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-

Metanosulfonil-fenil)-(5-nitro-6-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina; {6-[4-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (6-{4-[5-(4-Fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piperidin-1-il}-5-nitro-pirimidin-4-il)-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(4-piridin-2-ilmetil-piperidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina; etil éster de 1-{6-[4-(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-il)-fenoxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[5-Nitro-6-(4-propionil-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[5-Nitro-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-[4-(3-Oxo-butil)-fenoxi]-5-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(2-Benzoil-5-metoxi-fenoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-4'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[6-(4-Dimetilo sulfamoil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-{6-[4-(4,5-Dicloro-imidazol-1-il)-fenilamino]-5-nitro-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido carboxílico; Benzo[1,3]dioxol-5-il-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Fluoro-fenil)-{1-[6-(2-fluoro-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-metanona; (2,5-Difluoro-fenil)-{5-nitro-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; etil éster de 1-{5-Nitro-6-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-pirimidin-4-il}-piperidina-4-ácido carboxílico; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo; 5-[1,3]Dioxolano-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído; 5-[1,3]Dioxolano-2-il-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-carbaldehído; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-5-ácido carboxílico; [4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-il]-metanol; [4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidia-1-il]-6-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-5-ilmetil]-dimetil-amina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metilsulfanil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfinil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[4-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 1-{1-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexano-1-ona; 1-{1-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-hexano-1-ona; {6-[4-(3-tert-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; {6-[4-(3-tert-Butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; [6-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-

metanosulfonil-fenil)-amina y 5-Nitro-4-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-6-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-pirimidina.

Los ejemplos de agonistas de GPR119 son descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005555 (publicada como WO 04/076413), cuya descripción está incorporada aquí como referencia en su totalidad. En la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005555 es descrito como un agonista de GPR119 un compuesto de Fórmula (II):



(II)

donde:

A y B son independientemente C_{1-3} alquileno opcionalmente substituido por 1 a 4 grupos metilo;

U es N o CR_1;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_2R_3 ó NR_2;

V es seleccionado del grupo consistente en C_{1-3} alquileno, etinileno y C_{1-2} heteroalquileno opcionalmente substituidos por 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo y halógeno; o V está ausente;

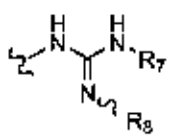
W es $-S(O)_2NR_4-$, $-NR_4-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$; o W está ausente;

X es N o CR_5;

Y es N o CR_6;

Z es seleccionado del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{4-8} diacilamino, C_{1-4} dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} dialquilsulfonilamino, formilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilcarboxamida, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo; o

Z es un grupo de Fórmula (IIA):



(IIA)

donde:

R_7 es H, C_{1-6} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo; y

R_8 es H, nitro o ciano;

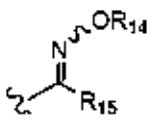
Ar_1 es arilo o heteroarilo opcionalmente substituido por R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} y R_{13};

R_1, R_5 y R_6 son independientemente seleccionados del grupo consistente en H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, hidroxilo y nitro;

R_2 es seleccionado del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; y donde C_{1-8} alquilo, heteroarilo y fenilo son opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{3-6}-cicloalquil-C_{1-3}-heteroalquileno, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C1-4 haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es -Ar_2-Ar_3 donde Ar_2 y Ar_3 son independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (**IIB**):

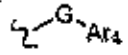


(IIB)

donde:

R_{14} es C_{1-8} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo; y R_{15} es F, Cl, Br o CN; o

R_2 es un grupo de Fórmula (**IIC**):



(IIC)

donde:

G es C=O, $CR_{16}R_{17}$, O, S, S(O), $S(O)_2$; donde R_{16} y R_{17} son independientemente H o C_{1-8} alquilo; y

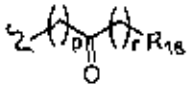
Ar_4 es fenilo o heteroarilo opcionalmente substituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-6}-dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_3 es H, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alcoxi o hidroxilo;

R_4 es H o C_{1-8} alquilo;

R_9 es seleccionado del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, arilsulfonil, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterocíclico, heterociclosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, nitro, C_{4-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfonamida y ácido sulfónico, y donde C_{1-5} acilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, alquilsulfonil, arilsulfonil, heteroarilo, fenoxi y fenilo son opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro y fenilo; o

R_9 es un grupo de Fórmula (**IID**):



(IID)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R_{18} es H, C_{1-5} acilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo y el fenilo son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-4} alquilamino, amino, C_{1-4} alcoxi, C_{2-6} alquinilo, C_{2-8} dialquilamino, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo e hidroxilo; y

R_{10}-R_{13} son independientemente seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes R_{10}-R_{11} forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros con Ar_1 donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido por halógeno.

La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros individuales y diastereómeros, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales es realizada mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005555 incluyen los compuestos siguientes de acuerdo con la Fórmula **(II)** (referidos aquí como **Grupo B1**): etil éster de 6'-[4-(2-Metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; 1-[4-(4-Acetil-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-etanona; etil éster de 6'-[4-(4-Hidroxi-bencenosulfonil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(4-Imidazol-1-il-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(4-Benzoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-[4-(2-Metoxi-etil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(4-Ciclopentil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(4'-Ciano-bifenil-4-iloxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-6'-(4-sulfo-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-6'-(4-pirrol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster

de 6'-(4-Carbamoil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-6'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(2-Amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-6'-[4-(4-oxo-ciclohexil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(4'-Metoxi-bifenil-4-iloxi)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-6'-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-[4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-[4-(2,5-Dioxo-imidazolidina-4-il)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 3'-Nitro-6'-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; éster metílico de 3-[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-3-oxo-ácido propiónico; 4-[4-(3'-Nitro-4-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-butan-2-ona; 4-{4-[3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi]-fenil}-butan-2-ona; y 3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-6'-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (II) (referidos aquí como **Grupo B2**): etil éster de 1-[5-(4-Benzoil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-{5-[4-(2-Metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[5-(2-Amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-{2-Nitro-5-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil}-piperidina-4-ácido carboxílico; 4-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona; éster metílico de 3-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-3-oxo-ácido propiónico; 5-Etanosulfonil-2-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenilamina; {4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona; etil éster de 1-{4-Nitro-3-[4-(3-oxo-butil)-fenoxi]-fenil}-piperidina-4-ácido carboxílico; 4-{4-[2-Nitro-5-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; etil éster de 1-[3-(4-Benzoil-fenoxi)-4-nitro-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico; {4-[2-Nitro-5-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-fenil-metanona; etil éster de 1-{5-[4-(2-Carboxi-etil)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-{5-[4-(2-Carboxi-2-oxo-etil)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-piperidina-4-ácido carboxílico; etil éster de 1-[2-Nitro-5-(4-vinil-fenoxi)-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico; 3-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-ácido propiónico; 3-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-2-oxo-ácido propiónico; 1-[2-Nitro-5-(4-vinil-fenoxi)-fenil]-4-propil-piperidina; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-butan-1-ona; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-pentan-1-ona; 1-{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi}-fenil}-hexano-1-ona; 4-{4-[3-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenoxi]-fenil}-butan-2-ona; 1-{4-[3-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenoxi]-fenil}-etanona; {4-[3-(4-Metoximetil-piperidin-1-il)-4-nitro-fenoxi]-fenil}-fenil-

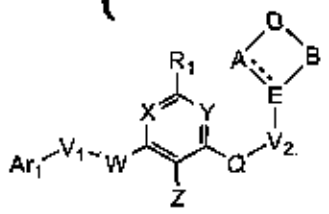
metanona; 2-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-1-{4-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-etanona; 4-(4-{3-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-4-nitro-fenoxi}-fenil)-butan-2-ona; 4-(4-{4-Nitro-3-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenoxi}-fenil)-butan-2-ona; 2-{1-[2-Nitro-5-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-fenil]-piperidin-4-ilsulfanil}-piridina; 2-Metil-5-{4-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-fenil}-2H-pirazol-3-ol; 2-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-5-trifluorometil-piridina; 5-Bromo-2-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenoxi]-piridina; 1-(4-{4-Nitro-3-[4-(piridin-2-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenoxi}-fenil)-etanona; 2-{1-[5-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidin-4-ilsulfanil}-piridina; 1-{5-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-4-propil-piperidina; 1-{5-[3-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-4-propil-piperidina.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo a la Fórmula (**II**) (referidos aquí como **Grupo B3**): 5-Bromo-1-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenil]-1H-piridin-2-ona.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (**II**) (referidos aquí como **Grupo B4**): etil éster de 6'-Bencenosulfonilamino-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(Bencenosulfonil-metil-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(Bencenosulfonil-butil-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(5-Etanosulfonil-2-hidroxi-fenilamino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; etil éster de 6'-(2-Bromo-4-trifluorometil-bencenosulfonilamino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico; {4-[3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-ilamino]-fenil}-fenil-metanona y [3'-Nitro-4-(piridin-2-ilsulfanil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-il]-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-amina.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/005555 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (**II**) (referidos aquí como **Grupo B5**): etil éster de 1-[5-(4-Benzoil-fenilamino)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico y {4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenilamino]-fenil}-fenil-metanona.

Los ejemplos de agonistas de GPR119 son descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 (publicada como WO 05/007647), cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad. En la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 es descrito como un agonista de GPR119 un compuesto de Fórmula (**III**):



(III)

donde:

A y B son cada uno independientemente C_{1-3} alquileno opcionalmente substituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_2R_3 ó N-R_2;

E es N, C o CR_4;

--- es un enlace simple cuando E es N o CR_4, o un enlace doble cuando E es C;

V_1 es seleccionado del grupo consistente en C_{1-3} alquileno, etinileno y C_{1-2} heteroalquileno opcionalmente substituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo y halógeno; o V_1 es un enlace;

V_2 es C_{3-6} cicloalquileno ó C_{1-3} alquileno donde cada uno es opcionalmente substituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo y halógeno; o V_2 es un enlace;

W es NR_5, O, S, S(O) o $S(O)_2$; o W está ausente;

Q es NR_6, O, S, S(O) o $S(O)_2$;

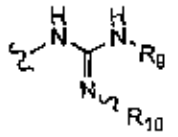
X es N o CR_7;

Y es N o CR_8;

Z es seleccionado del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-2} alquilamino, C_{2-4} dialquilamino, carbamimidoilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{4-8} diacilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{2-6} dialquilsulfonilamino, formilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilcarboxamida, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, arilo, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxicarbamimidoilo, hidroxilamino, nitro y tetrazolilo, donde C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, y heterocíclico son cada uno opcionalmente substituidos por 1, 2, 3 ó 4 grupos seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C1-4 alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-2} alquilamino, C_{2-4} dialquilamino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, formilo, C_{1-4}

haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde dicho C_{1-7} alquilo es opcionalmente substituido por amino; o

Z es un grupo de Fórmula (**IIIA**):



(**IIIA**)

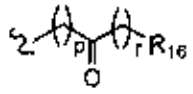
donde:

R_9 es H, C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo; y

R_{10} es H, nitro o nitrilo;

Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido por R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15}; donde R_{11} es seleccionado del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterociclicosulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, C_{3-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfamida, ácido sulfónico, y tiol, y donde C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, arilsulfonilo, carbamimidoilo, C_{2-6} dialquilamino, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y el fenilo son opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo, y fosfonooxi, donde dicho C_{1-7} alquilo y C_{1-4} alquilcarboxamida son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-4} alcoxi e hidroxi; o

R_{11} es un grupo de Fórmula (**IIIB**):



(IIIB)

donde:

"p" y "r" son cada uno independientemente 0, 1, 2 ó 3; y R_{16} es H, C_{1-5} acilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde el heteroarilo o el fenilo son opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-6} alquinilo, C_{2-8} dialquilamino, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo e hidroxilo; y

R_{12}, R_{13}, R_{14}, y R_{15} son independientemente seleccionados el grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, hidroxilo y nitro; o

dos grupos adyacentes seleccionados del grupo consistente en R_{12}, R_{13}, R_{14} y R_{15} junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros fusionado con Ar_1, donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido por halógeno;

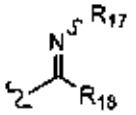
R_1, R_7 y R_8 son cada uno seleccionado independientemente del grupo consistente en H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio e hidroxilo;

R_2 es seleccionado del grupo consistente en C_{1-8} alquilo, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde C_{1-8} alquilo, arilo o heteroarilo son opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{3-6}-cicloalquil-C_{1-3}-heteroalquileno, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4}

haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, amino, C_{1-4} alquilamino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de Fórmula (**IIIC**):

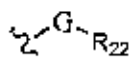


(IIIC)

donde:

R_{17} es H, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, heteroarilo u OR_{19}; y R_{18} es F, Cl, Br, CN o $NR_{20}R_{21}$; donde R_{19} es H, C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, y R_{20} y R_{21} son cada uno independientemente H, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o

R_2 es un grupo de Fórmula (**IIID**):



(IIID)

donde:

G es:

i) $-C(O)-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)NR_{23}-$, $-NR_{23}C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ ó $-S(O)_2-$ cuando D es CR_2R_3, o

ii) $-CR_{23}R_{24}C(O)-$, $-C(O)-$, $-CR_{23}R_{24}C(O)NR_{25}-$, $-C(O)NR_{23}-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(S)NR_{23}-$, $-C(S)O-$, $-CR_{23}R_{24}-$, $-S(O)_2-$, o un enlace cuando D es NR_2,

donde R_{23}, R_{24} y R_{25} son cada uno independientemente H o C_{1-8} alquilo; y R_{22} es H, C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente substituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4}

haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi, y ácido sulfónico, donde dicho C_{1-7} alquilo, heteroarilo, fenilo y fenoxi son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltío, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, y nitro;

R_3 es H, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alcoxi o hidroxilo; y

R_4, R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, C_{1-8} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo, donde dicho C_{1-8} alquilo es opcionalmente substituido por C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, o heteroarilo.

La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros individuales y diastereómeros, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales es realizada mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula **(III)** (referidos aquí como **Grupo C1**): tert-butil éster de 3-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-Ciano-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-Ciano-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; [6-(1-Hexil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; [6-(1-Ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; isopropil éster 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-isopropil-5-metil-ciclohexílico de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; {4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona; (2-Cloro-piridin-3-il)-{4-[6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona; (4-Metanosulfonil-fenil)-[6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[1-(Butano-1-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{5-nitro-6-

[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(1-metil-1H-imidasol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; {6-[1-(2,4-Dimetil-tiasol-5-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; tert-butil éster de 4-[5-Ciano-6-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-Ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-Acetil-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-Amino-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; etil éster de 4-[5-Ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-[5-Ciano-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 4-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-6-[1-(tetrahidro-furano-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-[1-(3,3-Dimetil-2-oxo-butil)-piperidin-4-iloxi]-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo; 4-(1-Formil-piperidin-4-iloxi)-6-(4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo y 4-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-6-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina-5-carbonitrilo.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (**III**) (referidos aquí como **Grupo C2**): tert-butil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; {6-[1-(3,3-Dimetil-butil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina; (4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; etil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; {6-[1-(2-Etoxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-5-nitro-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; tert-butil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert butil éster de 4-{2-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert butil éster de 3-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-ácido carboxílico

y butil éster de 3-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-ácido carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (referidos aquí como **Grupo C3**): tert-butil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico; N-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidina-4,6-diamina; 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona y 1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-2,2-dimetil-propan-1-ona

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (referidos aquí como **Grupo C4**): isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-benzonitrilo; {5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-sulfamoil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Fluoro-etil)-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{2-[4-Fluoro-6-(2-isopropoxi-etil)-piridin-3-ilamino]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Etinil-6-[2-fluoro-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; y isopropil éster de 4-{6-[2,3-Difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) (referidos aquí como **Grupo C5**): butil éster de 4-[5-Acetil-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-[4-(1-Bencil-acetidin-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-etanona; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(2-fluoro-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(2-fluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;

isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(2-fluoro-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(6-propil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilsulfanil)-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etanosulfonil)-2-fluoro-fenilamino]-3-oxi-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciano-6-[2-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciano-6-[2-fluoro-4-(3-metil-butilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciano-6-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(4-dimetilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciano-6-[2-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciano-6-[2-fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-propilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-metanosulfonil-etil)-metil-amino]-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Metil-6-(2-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-

pirimidin-4-il}-amina; *isopropil éster de* 4-[6-(2-Fluoro-4-propoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de *4-{6-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de* 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-*5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido* carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenilamino]-5-*metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de* 4-[6-(6-Cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil *éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil* éster de 4-[5-Carbamimidoil-6-(2-*fluoro-4-metanosulfonil*-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(tetrahidro-furan-2-*ilmetoxi)-fenilamino}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido* carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Metil-6-(4-metil-6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-*piperidina-1-ácido* carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-*Metoxi-etoxi)*-2-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-*1-ácido* carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-*Metoxi-etoxi)*-4-metil-piridin-3-ilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-*Difluoro-4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de* 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxi-etilsulfamoil)-fenilamino]-*5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de* 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-5-*metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de* 4-[6-(4-Carbamoil-2,5-difluoro-*fenilamino)*-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil *éster de* 4-{6-[(2-Fluoro-4-metanosulfonil-*fenil)-(2-metoxi*-etil)-amino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Carbamimidoil-*2,5-difluoro-fenilamino)*-5-metil-pirimidin-4-*iloxi]-piperidina-1-ácido* carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-*fluoro-fenilamino]*-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-*ácido carboxílico;* isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-*(tetrahidro-piran-4-iloxi)*-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-*iloxi}-piperidina-1-ácido* carboxílico; isopropil éster de *4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-*piperidina-1-ácido carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-*fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-*4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-*pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona isopropil éster de 4-{6-[2-*Fluoro*-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-5-metil-*pirimidin*-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-piridin-4-*iloxi]-piperidina*-1-ácido carboxílico; isopropil *éster de* 4-[6-(6-cloro-4-fluoro-piridin-3-ilamino)-5-ciano-pirimidin-4-iloxi]-*piperidina-1-ácido* carboxílico; y isopropil *éster de* 4-[5-Amino-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-*pirimidin*-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico.

Los ejemplos *específicos* de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de *acuerdo* con la Fórmula (III) (referidos

aquí como **Grupo C6**): tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (**III**) (referidos aquí como ***Grupo C7***): *4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(5-isopropoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico;* isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(5-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Ciclopropoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(piridin-2-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metanosulfonilamino-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Metoxi-6'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-propan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona; N-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida; N-(3-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida; N-(3,5-Dicloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-fenil-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-isopropil-fenil)-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(4-metoxi-fenil)-acetamida; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(3-metoxi-propano-1-sulfonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Metil-6-[2-metil-6-(2-piridin-2-il-etoxi)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(tiofeno-2-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-{6-[(2-Isopropoxi-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Amino-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-

piperidina-1-ácido carboxílico; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-morfolin-4-il-etanona; 1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(3-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-3-il-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-fenil-etanona; 1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(4-metil-pentil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-isopropoxi-propan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-isopropoxi-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-propan-1-ona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-il)-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(5-metil-hexil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 3-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propano-1-ácido sulfónico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-(1-pentil-piperidin-4-iloxi)-pirimidina; 4-(1-Butil-piperidin-4-iloxi)-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidina; 4-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-ácido ciclohexanocarboxílico; 1-(4-Dietilamino-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-il}-1-(2-metil-4-fenil-furan-3-il)-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-(1-hexil-piperidin-4-iloxi)-5-metil-pirimidina; 4-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-ácido butírico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-hexan-2-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-6-metil-heptan-2-ona; 5-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-ácido pentanoico; 5-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-pentanonitrilo; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-2-piridin-2-il-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-4-il-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-ilmetil}-ácido acrílico; 1-[1,4]Dioxano-2-il-2-{4-[6-(2-fluoro-4-

metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxin-2-il)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-p-tolil-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metoxi-fenil)-etanona; 1-(2-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 3-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo; 1-(2,4-Dimetil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(5-fenil-tiofen-2-il)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofen-2-il-etanona; etil éster de {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-ácido acético; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-2-ol; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(4-metoxi-ciclohexil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-hexan-1-ona; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isobutoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[4-(2-Ciclopropoxi-etoxi)-2-fluoro-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[4-(2-Etoxi-etoxi)-2-fluoro-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(3-metoxi-propoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[4-(2-tert-Butoxi-etoxi)-2-fluoro-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-sulfo-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-(2,5-Difluoro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-trifluorometoxi-fenoxi)-5-prop-1-inil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Etinil-6-(2-fluoro-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Etinil-6-(6-metoxi-4-metil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Etinil-6-[6-(2-isopropoxi-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenoxi)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-

iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-{4-[5-Etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-piridin-2-il-propan-1-ona; 4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-3-fluoro-benzonitrilo; 5-Etinil-4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 4-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-etinil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina; 4-[1-(3-Etil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidina; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonilamino-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de *cis*-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-ácido carbámico; isopropil éster de *trans*-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-ácido carbámico; N-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-3-metil-butiramida; N-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-isobutiramida; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[4-Fluoro-6-(2-metanosulfonil-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Ciclopropil-6-[2,5-difluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(5-Ciclopropil-6-{2,5-difluoro-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Fluoro-etil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{2-[2,5-Difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de (R)-4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de (S)-4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de (R)-4-(5-Etinil-6-{2-fluoro-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de (S)-4-(2-{2-Fluoro-4-[2-(2-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[4-Fluoro-6-(2-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Etinil-6-[4-fluoro-6-(2-metanosulfonil-etil)-piridin-3-iloxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{2-[2,5-Difluoro-4-(2-isopropoxi-etil)-fenoxi]-3-metil-piridin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-propionilsulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-metil-

pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-sulfamoil-etil)-fenoxi]-5-etinil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,3-Difluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(2-{2-Fluoro-4-[2-(6-metoxi-piridin-2-il)-etil]-fenoxi}-3-metil-piridin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-metoxi-piridin2-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3-Fluoro-1-oxi-piridin-4-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5'-Metoxi-6-metil-[2,2']bipiridinil-5-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{5-Etinil-6-[2-fluoro-4-(4-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(3-metoxi-piridin-2-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2,5-Difluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2,5-Difluoro-4-[2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-etil]-fenoxi}-5-etinil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula **(III)** (referidos aquí como **Grupo C8**): isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-3-il]-metanona; (6-Amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; isopropil éster de 4-[5-Etil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Isopropoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Metil-6-(2-metil-6-pentil-piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-6-[1-(2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidina; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Metoxi-etanosulfonil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; 4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-hidroxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-yodo-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[N-(2-

isopropoxi-etil)-carbamimidoil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Carboxi-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 4-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina; isopropil éster de 4-[6-(5-Metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Hidroxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Ciclopropil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Metanosulfonil-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; 4-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-oxo-ácido butírico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Metoxi-etilsulfanil)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-(2,5-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona; isopropil éster de 4-[6-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-fluoro-fenil)-etanona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-metil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; 2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etanona; 1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 4-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-acetil)-benzonitrilo; 1-(3,4-Difluoro-fenil)-2-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona; isopropil éster de 4-[6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-ácido carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-4-metil-pentan-1-ona; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-hexan-1-ona; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-

piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(metoxi-metil-carbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propan-1-ona; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-(5-Aminometil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(2-Metoxi-etilamino)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[6-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-metil-piridin-3-iloxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Bencilamino-2-metil-piridin-3-iloxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Carbamoil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxi-etilamino)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{6-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-piridin-3-iloxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-hidroxicarbamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-morfolin-4-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-metanosulfonil-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-hidroxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Carboximetil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Dimetilcarbamoilmetil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-*Fluoro-4-sulfamoil-fenoxi*)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Etinil-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-fosfonooxi-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-Bromo-6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(2-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Carbamoilmetil-2-fluoro-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-{[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbamoil]-metil}-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-3-sulfamoil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido

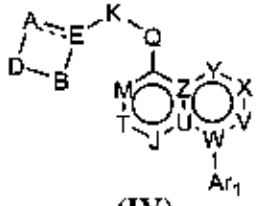
carboxílico; C-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-C-(4-fluoro-fenil)-metilenamina; 3-tert-Butoxi-1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona; 2-Etoxi-1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(tetrahidro-furan-2-il)-metanona; (S)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona; isopropil éster de 4-(6-{2-Fluoro-4-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-5-metil-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-imidazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; (R)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-2-metilamino-butan-1-ona; (S)-1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-hidroxi-butan-1-ona; (R)-N-(1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-acetamida; (S)-N-(1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-acetamida; (R)-N-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida; (S)-N-(2-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-1-metil-2-oxo-etil)-acetamida; éster (S)-tetrahidro-furan-3-ílico de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster (R)-tetrahidro-furan-3-ílico de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-ácido carbámico; *isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(6-*metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; 3-Amino-1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-4-metil-pentan-1-ona; 2-Amino-1-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-3-metil-butan-1-ona; isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(2-isopropoxi-etoxi)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; y isopropil éster de 4-[5-Metil-6-(4-sulfo-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula **(III)** (referidos aquí como **Grupo C9**): tert-butil éster de 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido

carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; y tert-butil éster de 4-({Ciclopropilmetil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022327 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula **(III)** (referidos aquí como **Grupo C10**): isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos de los agonistas de GPR119 son descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 (publicada como WO 05/007658), la descripción de cada uno de los cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad. En la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 es descrito como agonista de GPR119 es un compuesto de Fórmula (IV):



(IV) ;

donde:

A y B son cada uno independientemente C_{1-3} alquileno opcionalmente substituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo y halógeno;

D es O, S, S(O), $S(O)_2$, CR_1R_2 ó N-R_2, donde R_1 es seleccionado del grupo consistente en H, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alcoxi, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o C_{1-8} alquilo;

--- es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un enlace doble cuando E es C;

K es un C_{3-6} cicloalquileno o C_{1-3} alquileno donde cada uno es opcionalmente substituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo y halógeno; o K es un enlace;

Q es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H o C_{1-8} alquilo y el C_{1-8} alquilo es opcionalmente substituido por C_{2-8} dialquilamina;

T es N o CR_5;

M es N o CR_6;

J es N o CR_7;

U es C o N;

V es N, CR_8 ó V es un enlace;

W es N o C;

X es O, S, N, CR_9 ó NR_{11};

Y es O, S, N, CR_{10} ó NR_{12};

Z es C o N;

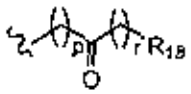
R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 y R_{10} son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carboxamida, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} Dialquilsulfonamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde dicho C_{2-6} alquenilo, C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquinilo y C_{3-6} cicloalquilo son opcionalmente substituidos por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} de haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

R_{11} y R_{12} son cada uno seleccionados independientemente de C_{2-6} alquenilo, C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquinilo o C_{3-6} cicloalquilo cada uno opcionalmente substituido por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{1-4} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar_1 es arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido por R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17}; *donde R_{13} es seleccionado* del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} *alquilsulfonilo*, C_{1-4} *alquiltio*, C_{1-4} *alquiltioureilo*, C_{1-4} alquilureilo, amino, arilsulfonilo, carbamimidoilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, guanidinilo, halógeno, C_{1-4} *haloalcoxi*, C_{1-4} *haloalquilo*, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heterocíclico, heterocíclico-oxi, heterociclicosulfonilo, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, hidroxilo, nitro, C_{4-7} oxo-cicloalquilo, fenoxi, fenilo, sulfamida, ácido sulfónico, y tiol, y donde *dicho C_{1-5} acilo*, C_{1-6} *acilsulfonamida*,

C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, arilsulfonilo, carbamimidoilo, C_{2-6} dialquilamino, heterocíclico, heterocíclico-carbonilo, heteroarilo, fenoxi y fenilo son opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquiloxi, C_{2-6} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, fenilo, y fosfonooxi, y donde dichos C_{1-7} alquilo y C_{1-4} alquilcarboxamida son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-4} alcoxi e hidroxi; o

R_{13} es un grupo de Fórmula (IVA):



(IVA)

donde:

"p" y "r" son independientemente 0, 1, 2 ó 3; y

R_{18} es H, C_{1-5} acilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, heteroarilo o fenilo, y donde dichos heteroarilo o fenilo opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-4} alcoxi, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{2-6} alquinilo, C_{2-8} dialquilamino, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo e hidroxilo;

R_{14}, R_{15}, R_{16}, y R_{17} son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureilo, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, halógeno, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, hidroxilo y nitro; o

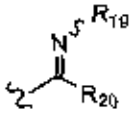
dos R_{14}, R_{15}, R_{16} y R_{17} adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros fusionado con Ar_1 donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido por halógeno; y

R_2 es seleccionado del grupo consistente en C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquinilo, amino, arilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, heteroarilo e hidroxilo; y donde dichos C_{1-8} alquilo, arilo y heteroarilo son cada uno

opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{3-6}-cicloalquil-C_{1-3}-heteroalquileno, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} *dialquilsulfonamida*, C_{1-4} *alquiltioureilo*, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} *haloalquilsulfinilo*, C_{1-4} *haloalquilsulfonilo*, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} *haloalquiltio*, *halógeno*, *heterocíclico*, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; o

R_2 es $-Ar_2-Ar_3$ donde Ar_2 y Ar_3 son cada uno independientemente arilo o heteroarilo cada uno opcionalmente substituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en H, C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, amino, C_{1-4} alquilamino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6}-cicloalquilo, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} *dialquilcarboxamida*, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, halógeno, hidroxilo y nitro; o

R_2 es un grupo de *Fórmula (IVB)*:



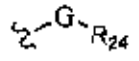
(IVB)

donde:

R_{19} es H, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, *heteroarilo u* O_{21}; y R_{20} *es* F, Cl, Br, CN o $NR_{22}R_{23}$; donde R_{21} *es H*, C_{1-8} *alquilo o* C_{3-7} cicloalquilo, y R_{22} y R_{23} *son independientemente* H, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo o heteroarilo;

o

R_2 es un grupo de Fórmula (IVC):



(IVC)

donde:

G es:

i) -C(O)-, -*C(O)*NR_{25}-, -NR_{25}C(O)-, -NR_{25}-, -NR_{25}C(O)O-, -*OC(O)*NR_{25}-, -$CR_{25}R_{26}NR_{27}$C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -OC(S)-, -$CR_{25}R_{26}$-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$- o un enlace cuando D es CR_2R_3; o

ii) -$CR_{25}R_{26}$C(O)-, -C(O)-, -$CR_{25}R_{26}$C(O)NR_{27}-, -C(O)NR_{25}-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(S)NR_{25}-, -C(S)O-, -$CR_{25}R_{26}$-, -$S(O)_2$-, o un enlace cuando D es NR_2;

donde R_{25}, R_{26} y R_{27} son cada uno independientemente H o C_{1-8} alquilo; y R_{24} es H, C_{1-8} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, o heterocíclico cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, ácido de C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heteroarilo, heterocíclico , hidroxilo , hidroxilamino, nitro, fenilo, fenoxi, y sulfónico, donde dichos C_{1-4} alcoxi, C_{1-7} alquilo, C_{1-4} alquilamino, heteroarilo, fenilo y fenoxi son cada uno opcionalmente substituidos por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{1-4} alcoxi, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquiltiocarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfinilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo-C_{1-6}-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-8} dialquilamino, C_{2-6} dialquilcarboxamida, C_{2-6} dialquiltiocarboxamida, C_{2-6} dialquilsulfonamida, C_{1-4} alquiltioureilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfinilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquiltio, halógeno, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, y fenilo;

siempre que Z y U no sean ambas N.

La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales es lograda mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D1**): tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona; (3-Fluoro-fenil)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (1-tert-Butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-tert-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico; Furan-2-il-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-metanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-3-il-etanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-tiofeno-2-il-etanona; 4-(1-Bencil-acetidina-3-iloxi)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; tert-butil éster de 3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-2-ona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirazin-2-il-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-pirazin-2-il)-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-pirimidina-5-il-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-piridazin-1-il-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-tiofeno-2-il-metanona; (3,4-Dimetil-isoxazol-5-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; 3-tert-Butoxi-1-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-propan-1-ona; tert-butil éster de 3-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-metil-ácido carbámico; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona; tert-butil éster de {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-ácido carbámico; N-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,4-diamina; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-metanona; (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1*H*-pirazo*lo[3,4-*d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(3-metil-isoxazol-5-il)-metanona; *piridin-4-ilamida de* 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-*iloxi]-piperidina-1-ácido* carbotioico; N-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-*1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino*]-ciclohexil}-nicotinamida; 3-tert-Butoxi-*N*-{4-[*1-(4-metanosulfonil-fenil)*-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-*propionamida*; *tert*-butil éster de {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-ácido carbámico; (3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; tert-butil éster de 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-acetidina-*1*-ácido carboxílico; butil éster 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-*iloxi]-piperidina*-1-ácido carboxílico; éster propílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-*fenil*)-*1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin*-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; *tert-butil éster de 4-[1-(3-Fluoro-fenil)*-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-*piperidina-1-ácido carboxílico; tert*-butil éster de 4-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo*[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina*-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de {4-[1-(2,4-*Difluoro-fenil)-1H-pirazolo*[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-ácido carbámico; tert-butil éster de {4-[1-(3-Fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexil}-ácido carbámico; N-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,4-diamina; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-3-il)-metanona; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-*1-il*}-(2-metil-piridin-3-il)-metanona; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazo*lo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino*]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona; {3-[*1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo*[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-*il*}-piridin-3-*il-metanona*; {3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-*ilamino]-piperidin-1-il*}-(1-*metil*-1H-pirrol-3-il)-metanona; tert-butil éster de *{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)*-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-ciclohexil}-ácido carbámico; *N*-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-ciclohexano-1,4-diamina; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometil-piridin-3-il)-metanona; éster ciclohexílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster tetrahidro-pirano-4-ílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclohexílico de 4-[*1-(4-*Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-ácido *carboxílico; éster* tetrahidro-furan-3-ilico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-*fenil)-1H-pirazolo*[3,4-*d]pirimidin*-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster *tetrahidro-furan-3-ilico de* 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-*d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina*-1-*ácido* carboxílico; éster tetrahidro-tiopiran-4-ílico de 4-[1-(4-*Metanosulfonil-fenil)*-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclobutílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; (6-tert-Butil-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-

iloxi]-piperidin-4-il}-metanona; *tert-butil éster de* 4-{[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-ciclohexil)-ácido carbámico; N-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-nicotinamida; N-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-ciclohexilmetil}-6-metil-nicotinamida; *tert-butil éster de* 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 3-{[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; *tert-butil éster de* 4-({*Etil*-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; *tert-butil éster de* 4-{1-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-metanosulfonil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 3-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de esterácido de piridin-3-ilmetilo 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-piridin-3-il-etílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 3-piridin-3-il-propílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-dimetilamino-etílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(2,4-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-({Etil-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; *tert-butil* éster de 4-({Etil-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-Dimetilamino-1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-(4-{[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidin-1-il)-3,3-dimetil-butan-2-ona; éster ciclobutílico de 4-{[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidina-1-ácido carboxílico; y tert-butil éster de 4-[({1-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D2**): tert-butil éster de 4-({[1-(2,5-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona; 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona; 2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-

piperidin-1-il}-1-piridin-2-il-etanona; (2,5-Dimetil-furan-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; tert-butil éster de 4-({(2-Dimetilamino-etil)-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({(2-Dimetilamino-etil)-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(2-Dimetilamino-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(2-{Etil-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amino}-etil)-piperazina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; etil éster de 4-{2-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-etil}-piperazina-1-ácido carboxílico; etil éster de 4-{2-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-propil}-piperazina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-sulfinil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-sulfonil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-metoxi-etílico de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 3,3-dimetil-butílico de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 4-metil-pentílico de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclopropilmetílico de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclobutilmetílico de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-ciclopropil-etílico de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; (5-Bromo-furan-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-morfofin-4-ilmetil-furan-2-il)-metanona; pentil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 1-etil-propílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-etil-butílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclopentilmetílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-pirrolidon-1-il-etílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-morfofin-4-il-etílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; etil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2,2-dimetil-propílico de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-

piperidina-1-ácido carboxílico; (5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; Etil-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina; Etil-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-amina; [1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-amina; *isopropil éster de* 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 5'-Fluoro-4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-6'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; [1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina; [1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amina; (4-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-pirrolidin-3-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-1-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; (5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;-4-il)-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-amina; (5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; *tert-butil éster de* 3-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 3-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pirrolidina-1-ácido carboxílico; (6-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Cloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanona; (2-Cloro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-Hidroxi-3-metoxi-fenil)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-Cloro-3-nitro-fenil)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; 1-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metil-butan-1-ona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-metanona; (2-Hidroxi-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5,6-Dicloro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-

metanona; 5-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-ácido nicotínico; (1H-Imidazol-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; tert-butil éster de 3-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-pirrolidina-1-ácido carboxílico; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-prirrolidon-1-il-piridin-3-il)-metanona; (6-Isobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Etilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-*d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin*-1-il}-metanona; (6-Ciclobutilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Isopropilamino-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-*1-il*}-metanona; *[6-(1-Etil-propilamino)-piridin-3-il]-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona;* {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(1-propil-butilamino)-piridin-3-il]-metanona; 5-Benciloxi-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[*3,4-d]pirimidin-4-iloxi*]-piperi*dina*-1-carbonil}-piran-4-ona; Benzo[c]isoxazol-3-il-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-yodo-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; 1-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-butan-2-ona; 2-(5-Bromo-piridin-3-il)-1-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; (6-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-*piperidin-1-il}-metanona;* (5-Fluoro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Cloro-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (2-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-*(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}*-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(2-metil-prirrolidon-1-ilmetil)-piridin-3-il]-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-2-il)-metanona; 5-{4-[*1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo*[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-nicotinonitrilo; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-piridin-2-il)-metanona; (2-Fluoro-piridin-4-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (2-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Fluoro-piridin-3-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-metoxi-tiofeno-3-il)-metanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-*d]pirimidin*-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-piran-4-ona; (5-Etil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (4-Etoxi-fenil)-

{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-piridin-2-il-tiofeno-2-il)-metanona; (5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Amino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[5-(3-metil-butilamino)-piridin-2-il]-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona; (5-Butil-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (5-Etilamino-piridin-2-il)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoximetil-piridin-2-il)-metanona; (4-Difluorometoxi-fenil)-{4-[1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-metanona; éster metílico de 5-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-carbonil}-piridina-2-ácido carboxílico; etil éster de {4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-ácido acético; {4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(3-trifluorometoxi-fenil)-metanona; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(4-Cloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 2-{4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona; 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(4-Cloro-3-metil-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 5'-Bromo-4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo; 1-(2,4-Dimetoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(4-Difluorometoxi-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; 1-(4-Dietilamino-fenil)-2-{4-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-etanona; (2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-pirimidin-4-il)-dimetil-amina; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(5-metil-4-prirrolidon-

1-il-pirimidin-2-il)-piperidin-1-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2-Metil-4-propilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Isopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2-Metil-4-morfofin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{1-[4-(2-Metoxi-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-(1-{4-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-2-metil-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Bromo-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Propilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Isopropilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(1-{4-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-metil-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(1-{2-Metil-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Ciclopropilamino-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{1-[4-(2-Dimetilamino-etilamino)-2-metil-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Morfofin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-morfofin-4-il-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-isopropilamino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-(1-{4-[(2-Metanosulfonil-etil)-metil-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{1-[4-(2-Metoxi-etilamino)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-(1-{4-[(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(1-{4-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Amino-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-({[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; 4-[1-(5-Etil-pirimidin-2-il)-piperidin-4-ilsulfanil]-1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-

ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; isopropil éster de 4-[1-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; *isopropil éster de 4-[1-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;* isopropil éster de 4-[1-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-N-propionil-*bencenosulfonamida;* *3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo;* 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida; 1-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-*iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;* 4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida; 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-*pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}*-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida; 1-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-bencenosulfonamida; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[*3,4-d]pirimidin-1-il}-fenol;* 1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; 1-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-*1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;* 3-

Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il}-fenol; 1-(2-Fluoro-4-metoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina; *1-(4-Difluorometoxi-2-fluoro-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;* y 1-(2-Fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.

Los ejemplos específicos de agonistas de *GPR119 descritos en la Solicitud Internacional* No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D3**): butil éster de 4-[9-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; *{4-[9-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona;* tert-butil éster de 4-[9-(4-Metanosulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[9-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico y tert-butil éster de 4-[9-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-*1*-ácido carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D4**): isopropil éster de 4-[9-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[9-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[9-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 9-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina; 3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida; isopropil éster de 4-[9-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[9-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-*1*-ácido carboxílico; *isopropil éster de 4-[9-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;* 9-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina; 9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9H-purina; 6-[1-(3-*Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina;* 2,5-Difluoro-4-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida; 9-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina; 3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]*-purin-9-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida; 9-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-6-[4-(3-*isopropil-[1,2,4]oxadiazol*-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina; 9-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-6-[4-(3-

isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9H-purina; 6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-9-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-9H-purina; y 2,5-Difluoro-4-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-purin-9-il}-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D5**): tert-butil éster de 4-[3-(4-Metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D6**): 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-

isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; 7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV) (*referido aquí como* **Grupo D7**): tert-butil éster de 4-[3-(4-Metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos específicos de agonistas de *GPR119 descritos en la* Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes *compuestos de acuerdo* con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo *D8*)**: *tert-butil éster de* 4-({Etil-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[3-(4-*Metanosulfonil-fenil*)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil *éster de* 4-[3-(4-Metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido *carboxílico*;

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen el siguiente compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV) (referido aquí como **Grupo D9**): isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la *Fórmula (IV) (referidos* aquí como **Grupo D10**): isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-metano*sulfonil-fenil)-quinolin*-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de *4-[8-(4-Metilsulfanil-fenil)-quinolin*-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de *4-[8-(4-Metanosulfonil-fenil)*-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; *isopropil éster de* 4-[8-(4-Isopropoxi-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido *carboxílico*; *isopropil éster* de 4-[8-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-*1-ácido carboxílico*; *isopropil* éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-quinolin-*4-iloxi]-piperidina*-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-quinolin-4-*iloxi]-piperidina*-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-*iloxi]*-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 2,5-Difluoro-4-{4-[*1*-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; *4-[1-(3-Isopropil*-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-*quinolina*; *8-(4*-Fluoro-6-

metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-quinolina; 2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-quinolina; 8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; y 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-quinolina.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D11**): isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-[8-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[8-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencenosulfonamida; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 4-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-

d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{4-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencenosulfonamida; 8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencenosulfonamida; 8-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 8-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidina; 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-8-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirido[3,4-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{4-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirido[3,4-d]pirimidin-8-il}-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D12**): 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-

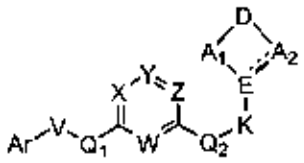
iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-*il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin*-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-*iloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirazolo*[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo*[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-*Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-pirazolo*[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-*piridin-3-il)-2-metil-*pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de *4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)*-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 7-[1-(3-Isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-*4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; *3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)*-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; *3-Fluoro-4-{7-[1-*(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-*pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}*-N-*propionil*-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-*ciclohexiloxi]-2-metil-*pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil*-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-*[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-*ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]*-3-(*6*-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-pirazolo[1,5-

a]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (IV) (referidos aquí como **Grupo D13**): isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1H-*pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]*-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de *4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo*[4,3-d]*pirimidin*-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de *4-[3-(2,5-Difluoro*-4-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo*[4,3-d]pirimidina*; *3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-*1H*-pirazolo*[4,3-d]pirimidin-3-il}*-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-1-metil*-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-*1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina*; *3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-*1H-pirazolo*[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil-1H-*pirazolo*[4,3-d]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-*[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-1-metil*-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/022417 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (*IV*) (*referidos* aquí como **Grupo D14**): isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[3-(2,5-Difluoro-4-sulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-[1-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2,5-Difluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo; 3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida; 3-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 3-(4-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-3-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; y 2,5-Difluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-3-il}-bencenosulfonamida.

Ejemplos de agonistas de GPR119 son descritos en la Solicitud de Patente U.S. No. 60/577,354, cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad. En la Solicitud de Patente U.S. No. 60/577,354 es descrito como agonista de GPR119 un compuesto de Fórmula (V):



(V)

o N-óxido del mismo;

donde:

A_1 y A_2 son cada uno independientemente C_{1-3} alquileno opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, y carboxi;

D es CR_1R_2 ó NR_2, donde R_1 es seleccionado del grupo consistente en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno e hidroxilo;

E es N, C o CR_3, donde R_3 es H o C_{1-6} alquilo;

— es un enlace simple cuando E es N o CR_3, o un enlace doble cuando E es C;

K es ausente, C_{3-6} cicloalquileno, o un grupo C_{1-3} alquileno opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, carboxi, ciano y halógeno;

Q_1 es NR_4, O, S, S(O) o $S(O)_2$, donde R_4 es H, C_{1-6} acilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{3-7}cicloalquil-C_{1-3}alquileno, donde dicho de C_{1-6} alquilo es opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Q_2 es ausente, NR_5, u O, donde R_5 es H, C_{1-6} acilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, o C_{3-7}-el cicloalquil-C_{1-3}-alquileno, donde dicho C_{1-6} alquilo es opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo,

di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

W es N o CH;

X es N o CR_6;

Y es N o CR_7;

Z es N o CR_8;

V es ausente, C_{1-3} heteroalquileno, o C_{1-3} alquileno, donde cada uno es opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes *seleccionados independientemente* del grupo consistente en C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alcoxi, carboxi, ciano, C_{1-3} haloalquilo, y halógeno;

R_6, R_7, y R_8 son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en H, C_{1-6} acilo, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, donde dicho C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo y C_{3-6} cicloalquilo son cada uno opcionalmente substituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, hidroxilo, hidroxilamino y nitro;

Ar es arilo o *heteroarilo opcionalmente substituido por* R_9-R_{13};

R_9 es seleccionado del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, di-C_{1-6}-alquilamino, carbamimidoilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, guanidina, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, heterocíclico, heterociclicosulfonilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, C_{3-6} oxo-cicloalquilo, fenoxi, sulfamida, ácido sulfónico y tiol; y donde cada R_9 disponible es opcionalmente substituido por

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-6} acilsulfonamida, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilsulfonilo, heterocíclico, hidroxilo, hidroxilamino, y nitro;

R_{10}-R_{13} son seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}- alquiltiocarboxamido, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, hidroxilo, hidroxilamino, nitro, y tiol; o dos grupos adyacentes junto con los átomos a los cuales están unidos forman un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros donde el grupo de 5, 6 ó 7 miembros es opcionalmente substituido por halógeno u oxo; y

R_2 es seleccionado del grupo consistente en H, C_{1-6} acilo, C_{1-6} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-5} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, arilo, arilcarbonilo, ariloxi, di-C_{1-6}-alquilamino, carbamimidoilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{3-7}cicloalcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, guanidina, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, heteroarilo, heteroaril-C_{1-3}-alquileno, heteroarilcarbonilo, heteroariloxi, heterociclicocarboxamida, hidroxilo, hidroxilamino y nitro; donde cada R_2 disponible es opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-5} aciloxi, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquiltiocarboxamida, C_{1-6} alquiltioureilo, C_{1-6} alquilureilo, amino, arilo, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, di-C_{1-6}-alquiltiocarboxamido, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} haloalquilsulfonilo, C_{1-6} haloalquiltio, heterocíclico, heteroarilo, hidroxilo, hidroxilamino y nitro, y donde el C_{1-6} alquilo es además opcionalmente substituido por

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en C_{1-6} acilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarboxamida, C_{1-6} alquilsulfonamida, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilureilo, amino, di-C_{1-6}-alquilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carboxamida, carboxi, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, di-C_{1-6}-alquilcarboxamida, di-C_{1-6}-alquilsulfonamida, C_{1-6} haloalcoxi, C_{1-6} haloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalquilsulfinilo, C_{1-6} *haloalquilsulfonilo*, C_{1-6} *haloalquiltio*, *heterocíclico*, *hidroxilo*, *hidroxilamino* y nitro.

La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales es lograda mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud de Patente U.S. No. *60/577,354* incluyen *los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula* (V) (referidos aquí como **Grupo E1**): 4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina; {6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina; tert-butil éster de 4-{[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-bencilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; *tert-butil éster de 4-[({6-[(Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico*; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(2-piridin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(2-piridin-3-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; *tert-butil éster de 4-[(Metil-{6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico*; tert-butil éster de 4-[({6-[(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[({6-[4-(2-Metanosulfonil-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Etilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Isopropilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Etilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(4-metilsulfamoil-fenilamino)-

pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Dimetilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(4-metilsulfamoilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(4-sulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[(Metil-{6-[4-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(6-Metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[(Metil-{6-[4-(2-oxo-oxazolidina-4-ilmetil)-fenilo amino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[({6-[4-(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(4-pirazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(4-trifluorometanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[(Metil-{6-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[(Metil-{6-[2-(piridina-2-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-5-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; N-Etil-3-fluoro-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida; 3-Fluoro-N-isopropil-4-[6-(metil-piperidin-4-ilmetil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-bencenosulfonamida; tert-butil éster de 4-({[6-(3,4-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,6-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,3-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(2,3,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(3-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,4-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[(Metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-

ácido carboxílico; butil éster de 4-[(Metil-{6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[({6-[2-(2-Fluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[({6-[2-(2-Cloro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Cloro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[({6-[2-(4-Fluoro-fenoxi)-propilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Etilsulfamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-isopropilsulfamoil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(5-Carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; 6-{6-[(1-tert-Butoxicarbonil-piperidin-4-ilmetil)-metil-amino]-pirimidin-4-ilamino}-ácido nicotínico; tert-butil éster de 4-({[6-(6-Acetilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(5-Fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Ciano-2-etil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Butiril-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(5-Bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(3-Bromo-5-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Metil-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Bromo-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(3-Carboxi-4-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[6-(4-Etoxicarbonil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[6-(4-Carboxi-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-({[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[6-(4-Ciano-2-

fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclopropilmetílico de 4-({[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; etil éster de {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-ácido acético; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[6-(4-Etilcarbamoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-[({6-[2-Fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-metil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster 3-metil-butílico de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; (5-Butil-piridin-2-il)-[4-({[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidin-1-il]-metanona; N-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-N'-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ilmetil)-N'-metil-pirimidina;-4,6-diamina; butil éster de 4-({[6-(4-Carbamimidoil-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclobutílico de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico; N-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-N'-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-ilmetil]-N'-metil-pirimidina;-4,6-diamina; éster 1-etil-propílico de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Etil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-({Etil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-({[6-(4-Ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Amino-2,5-difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({Etil-[6-(2,4,5-trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; isopropil éster de 4-[(Etil-{6-[4-(N-etilcarbamimidoil)-2,5-difluoro-fenilamino]-pirimidin-4-il}-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-il]-etil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[({6-[5-(2-Amino-etilamino)-4-ciano-2-fluoro-fenilamino]-pirimidin-4-il}-etil-amino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico; éster metílico de 1-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-

pirimidin-4-il]-piperidin-4-il}-ácido acético; etil éster de 3-{4-[6-(2-Fluoro-4-Metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-ácido propiónico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isobutil-fenil)-piperidin-4-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropil-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Ciclopropilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-isobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; {6-[4-(3-Dimetilaminometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-(6-{4-[2-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-4-il)-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(5-isopropoxi-piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[4-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina; 2,5-Difluoro-4-{6-[4-(4-isopropoxi-fenil)-piperazin-1-il]-pirimidin-4-ilamino}-benzonitrilo; tert-butil éster de 4-{[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-({[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-2-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico; y butil éster de 4-({[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico.

Los ejemplos específicos de agonistas de *GPR119 descritos en la Solicitud* de Patente U.S. No. 60/577,354 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (V) (referidos aquí como **Grupo E2**): tert-butil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; (6-Cloro-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; (6-Bromo-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-metil-piridin-2-il)-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(6-fluoro-piridin-2-il)-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-2-il-metanona; (5-Bromo-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; {4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-(5-metil-piridin-3-il)-metanona; (5,6-Dicloro-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; tert-

222

butil éster de 4-[6-(4-Ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2,4,5-Trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(3-Fluoro-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(3-Hidroxi-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Ciano-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(3-Cloro-4-ciano-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Cloro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(3-Fluoro-4-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(3,4-Dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(4-Ciano-5-etilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Etoxi-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(4-Etilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(4-Isopropilsulfanil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; (5-Butil-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona; tert-butil éster de 4-[6-(5-Cloro-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Acetilamino-4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(5-Fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Fluoro-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2-Cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(4-Metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2-Metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Cloro-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Fluoro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2-Cloro-4-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(5-Fluoro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2-Fluoro-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster

de 4-[6-(2-Metil-piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2-Metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[6-(4-Cloro-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-3-metoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Etoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-isopropoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[6-(5'-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina; (2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(Piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(Piridin-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Etilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Dimetilamino-2-fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-isopropilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Metil-6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Isopropilamino-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Metil-6-propoxi-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-yodo-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-yodo-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[Metil-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-il)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Metil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fenil-2H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-p-Tolil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Metoxi-5-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Acetilamino-3-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3-Cloro-4-

fluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Etil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Metil-quinolina-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Metilsulfanil-benzotiazol-6-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Bencenosulfonil-tiofeno-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Piperidin-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3-Trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-[6-(6-Metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Ciano-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Metoxi-2-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,4-Dimetoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[Acetil-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Carbamoil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[4-(3,4-Difluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3-Oxazol-5-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Trifluorometil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Cloro-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[(5-Piridin-2-il-tiofeno-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[5-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(1-Oxo-indano-5-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[5-(1-Metil-pirrolidina-2-il)-piridin-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(6-Metoxi-2-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(5-Bromo-3-metil-piridin-2-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil

220

éster de 4-[6-(2-Cloro-6-metil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Etinil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Bromo-2-trifluorometoxi-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3-yodo-4-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-5-metil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[5-(4-Metoxi-fenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Metil-4-propilamino-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-prirrolidon-1-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[4-(2-Dimetilamino-etoxi)-2,5-difluoro-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,4-Difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,4,5-Trifluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[Acetil-(4-metanosulfonil-fenil)-amino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; (2,5-Difluoro-4-propoxi-fenil)-{6-[1-(5-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(morfolin-4-ilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(6-{2,5-Difluoro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-fenilamino}-pirimidin-4-iloxi)-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-[6-(4-Butilamino-2,5-difluoro-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(3-metil-butilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-2-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster 4-{6-[2-(2,5-Difluoro-fenoxi)-etilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2,5-Difluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(4-Bromo-2-fluoro-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-morfolin-4-il-fenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-{6-[2,5-Difluoro-4-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenilamino]-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido

carboxílico; *tert-butil éster de* 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-3-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[4-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-2-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; y isopropil éster de 4-[2-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[2-(2,5-Difluoro-4-propoxi-fenilamino)-piridin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;

Los ejemplos de los agonistas de GPR119 son descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/050046 (publicada como WO 2005/061489), cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad. En la Solicitud Internacional No. PCT/ GB2004/050046 es descrito como agonista de GPR119 un compuesto de Fórmula (VI):

$$R^1\text{-}A\text{-}V\text{-}B\text{-}R^2$$

(VI)

donde:

V es un anillo heteroarilo de 5 miembros conteniendo hasta cuatro heteroátomos seleccionados de O, N y S, opcionalmente substituido por C_{1-4} alquilo;

A es –CH=CH– ó $(CH_2)_n$;

B es –CH=CH– ó $(CH2)_n$, donde uno de los grupos CH_2 puede ser substituido por O, NR^5, $S(O)_m$, C(O) ó $C(O)NR^{12}$;

n es independientemente 0, 1, 2 ó 3;

m es independientemente 0, 1 ó 2;

R^1 es 3- ó 4-piridilo, 4- ó 5-pirimidinilo ó 2-pirazinilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, OR^6, CN, NO_2, $S(O)_mR^6$, $CON(R^6)_2$, $N(R^6)_2$, $NR^{10}COR^6$, NR^{10} SO_2R^6, $SO_2N(R^6)_2$, un grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros;

R^2 es cicloalquilo de 4 a 7 miembros substituido por R^3, $C(O)OR^3$, $C(O)R^3$ ó $S(O)_2R^3$, o heterociclilo de 4 a 7 miembros, conteniendo uno o dos átomos de nitrógeno que son substituidos o no substituidos por $C(O)OR^4$, $C(O)R^3$, $S(O)_2R^3$, $C(O)NHR^4$, $P(O)(OR^{11})_2$ ó un nitrógeno de 5 ó 6 miembros conteniendo un grupo heteroarilo;

R^3 es C_{3-8} alquilo, C_{3-8} alquenilo ó C_{3-8} alquinilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente *substituido por* 5 átomos de fluoro o cloro, y puede contener un grupo CH_2 que puede ser substituido por O, ó C_{3-7} cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, C_{1-4} alquilC_{3-7} cicloalquilo, C_{1-4} alquilarilo, C_{1-4} alquilheterociclilo o C_{1-4} alquilheteroarilo, cualquiera de los

cuales puede ser opcionalmente substituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, OR^6, CN, CO_2C_{1-4} alquilo, $N(R^6)_2$ y NO_2;

R^4 es C_{2-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo o C_{2-8} alquinilo, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente substituido por hasta 5 átomos de fluoro o cloro, y puede contener un grupo CH_2 que puede ser substituido por O, ó C_{3-7} cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, C_{1-4} alquilC_{3-7} cicloalquilo, C_{1-4} alquilarilo, C_{1-4} alquilheterociclilo o C_{1-4} alquilheteroarilo, cualquiera de los cuales puede ser substituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, OR^6, CN, CO_2C_{1-4} alquilo, $N(R^6)_2$ y NO_2;

R^5 es hidrógeno, $C(O)R^7$, $S(O)_2R^8$, C_{3-7} cicloalquilo o C_{1-4} alquilo opcionalmente substituido por OR^6, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde los grupos cíclicos pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} fluoroalquilo, OR^6, CN, $N(R^6)_2$ y NO_2;

R^6 son independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo, donde los grupos cíclicos pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, OR^9, CN, SO_2CH_3, $N(R^{10})_2$ y NO_2; o un grupo $(N(R^{10})_2$ pueden formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros conteniendo opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O y NR^{10};

R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, OR^6, $N(R^6)_2$, arilo o heteroarilo;

R^8 es C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

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

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

R^{11} es fenilo; y

R^{12} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{3-7} cicloalquilo.

La presente invención también abarca diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales es lograda mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los ejemplos específicos de agonistas de GPR119 descritos en la Solicitud Internacional No. PCT/ GB2004/050046 incluyen los siguientes compuestos de acuerdo con la Fórmula (VI) (referidos aquí como **Grupo F1**): tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 3-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; 4-[5-(4-Pentilciclohexilmetil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-2-Cloro-4-[5-(4-pentilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-4-[5-(4-Pentilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]piridina; tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-ilmetil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido

carboxílico; *trans*-3-[5-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]piridina; 4-[5-(4-*Butilciclohexano*)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; 4-[5-(4- *n*-Propilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-4-[5-(4-Pentilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; tert-butil éster de 4-[2-(3-Piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-etil]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)piperidina-1-ácido carboxílico; 3-[5-(4-Propilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; 3-[5-(4-Butilciclohexano)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; metilamida de *trans*-4-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina-2-ácido carboxílico; amida de *trans*-4-[5-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina-2-ácido carboxílico; *trans*-4-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-3-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Metil-3-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-6-metil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-4-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina-2-carbonitrilo; *trans*-2-Cloro-3-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-6-metil-3-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Metil-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-3-Metil-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2,6-Dicloro-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Cloro-6-metoxi-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-5-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-2-[1,2,4]triazol-1-ilpiridina; 2-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pirazina; 4-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pirimidina; *trans*-5-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina-2-carbonitrilo; *trans*-5-Cloro-2-metilsulfanil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]pirimidina; *trans*-2-Fluoro-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Fluoro-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Imidazol-1-il-5-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-2-Metil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-3-Metil-4-[3-(4-pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]piridina; *trans*-4-{2-[3-(4-Pentilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]vinil}piridina; tert-butil éster de 4-(5-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-(2-Cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de (*E*)-4-[5-(2-Piridin-3-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de (E)-4-[5-(2-Piridin-3-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de (E)-4-[5-(2-Piridin-3-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de (E)-4-[5-(2-Piridin-4-il-vinil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[5-(2-Piridin-4-il-etil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{5-[2-(2-Cianopiridin-4-il)etil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{5-[2-(2-Cianopiridin-4-il)etil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi}piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{5-[2-(2-Cianopiridin-4-il)etil]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil}piperidina-1-ácido carboxílico; 4-(5-Piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridina; butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-

metoxietílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido carboxílico; etil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido carboxílico; 3,3-Dimetil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]butan-1-ona; 2-Ciclopentil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]etanona; 4-{5-[1-(Butano-1-sulfonil)piperidin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}piridina; propilamida de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido carboxílico; *tert*-butilamida de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclopentílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster bencílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; etil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster cicloheptílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster metílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-metoxi-etílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 4-metoxi-fenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2,2,2-tricloroetílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 4-cloro-fenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster fenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-etil-hexílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster propílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster hexílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster (*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilciclohexílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster (*1S, 2R,5S*)-2-isopropil-5-metilciclohexílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2,2-dimetilpropílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster naftaleno-1-ílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-metoxi-fenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 3-trifluorometilfenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster prop-2-inílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster but-2-inílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; pentil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; *p*-éster tolílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2-cloro-fenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster naftaleno-2-ílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 4-metoxicarbonil-fenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster 4-fluoro-fenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; 3-Metil-1-[4-(3-piridin-4-

il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]-butan-1-ona; Fenil-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]metanona; 1-[4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]butan-1-ona; 2,2-Dimetil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-4-il]propan-1-ona; Ciclopentil-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]metanona; [4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]-*p*-tolilmetanona; 3,3-Dimetil-1-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]butan-1-ona; 4-{5-[1-(Butano-1-sulfonil) piperidin-4-iloximetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}piridina; 4-{5-[1-(Propano-1-sulfonil) piperidin-4-iloximetil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il}piridina; *tert*-butilamida de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; *o*-tolilamida de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; éster propílico de *trans*-4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)ácido ciclohexanocarboxílico; butil éster de *trans*-4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)ácido ciclohexanocarboxílico; butil éster de *trans*-4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)ácido ciclohexanocarboxílico; *trans*-4-[5-(4-Propoximetilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *trans*-4-[5-(4-Butoximetilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *cis*-4-[5-(3-Butoximetilciclopentil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *cis*-4-[5-(3-Propoximetilciclopentil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; *cis*-4-[5-(3-Butoximetilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina; 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinilo; 2-[4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]pirazina; 2-[4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il]pirimidina; (4-Pentilciclohexil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; (4-Pentilciclohexilmetil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; tert-butil éster de 4-[(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{[3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{[5-(2-Cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]amino}-piperidina-1-ácido carboxílico; Metil-(4-pentilciclohexil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; Metil-(4-pentilciclohexilmetil)-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amina; *tert*-butil éster de 4-[Metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[Etil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[Propil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[Ciclopropilmetil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[Butil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{[Metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{[Etil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-{[5-(2-Cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil]etilamino}-piperidina-1-ácido carboxílico; éster ciclopentílico de 4-[Metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico; éster 2,2,2-tricloroetílico de 4-{[Metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil}-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoximetil)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-

231

butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)piperazina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetilsulfanil)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetanosulfonil)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(5-Piridin-4-il-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; (4-pentilciclohexil)amida de 3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiasol-5-ácido carboxílico; éster difenílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidin-4-il]ácido fosfónico; tert-butil éster de 4-(4-Piridin-4-il-tiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(2-Piridin-4-il-tiazol-4-ilmetil)piperidina-1-ácido carboxílico; *trans*-4-[5-(4-Pentil-ciclohexil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]piridina; tert-butil éster de 4-(5-Piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(5-Piridin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[2-(5-Piridin-4-il-isoxazol-3-il)etil]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(5-Piridin-4-il-isoxazol-3-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-(5-Piridin-4-il-isoxazol-3-ilmetil)piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[2-(1-Metil-5-piridin-4-il-1H-pirazol-3-il)etil]piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de 4-[2-(2-Metil-5-piridin-4-il-2H-pirazol-3-il)etil]-piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster de (*E*)-4-{5-[2-(2-Cianopiridin-4-il)vinil]-*[1,2,4]oxadiazol-3-il}piperidina-1-ácido carboxílico; tert-butil éster* de 4-{5-[2-(2H-Tetrazol-5-il)piridin-4-il]-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi}-piperidina-1-ácido carboxílico; isopropil éster de 4-[5-(2-Cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-ácido carboxílico; éster fenílico de 4-[5-(2-Cianopiridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-ácido carboxílico.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de *GPR119* es un *compuesto de Fórmula* **(I)**.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un compuesto de Fórmula **(II)**.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un compuesto de Fórmula **(III)**.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un compuesto de Fórmula **(IV)**.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un compuesto de Fórmula **(V)**.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un compuesto de Fórmula **(VI)**.

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un compuesto de Fórmula **(VI)**,

a condición de que el compuesto no sea 4-(5-piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridina, butil éster de 4-(3-piridin-4-il-*[1,2,4]*oxadiazol-5-*il)*piperidina-1-*ácido carboxílico*, 4-[5-(4-butilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina, 3-[5-(4-butilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina, ó 3-[5-(4-propilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina.

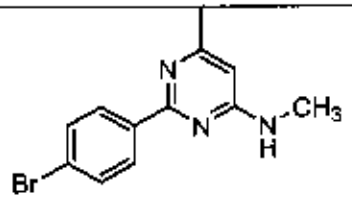
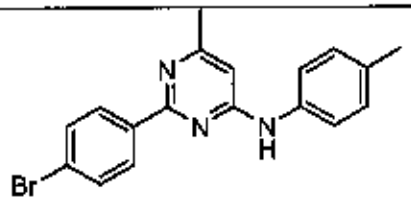
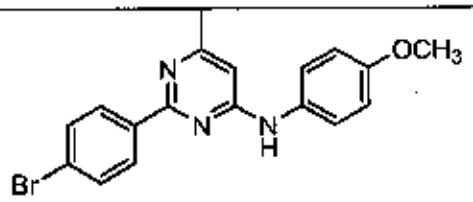
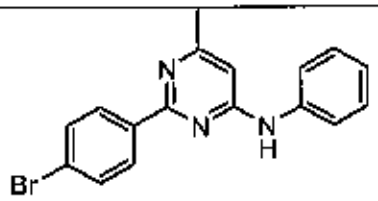
En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es seleccionado del Grupo A1, Grupo B1, Grupo B2, Grupo B3, Grupo B4, Grupo B5, Grupo C1, Grupo C2, Grupo C3, Grupo C4, Grupo C5, Grupo C6, Grupo C7, Grupo C8, Grupo C9, Grupo C10, Grupo D1, Grupo D2, Grupo D3, Grupo D4, Grupo D5, Grupo D6, Grupo D7, Grupo D8, Grupo D9, Grupo D10, Grupo D11, Grupo D12, Grupo D13, Grupo D14, Grupo E1, Grupo E2 ó Grupo F1.

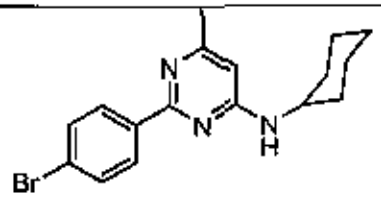
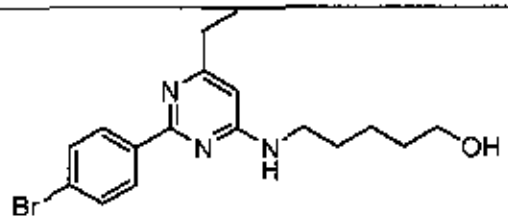
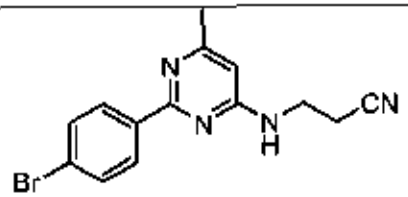
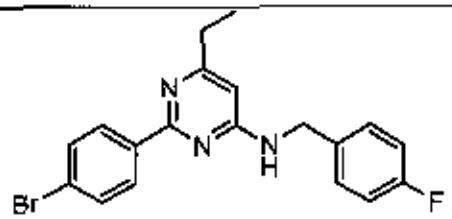
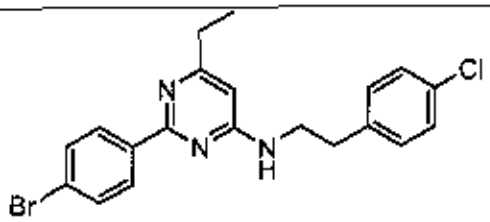
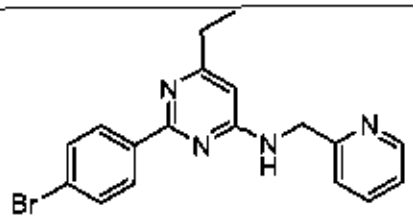
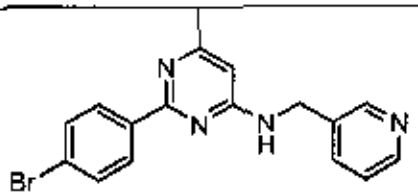
En un aspecto, el agonista de GPR119 es seleccionado de la columna izquierda de la Tabla B.

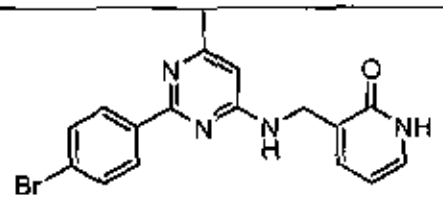
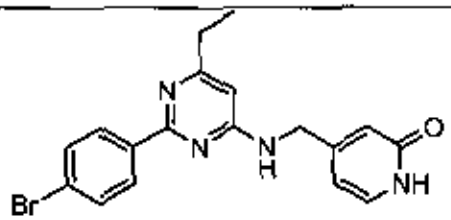
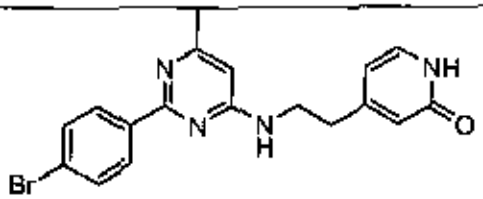
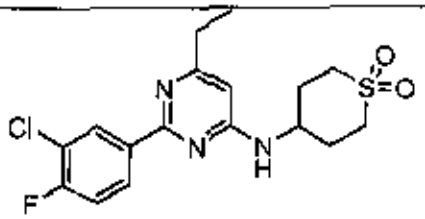
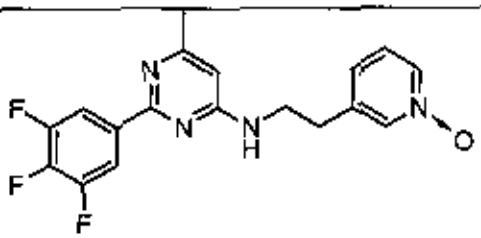
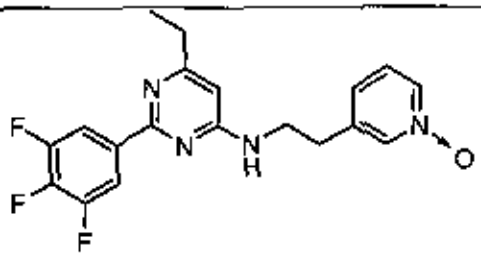
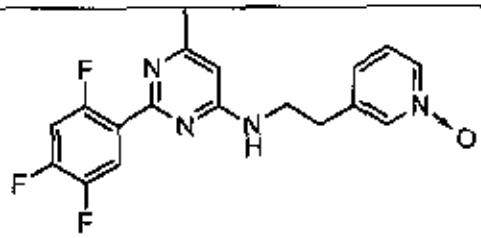
Los ejemplos específicos de los agonistas de GPR119 incluyen el tiobenzoato de 2-(piridin-4-il)etilo y oleoilo de L-α-lisofosfatidilcolina, como es descrito en la EP 1338651, cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad.

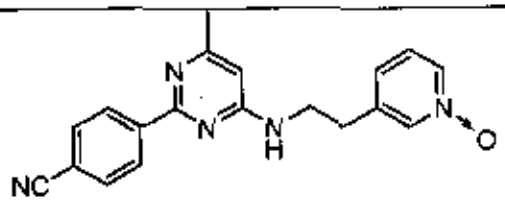
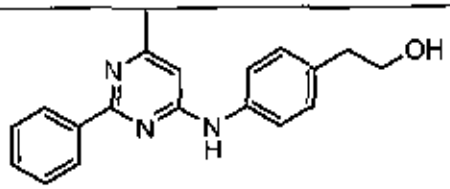
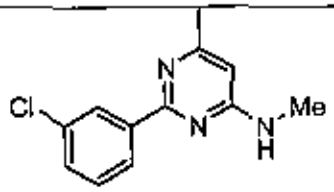
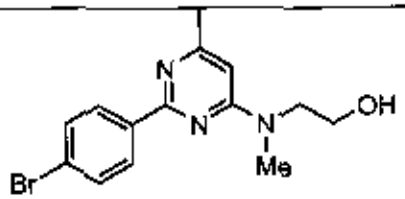
Los ejemplos de agonistas de GPR119 pueden ser encontrados en la Solicitud Internacional WO 03/026661, cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad. Los agonistas de GPR119 descritos en la WO 03/026661 incluyen pero no están limitados a los compuestos de la Tabla C.

TABLA C

No. de Comp.	Estructura Química	Nombre Químico
1C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amina
2C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-p-tolil-amina
3C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-(4-metoxi-fenil)-amina
4C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil-amina

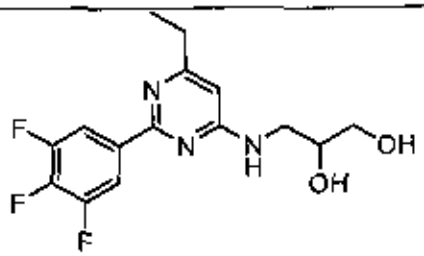
No. de Comp.	Estructura Química	Nombre Químico
5C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-ciclohexil-amina
6C		5-[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-pentan-1-ol
7C		3-[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propionitrilo
8C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-(4-fluoro-bencil)-amina
9C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-amina
10C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina
11C		[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piridin-3-ilmetil-amina

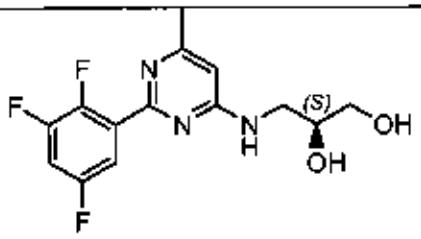
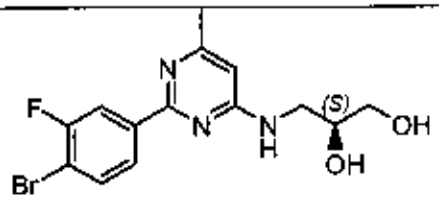
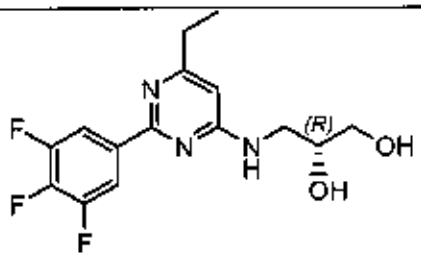
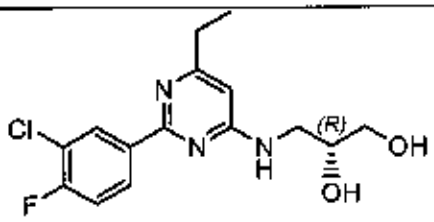
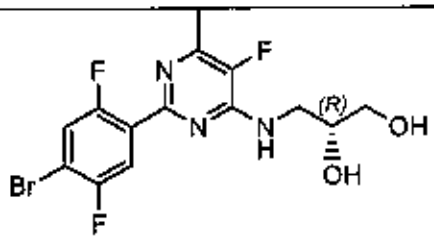
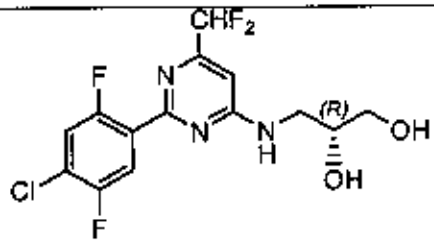
No. de Comp.	Estructura Química	Nombre Químico
12C		3-{[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-1H-piridin-2-ona
13C		4-{[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-1H-piridin-2-ona
14C		4-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
15C		[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-(1,1-dioxo-hexahidro-1l6-tiopiran-4-il)-amina
16C		[6-Metil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina
17C		[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina
18C		[6-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina

No. de Comp.	Estructura Química	Nombre Químico
19C		4-{4-Metil-6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-2-il}-benzonitrilo
20C		2-[4-(6-Metil-2-fenil-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-etanol
21C		[2-(3-Cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amina
22C		2-{[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amino}-etanol; compuesto con metano

Los ejemplos de los agonistas de GPR119 pueden ser encontrados en la Solicitud Internacional JP 2004269468, cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad. Los agonistas de GPR119 descritos en la JP 2004269468 incluyen pero no están limitados a los compuestos de la Tabla D.

TABLA D

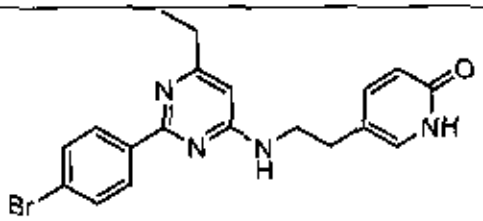
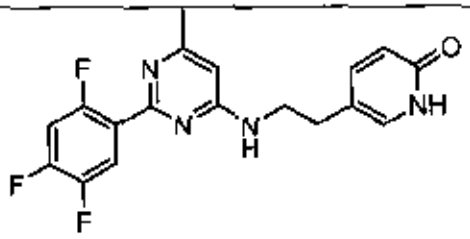
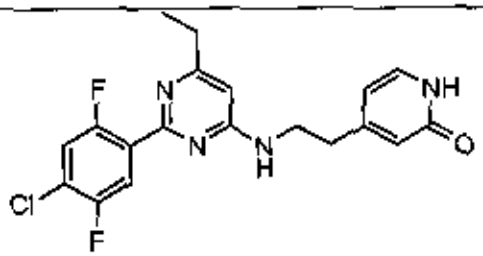
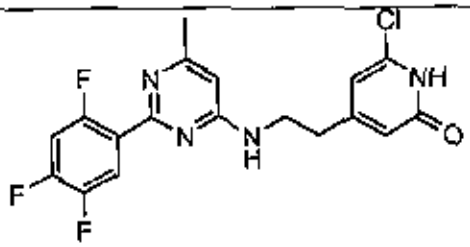
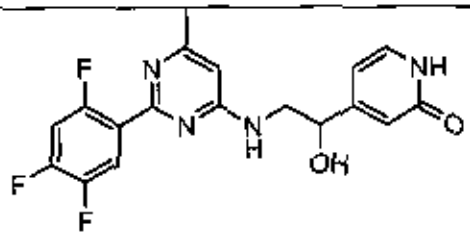
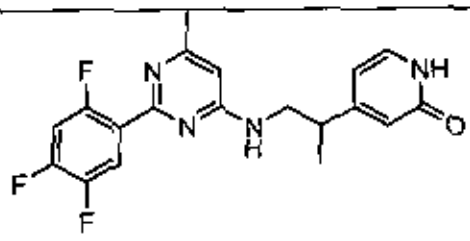
No. de Comp.	*Estructura Química*	Nombre Químico
1D		3-[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol

No. de Comp.	Estructura Química	Nombre Químico
2D		(*S*)-3-[6-Metil-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
3D		(*S*)-3-[2-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
4D		(*R*)-3-[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
5D		(*R*)-3-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
6D		(*R*)-3-[2-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
7D		(*R*)-3-[2-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-6-difluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol

Los ejemplos de los agonistas de GPR119 pueden ser encontrados en la Solicitud Internacional JP 2004269469, cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad. Los agonistas de GPR119 descritos en la JP 2004269469 incluyen pero no están limitados a los compuestos de la Tabla E.

237

TABLA E

No. de Comp.	Estructura Química	Nombre Químico
1E		5-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
2E		5-{2-[6-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
3E		4-{2-[2-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
4E		*6-Cloro-4-{2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona*
5E		4-{1-Hidroxi-2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona
6E		4-{1-Metil-2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona

En un aspecto de la presente invención, el agonista de GPR119 es un compuesto que comprende el Grupo A1, Grupo B1, Grupo B2, Grupo B3, Grupo B4, Grupo B5, Grupo C1, Grupo C2, Grupo C3, Grupo C4, Grupo C5, Grupo C6, Grupo C7, Grupo C8, Grupo C9, Grupo C10, Grupo

238

D1, Grupo D2, Grupo D3, Grupo D4, Grupo D5, Grupo D6, Grupo D7, Grupo D8, Grupo D9, Grupo D10, Grupo D11, Grupo D12, Grupo D13, Grupo D14, Grupo E1, Grupo E2 ó Grupo F1.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto incluido en la columna izquierda de la Tabla B.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la Solicitud Internacional No. PCT/US2004/001267.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/050046.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de Fórmula (I).

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo A1.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la Solicitud Internacional No. *PCT/US2004/005555*.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de Fórmula (II).

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo B1, Grupo B2, Grupo B3, Grupo B4 ó Grupo B5.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto, tomado individualmente, que comprende uno cualquiera del Grupo B1, Grupo B2, Grupo B3, Grupo B4 ó Grupo B5 tomado individualmente.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo B1. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo B2. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo B3. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo B4. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo B5.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la Solicitud Internacional No. PCT/US04/022327.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de Fórmula (III).

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C1, Grupo C2, Grupo C3, Grupo C4, Grupo C5, Grupo C6, Grupo C7, Grupo C8, Grupo C9 ó Grupo C10.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto, tomado individualmente, que comprende uno cualquiera del Grupo C1, Grupo C2, Grupo C3, Grupo C4, Grupo C5, Grupo C6, Grupo C7, Grupo C8, Grupo C9 ó Grupo C10 tomado individualmente.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C1. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C2. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el

Grupo C3. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C4. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C5. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C6. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C7. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C8. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C9. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo C10.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la Solicitud Internacional No. PCT/US04/022417.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de Fórmula (IV).

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D1, Grupo D2, Grupo D3, Grupo D4, Grupo D5, Grupo D6, Grupo D7, Grupo D8, Grupo D9, Grupo D10, Grupo D11, Grupo D12, Grupo D13 ó Grupo D14.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto, tomado individualmente, que comprende cualquiera de Grupo D1, Grupo D2, Grupo D3, Grupo D4, Grupo D5, Grupo D6, Grupo D7, Grupo D8, Grupo D9, Grupo D10, Grupo D11, Grupo D12, Grupo D13 ó Grupo D14 tomado individualmente.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D1. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D2. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D3. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D4. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D5. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D6. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D7. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D8. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D9. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D10. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D11. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D12. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D13. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo D14.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la Solicitud de Patente U.S. No. 60/577,354.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de Fórmula (V).

240

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo E1 ó Grupo E2.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo E1. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo E2.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de Fórmula (VI).

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto que comprende el Grupo F1.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la EP 1338651.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico al tiobenzoato de 2-(piridin-4-il)etil.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico al oleoilo de L-α-lisofosfatidilcolina.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la WO 03/026661.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de la Tabla C.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la JP 2004269468.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de la Tabla D.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la JP 2004269469.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto de la Tabla E.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a un compuesto descrito en la WO 2005/061489.

En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a la 4-(5-piperidin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-3-il)piridina. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico al butil éster de 4-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)piperidina-1-ácido carboxílico. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a la 4-[5-(4-butilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a la 3-[5-(4-butilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina. En un aspecto, el agonista de GPR119 no es idéntico a la 3-[5-(4-propilciclohexil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]piridina.

En un aspecto de la presente invención, cualquiera de uno o más agonistas de GPR119 pueden ser excluidos de cualquier realización de la presente invención.

En un aspecto de la presente invención, cualquiera de uno o más agonistas de GPR119 que comprenda al Grupo A1, Grupo B1, Grupo B2, Grupo B3, Grupo B4, Grupo B5, Grupo C1, Grupo C2, Grupo C3, Grupo C4, Grupo C5, Grupo C6, Grupo C7, Grupo C8, Grupo C9, Grupo C10, Grupo D1, Grupo D2, Grupo D3, Grupo D4, Grupo D5, Grupo D6, Grupo D7, Grupo D8, Grupo D9, Grupo D10, Grupo D11, Grupo D12, Grupo D13, Grupo D14, Grupo E1, Grupo E2 o Grupo F1 pueden ser excluidos de cualquier realización de la presente invención.

Los ejemplos de inhibidores de DPP-IV pueden ser encontrados en las U.S. Pat. Nos. 6.869.947, 6.867.205, 6.861.440, 6.849.622, 6.812.350, 6.803.357, 6.800.650, 6.727.261, 6.716.843, 6.710.040, 6.706.742, 6.645.995, 6.617.340, 6.699.871, 6.573.287, 6.432.969, 6.395.767, 6.380.398, 6.303.661, 6.242.422, 6.166.063, 6.100.234, 6.040.145, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad. *Los ejemplos de inhibidores de* DPP-IV pueden ser encontrados en las Solicitudes de Patente de U.S. Nos. 2005059724, 2005059716, 2005043292, 2005038020, 2005032804, 2005004205, 2004259903, 2004259902, 2004259883, 2004254226, 2004242898, 2004229926, 2004180925, 2004176406, 2004138214, 2004116328, 2004110817, 2004106656, 2004097510, 2004087587, 2004082570, 2004077645, 2004072892, 2004063935, 2004034014, 2003232788, 2003225102, 2003216450, 2003216382, 2003199528, 2003195188, 2003162820, 2003149071, 2003134802, 2003130281, 2003130199, 2003125304, 2003119750, 2003119738, 2003105077, 2003100563, 2003087950, 2003078247, 2002198205, 2002183367, 2002103384, 2002049164, 2002006899, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad.

Los ejemplos de inhibidores de DPP-IV pueden ser encontrados en las Solicitudes Internacionales WO 2005/087235, WO 2005/082348, WO 2005/082849, WO 2005/079795, WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO 2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/049022, WO 2005/047297, WO 2005/044195, WO 2005/042488, WO 2005/040095, WO 2005/037828, WO 2005/037779, WO 2005/034940, WO 2005/033099, WO 2005/032590, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO 2005/025554, WO 2005/023762, WO 2005/020920, WO 05/19168, WO 05/12312, WO 05/12308, WO 05/12249, WO 05/11581, WO 05/09956, WO 05/03135, WO 05/00848, WO 05/00846, WO 04/112701, WO 04/111051, WO 04/111041, WO 04/110436, WO 04/110375, WO 04/108730, WO 04/104216, WO 04/104215, WO 04/103993, WO 04/103276, WO 04/99134, WO 04/96806, WO 04/92128, WO 04/87650, WO 04/87053, WO 04/85661, WO 04/85378, WO 04/76434, WO 04/76433, WO 04/71454, WO 04/69162, WO 04/67509, WO 04/64778, WO 04/58266, WO 04/52362, WO 04/52850, WO 04/50022, WO 04/50658, WO 04/48379, WO 04/46106, WO 04/43940, WO 04/41820, WO 04/41795, WO 04/37169, WO 04/37181, WO 04/33455, WO 04/32836, WO 04/20407, WO 04/18469, WO 04/18468, WO 04/18467, WO 04/14860, WO 04/09544, WO 04/07468, WO 04/07446, WO 04/04661, WO 04/00327, WO 03/106456, WO 03/104229, WO 03/101958, WO 03/101448, WO 03/99279, WO 03/95425, WO 03/84940, WO 03/82817, WO 03/80633, WO 03/74500, WO 03/72556, WO 03/72528, WO 03/68757, WO 03/68748, WO 03/57666, WO 03/57144, WO 03/55881, WO 03/45228, WO 03/40174, WO 03/38123, WO 03/37327, WO 03/35067, WO 03/35057, WO 03/24965, WO 03/24942, WO 03/22871, WO 03/15775, WO 03/04498, WO 03/04496, WO 03/02530, WO 03/02596, WO 03/02595, WO 03/02593, WO 03/02553, WO 03/02531, WO 03/00181, WO 03/00180, WO 03/00250, WO 02/83109, WO 02/83128, WO 02/76450, WO 02/68420, WO 02/62764, WO 02/55088, WO 02/51836, WO 02/38541,

WO 02/34900, WO 02/30891, WO 02/30890, WO 02/14271, WO 02/02560, WO 01/97808, WO 01/96295, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/68603, WO 01/55105, WO 01/52825, WO 01/34594, WO 00/71135, WO 00/69868, WO 00/56297, WO 00/56296, WO 00/34241, WO 00/23421, WO 00/10549, WO 99/67278, WO 99/62914, WO 99/61431, WO 99/56753, WO 99/25719, WO 99/16864, WO 98/50066, WO 98/50046, WO 98/19998, WO 98/18763, WO 97/40832, WO 95/29691, WO 95/15309, WO 93/10127, WO 93/08259, WO 91/16339, EP 1517907, EP 1513808, EP 1492777, EP 1490335, EP 1489088, EP 1480961, EP 1476435, EP 1476429, EP 1469873, EP 1465891, EP 1463727, EP 1461337, EP 1450794, EP 1446116, EP 1442049, EP 1441719, EP 1426366, EP 1412357, EP1406873, EP 1406872, EP 1406622, EP 1404675, EP 1399420, EP 1399471, EP 1399470, EP 1399469, EP 1399433, EP 1399154, EP 1385508, EP 1377288, EP 1355886, EP 1354882, EP 1338592, EP 1333025, EP 1304327, EP 1301187, EP 1296974, EP 1280797, EP 1282600, EP 1261586, EP 1258476, EP 1254113, EP 1248604, EP 1245568, EP 1215207, EP 1228061, EP 1137635, EP 1123272, EP 1104293, EP 1082314, EP 1050540, EP 1043328, EP 0995440, EP 0980249, EP 0975359, EP 0731789, EP 0641347, EP 0610317, EP 0528858, CA 2466870, CA 2433090, CA 2339537, CA 2289125, CA 2289124, CA 2123128, DD 296075, DE 19834591, DE 19828113, DE 19823831, DE 19616486, DE 10333935, DE 10327439, DE 10256264, DE 10251927, DE 10238477, DE 10238470, DE 10238243, DE 10143840, FR 2824825, FR 2822826, JP2005507261, JP 2005505531, JP 2005502624, JP 2005500321, JP 2005500308, JP2005023038, JP 2004536115, JP 2004535445, JP 2004535433, JP 2004534836, JP 2004534815, JP 2004532220, JP 2004530729, JP 2004525929, JP 2004525179, JP 2004522786, JP 2004521149, JP 2004503531, JP 2004315496, JP 2004244412, JP 2004043429, JP 2004035574, JP 2004026820, JP 2004026678, JP 2004002368, JP 2004002367, JP 2003535898, JP 2003535034, JP 2003531204, JP 2003531191, JP 2003531118, JP 2003524591, JP 2003520849, JP 2003327532, JP 2003300977, JP 2003238566, JP 2002531547, JP 2002527504, JP 2002517401, JP 2002516318, JP 2002363157, JP 2002356472, JP 2002356471, JP 2002265439, JP 2001510442, JP 2000511559, JP 2000327689, JP 2000191616, JP 1998182613, JP 1998081666, JP 1997509921, JP 1995501078, JP 1993508624, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es valina-pirrolidida [Deacon y otros, Diabetes (1998) 47:764769; cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad].

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es 3-(L-Isoleucil)tiazolidina (isoleucina-tiazolidida). La isoleucina-tiazolidida puede ser encontrada en la JP 2001510442, WO 97/40832, U.S. 6.303.661, y DE 19616486, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad. La isoleucina-tiazolidida es descrita como un inhibidor oral *activo y selectivo de DPP-IV [Pederson y otros*, Diabetes (1998) 47:1253-1258; cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad].

243

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728). La NVP-DPP728 puede ser encontrada en la WO 98/19998 y JP 2000511559, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad. La NVP-DPP728 es descrita como un inhibidor oral activo y selectivo de DPP-IV [Villhauer y otros, J Med Chem (2002) 45:2362-2365].

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (MK-0431). La MK-0431 puede ser encontrada en la EP 1412357, WO 03/04498, U.S. 6.699.871, y U.S. 2003100563, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad. La MK-0431 es descrita como un inhibidor oral activo y selectivo de DPP-IV [Weber y otros, Diabetes (2004) 53(Supl.2):A151, 633-P (Resumen), cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad].

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237). La LAF237 puede ser encontrada en la U.S. 6.166.063, WO 00/34241, EP 1137635, y JP 2002531547, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad. La LAF237 es descrita como inhibidor oral activo y selectivo de DPP-IV [Villhauer y otros, J Med Chem (2003) 46:2774-2789].

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es [1-[2(S)-Amino-3-metilbutiril]pirrolidin-2(R)-il]ácido borónico (PT-100).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es GSK-823093.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es PSN-9301.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es T-6666.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es SYR-322.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es SYR-619.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es CR-14023.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es CR-14025.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es CR-14240.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es CR-13651.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es NNC-72-2138.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es NN-7201.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es PHX-1149.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es PHX-1004.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es SNT-189379.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es GRC-8087.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es PT-630.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es SK-0403.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es GSK-825964.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es TS-021.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es GRC-8200.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es GRC-8116.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es FE107542.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es seleccionado de la columna derecha de la Tabla B.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es un derivado del dipéptido.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es un mimético del dipéptido.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a la valina-pirrolidida.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a la alanina-pirrolidida.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a la 3-(L-Isoleucil)tiazolidina (isoleucina-tiazolidida).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a la N-valil propil, O-benzoil hidroxilamina.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a la 1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a la 3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (MK-0431).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a la (1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico al (1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico al [1-[2(S)-Amino-3-metilbutiril]pirrolidin-2(R)-il]ácido borónico (PT-100).

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a GSK-823093.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a PSN-9301.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a T-6666.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a SYR-322.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a SYR-619.

245

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a CR-14023.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a CR-14025.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a CR-14240.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a CR-13651.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a NNC-72-2138.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a NN-7201.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a PHX-1149.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a PHX-1004.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a SNT-189379.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a GRC-8087.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a PT-630.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a SK-0403.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a GSK-825964.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a TS-021.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a GRC-8200.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a GRC-8116.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a FE107542.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a un compuesto incluido en la columna derecha de la Tabla B.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a un compuesto descrito en una patente U.S. teniendo un No. de Patente de U.S. seleccionado del grupo consistente en 6,869,947, 6,867,205, 6,861,440, 6,849,622, 6,812,350, 6,803,357, 6,800,650, 6,727,261, 6,716,843, 6,710,040, 6,706,742, 6,645,995, 6,617,340, 6,699,871, 6,573,287, 6,432,969, 6,395,767, 6,380,398, 6,303,661, 6,242,422, 6,166,063, 6,100,234, y 6,040,145.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a un compuesto descrito en una solicitud de patente U.S. teniendo un No. de Solicitud de Patente de U.S. seleccionado del grupo consistente en 2005059724, 2005059716, 2005043292, 2005038020, 2005032804, 2005004205, 2004259903, 2004259902, 2004259883, 2004254226, 2004242898, 2004229926, 2004180925, 2004176406, 2004138214, 2004116328, 2004110817, 2004106656, 2004097510, 2004087587, 2004082570, 2004077645, 2004072892, 2004063935, 2004034014, 2003232788, 2003225102, 2003216450, 2003216382, 2003199528, 2003195188, 2003162820, 2003149071, 2003134802, 2003130281, 2003130199, 2003125304, 2003119750, 2003119738, 2003105077, 2003100563, 2003087950, 2003078247, 2002198205, 2002183367, 2002103384, 2002049164, y 2002006899.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV no es idéntico a un compuesto descrito en una Solicitud Internacional seleccionada del grupo consistente en WO 2005/087235,

WO 2005/082348, WO 2005/082849, WO 2005/079795, WO 2005/075426, WO 2005/072530, WO 2005/063750, WO 2005/058849, WO 2005/049022, WO 2005/047297, WO 2005/044195, WO 2005/042488, WO 2005/040095, WO 2005/037828, WO 2005/037779, WO 2005/034940, WO 2005/033099, WO 2005/032590, WO 2005/030751, WO 2005/030127, WO 2005/026148, WO 2005/025554, WO 2005/023762, WO 2005/020920, WO 05/19168, WO 05/12312, WO 05/12308, WO 05/12249, WO 05/11581, WO 05/09956, WO 05/03135, WO 05/00848, WO 05/00846, WO 04/112701, WO 04/111051, WO 04/111041, WO 04/110436, WO 04/110375, WO 04/108730, WO 04/104216, WO 04/104215, WO 04/103993, WO 04/103276, WO 04/99134, WO 04/96806, WO 04/92128, WO 04/87650, WO 04/87053, WO 04/85661, WO 04/85378, WO 04/76434, WO 04/76433, WO 04/71454, WO 04/69162, WO 04/67509, WO 04/64778, WO 04/58266, WO 04/52362, WO 04/52850, WO 04/50022, WO 04/50658, WO 04/48379, WO 04/46106, WO 04/43940, WO 04/41820, WO 04/41795, WO 04/37169, WO 04/37181, WO 04/33455, WO 04/32836, WO 04/20407, WO 04/18469, WO 04/18468, WO 04/18467, WO 04/14860, WO 04/09544, WO 04/07468, WO 04/07446, WO 04/04661, WO 04/00327, WO 03/106456, WO 03/104229, WO 03/101958, WO 03/101448, WO 03/99279, WO 03/95425, WO 03/84940, WO 03/82817, WO 03/80633, WO 03/74500, WO 03/72556, WO 03/72528, WO 03/68757, WO 03/68748, WO 03/57666, WO 03/57144, WO 03/55881, WO 03/45228, WO 03/40174, WO 03/38123, WO 03/37327, WO 03/35067, WO 03/35057, WO 03/24965, WO 03/24942, WO 03/22871, WO 03/15775, WO 03/04498, WO 03/04496, WO 03/02530, WO 03/02596, WO 03/02595, WO 03/02593, WO 03/02553, WO 03/02531, WO 03/00181, WO 03/00180, WO 03/00250, WO 02/83109, WO 02/83128, WO 02/76450, WO 02/68420, WO 02/62764, WO 02/55088, WO 02/51836, WO 02/38541, WO 02/34900, WO 02/30891, WO 02/30890, WO 02/14271, WO 02/02560, WO 01/97808, WO 01/96295, WO 01/81337, WO 01/81304, WO 01/68603, WO 01/55105, WO 01/52825, WO 01/34594, WO 00/71135, WO 00/69868, WO 00/56297, WO 00/56296, WO 00/34241, WO 00/23421, WO 00/10549, WO 99/67278, WO 99/62914, WO 99/61431, WO 99/56753, WO 99/25719, WO 99/16864, WO 98/50066, WO 98/50046, WO 98/19998, WO 98/18763, WO 97/40832, WO 95/29691, WO 95/15309, WO 93/10127, WO 93/08259, WO 91/16339, EP 1517907, EP 1513808, EP 1492777, EP 1490335, EP 1489088, EP 1480961, EP 1476435, EP 1476429, EP 1469873, EP 1465891, EP 1463727, EP 1461337, EP 1450794, EP 1446116, EP 1442049, EP 1441719, EP 1426366, EP 1412357, EP1406873, EP 1406872, EP 1406622, EP 1404675, EP 1399420, EP 1399471, EP 1399470, EP 1399469, EP 1399433, EP 1399154, EP 1385508, EP 1377288, EP 1355886, EP 1354882, EP 1338592, EP 1333025, EP 1304327, EP 1301187, EP 1296974, EP 1280797, EP 1282600, EP 1261586, EP 1258476, EP 1254113, EP 1248604, EP 1245568, EP 1215207, EP 1228061, EP 1137635, EP 1123272, EP 1104293, EP 1082314, EP 1050540, EP 1043328, EP 0995440, EP 0980249, EP 0975359, EP 0731789, EP 0641347, EP 0610317, EP 0528858, CA 2466870, CA 2433090, CA 2339537, CA 2289125, CA 2289124, CA 2123128, DD 296075,

DE 19834591, DE 19828113, DE 19823831, DE 19616486, DE 10333935, DE 10327439, DE 10256264, DE 10251927, DE 10238477, DE 10238470, DE 10238243, DE 10143840, FR 2824825, FR 2822826, JP2005507261, JP 2005505531, JP 2005502624, JP 2005500321, JP 2005500308, JP2005023038, JP 2004536115, JP 2004535445, JP 2004535433, JP 2004534836, JP 2004534815, JP 2004532220, JP 2004530729, JP 2004525929, JP 2004525179, JP 2004522786, JP 2004521149, JP 2004503531, JP 2004315496, JP 2004244412, JP 2004043429, JP 2004035574, JP 2004026820, JP 2004026678, JP 2004002368, JP 2004002367, JP 2003535898, JP 2003535034, JP 2003531204, JP 2003531191, JP 2003531118, JP 2003524591, JP 2003520849, JP 2003327532, JP 2003300977, JP 2003238566, JP 2002531547, JP 2002527504, JP 2002517401, JP 2002516318, JP 2002363157, JP 2002356472, JP 2002356471, JP 2002265439, JP 2001510442, JP 2000511559, JP 2000327689, JP 2000191616, JP 1998182613, JP 1998081666, JP 1997509921, JP 1995501078, y JP 1993508624.

En un aspecto de la presente invención, cualquiera de uno o más inhibidores de DPP-IV pueden ser excluidos de cualquier realización de la presente invención.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 menor que alrededor de 10 μM, menor que alrededor de 1 μM, menor que alrededor de 100 nM, menor que alrededor de 75 nM, menor que alrededor de 50 nM, menor que alrededor de 25 nM, menor que alrededor de 20 nM, menor que alrededor de 15 nM, menor que alrededor de 10 nM, menor que alrededor de 5 nM, menor que alrededor de 4 nM, menor que alrededor de 3 nM, menor que alrededor de 2 nM, o menor que alrededor de 1 nM. Preferentemente el inhibidor de DPP-IV tiene un IC50 menor que alrededor de 50 nM, menor que alrededor de 25 nM, menor que alrededor de 20 nM, menor que alrededor de 15 nM, menor que alrededor de 10 nM, menor que alrededor de 5 nM, menor que alrededor de 4 nM, menor que alrededor de 3 nM, menor que alrededor de 2 nM, o menor que alrededor de 1 nM.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor selectivo de DPP-IV, donde el inhibidor selectivo de DPP-IV tiene una selectividad para el DPP-IV del plasma humano por encima de uno o más de PPCE, DPP-II, DPP-8 y DPP-9 al menos alrededor diez veces, preferentemente al menos alrededor cien veces, y preferentemente al menos alrededor de 1000 veces.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es oralmente activo.

En un aspecto de la presente invención, el inhibidor de DPP-IV es un inhibidor de DPP-IV humano.

Combinación del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV

A modo de ilustración y no como limitación, una combinación ejemplar del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención es proporcionada seleccionando un agonista de GPR119 de la columna izquierda de la Tabla B y un inhibidor de DPP-IV de la columna derecha de la Tabla B. Se contempla explícitamente que cada combinación

individual del agonista de GRP119 y del inhibidor de DPP-IV proporcionada seleccionando un agonista de GPR119 de la columna izquierda de la Tabla B y un inhibidor de DPP-IV de la columna derecha de la Tabla B es una realización separada dentro del alcance de la presente invención.

TABLA B

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
[6-(4-Bencenosulfonil-piperidin-1-il)-5-nitro-pirimidin-4-il]-(4-metanosulfonil-fenil)-amina	valina-pirrolidida
etil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-ácido acético	3-(L-Isoleucil)tiazolidina (isoleucina-tiazolidida)
(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[6-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-5-nitro-pirimidin-4-il}-amina	1-[2-[5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino]acetil-2-ciano-(S)-pirrolidina (NVP-DPP728)
isopropil éster de 6'-[4-(2-Metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico;	3(R)-Amino-1-[3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona (MK-0431)
1-[4-(4-Acetil-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-iloxi)-fenil]-etanona	(1-[[3-hidroxi-1-adamantil)amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina (LAF237)
isopropil éster de 6'-[4-(4-Hidroxi-bencenosulfonil)-fenoxi]-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico	(1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-(3-hidroxiadamantan-1-il)acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo (BMS-477118)
etil éster de 1-[5-(4-Benzoil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico	[1-[2(S)-Amino-3-metilbutiril]pirrolidin-2(R)-il]ácido borónico (PT-100)
isopropil éster de 1-{5-[4-(2-Metoxicarbonil-acetil)-fenoxi]-2-nitro-fenil}-piperidina-4-ácido carboxílico	GSK-823093
etil éster de 1-[5-(2-Amino-4-etanosulfonil-fenoxi)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico	PSN-9301
5-Bromo-1-[4-nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenil]-1H-piridin-2-ona	T-6666

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
etil éster de 6'-Bencenosulfonilamino-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico;	SYR-322
etil éster de 6'-(Bencenosulfonil-metil-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico;	SYR-619
etil éster de 6'-(Bencenosulfonil-butil-amino)-3'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ácido carboxílico;	CR-14023
etil éster de 1-[5-(4-Benzoil-fenilamino)-2-nitro-fenil]-piperidina-4-ácido carboxílico	CR-14025
{4-[4-Nitro-3-(4-propil-piperidin-1-il)-fenilamino]-fenil}-fenil-metanona	CR-14240
tert-butil éster de 3-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloximetil]-pirrolidina-1-ácido carboxílico	CR-13651
tert-butil éster de 4-[5-Ciano-6-(6-metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	NNC-72-2138
tert-butil éster de 4-[5-Ciano-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	NN-7201
tert-butil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	PHX-1149
(4-Metanosulfonil-fenil)-[5-nitro-6-(piperidin-4-iloxi)-pirimidin-4-il]-amina	PHX-1004
1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3,3-dimetil-butan-1-ona	SNT-189379
tert-butil éster de 4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidina-1-ácido carboxílico	GRC-8087
N-(4-Metanosulfonil-fenil)-5-nitro-N'-piperidin-4-il-pirimidina-4,6-diamina	PT-630

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
1-{4-[6-(4-Metanosulfonil-fenilamino)-5-nitro-pirimidin-4-ilamino]-piperidin-1-il}-etanona	SK-0403
isopropil éster de 4-[6-(4-Ciano-2-fluoro-fenilamino)-5-etinil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	GSK-825964
isopropil éster de 4-[5-Etinil-6-(2-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	trifluoroacetato de 8-(3-Aminopiperidin-1-il)-N2,7-dibencil-1-metilguanina
4-{5-Etinil-6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-ilamino}-3-fluoro-benzonitrilo	N-[2-[2-[8-(3-Aminopiperidin-1-il)-7-(2-butinil)-3-metilxantin-1-il]acetil]fenil]formamida
butil éster de 4-[5-Acetil-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	8-[3(R)-Aminopiperidin-1-il]-7-(2-butinil)-3-metil-1-(quinazolin-2-ilmetil)xantina
1-[4-(1-Bencil-acetidina-3-iloxi)-6-(6-metanosulfonil-piridin-3-ilamino)-pirimidina-5-il]-etanona	8-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-(benzo[c]-1,8-naftiridin-6-ilmetil)-7-(2-butinil)-3-metilxantina
isopropil éster de 4-[5-Ciano-6-(6-propilamino-piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	2-[8-[3(R)-Aminopiperidin-1-il]-7-(2-butinil)-3-metilxantin-1-il]-N-(2-piridil)acetamida
tert-butil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico	2-(3-Aminopiperidin-1-il)-3-(2-butinil)-5-(quinoxalin-6-ilmetil)-4,5-dihidro-3H-imidazol[4,5-d]piridazina-4-ona
4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-[1-(3-metoxi-propil)-piperidin-4-iloxi]-5-metil-pirimidina	(1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-4, 4-dimetilpentanoil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3(S)-carbonitrilo
1-{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-3-metoxi-propano-2-ol	N1-(1-Cianoetil)-N1,3-dimetil-L-valinamida
isopropil éster de 4-{6-[2-Fluoro-4-(5-isopropoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenoxi]-5-metil-pirimidin-4-iloxi}-piperidina-1-ácido carboxílico	(1S,3S,5S)-2-[2(S)-Amino-2-[1-(3, 3-dimetilbutiril)piperidin-4-il]acetil]-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carbonitrilo
isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-morfolin-4-	hidrocloruro de 2-[7-(2-Butinil)-1-(2-feniletil)-

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
il-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	8-(1-piperazinil)xantin-3-il]-N-(2-propinil)acetamida
{4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-[6-(2-prirrolidon-1-il-etil)-piridin-3-il]-metanona	trifluoroacetato 2-[7-(2-Butinil)-1-(3-cianobencil)-6-oxo-8-(1-piperazinil)-6,7-dihidro-1H-purin-2-iloxi]-N-metilbenzamida
(6-Amino-piridin-3-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-metanona	trifluoroacetato de 2-[3-(2-Butinil)-4-oxo-2-(1-piperazinil)-4,5-dihidro-3H-imidazo[4,5-d]piridazin-5-ilmetil]benzonitrilo
tert-butil éster de 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico	Éster 1-acetoxietílico de N-[1(S)-[2(S)-Cianoprirrolidon-1-ilcarbonil]-4-(pirazin-2-ilcarboxamido)butil]ácido carbámico
isopropil éster de 4-({Ciclopropil-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico	2(S),4-Diamino-1-(4-tiomorfolinil)butan-1-ona
isopropil éster de 4-({[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenoxi)-5-metil-pirimidin-4-il]-isopropil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico	1-[Perhidroindol-2(S)-ilcarbonil]acetidina-2(S)-carbonitrilo
isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico	hidrocloruro 1-(2-Benzotiazolil)-1-[1-[(2S,3aS,7aS)-perhidroindol-2-ilcarbonil]pirrolidin-2(S)-il]metanona
tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	hidrocloruro de 1-[2(S)-Amino-2-ciclohexilacetil]-4-metilacetidina-2-carbonitrilo
tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	6-[2-[2-[5(S)-Ciano-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]-2-oxoetilamino]etilamino]piridina-3-carbonitrilo
tert-butil éster de 4-[1-(4-Metanosulfonil-fenil)-3,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	6-[2-[2-[2(S)-Ciano-4(S)-fluoroprirrolidon-1-il]-2-oxoetilamino]-2-metilpropilamino]-N,N-dimetilpiridina-3-sulfonamida
tert-butil éster de 4-({[1-(2,5-Difluoro-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-metil-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico	trans-N-[4-[1(S)-Amino-2-[3(S)-fluoroprirrolidon-1-il]-2-oxoetil]ciclohexil]-2,4-difluorobencenosulfonamida

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-1-il}-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona	trifluoroacetato de 2(S)-Amino-1-(1-pirrolidinil)-2-[4-(tiazol-2-ilamino)ciclohexil]etanona
2-{4-[1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidin-4-il}-1-(3-fluoro-fenil)-etanona	N-[(1R, 3R)-3-[1(S)-Amino-2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]ciclopentil]-4-(metilsulfonil)bencenosulfonamida
butil éster de 4-[9-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	3(R)-Amino-1-(6-bencil-3-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-7-il)-4-(3,4-difluorofenil)butan-1-ona
{4-[9-(6-Metanosulfonil-piridin-3-il)-9H-purin-6-iloxi]-piperidin-1-il}-piridin-3-il-metanona	trans-N-[4-[1(S)-Amino-2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]ciclohexil]-2,4-difluorobencenosulfonamida
tert-butil éster de 4-[9-(4-Metanosulfonil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	3(R)-Amino-4-(2,5-difluorofenil)-1-[4-hidroxi-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-7-il]butan-1-ona
isopropil éster de 4-[9-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	N-[(1R, 3R)-3-[1(S)-Amino-2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etil]ciclopentil]-2-(metilsulfonamido)etanosulfonamida
isopropil éster de 4-[9-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	2-[4-[3(R)-Amino-4-(2-fluorofenil)butiril]-3(R)-bencilpiperazin-1-il]-N-[3-(metilsulfonamido)fenil]acetamida
isopropil éster de 4-[9-(2-Fluoro-4-sulfamoil-fenil)-9H-purin-6-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	3(R)-Amino-1-(3-tiazolidinil)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona
tert-butil éster de 4-[3-(4-Metanosulfonil-fenil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	4-[3(R)-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butiril]-3(R)-metil-1,4-diazepan-2-ona
3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidina	3(S)-Amino-4-(3,3-difluoroprirrolidon-1-il)-N,N-dimetil-4-oxo-2(S)-[4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)fenil]butiramida
3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida	hidrocloruro de 3(R)-Amino-1-[2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-il]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanona
3-Fluoro-4-{7-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-	2(S)-Amino-3(S)-(4-fluorofenil)-1-(3-

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
5-il)-piperidin-4-iloxi]-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il}-benzonitrilo	tiazolidinil)butan-1-ona
tert-butil éster de 4-[3-(4-Metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	etil éster de 7-[3(R)-Amino-4-(2,5-difluorofenil)butiril]-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-ácido carboxílico
tert-butil éster de 4-({Etil-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-il]-amino}-metil)-piperidina-1-ácido carboxílico	trifluoroacetato de 3(R)-Amino-1-(8-Cloro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol-2-il)-4-(2,5-difluorofenil)butan-1-ona
tert-butil éster de 4-[3-(4-Metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-ilsulfanil]-piperidina-1-ácido carboxílico	3(R)-Amino-4-(2,5-difluorofenil)-1-[2-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-5-il]butan-1-ona
isopropil éster de 4-[3-(4-Metanosulfonil-fenil)-isoxazolo[4,5-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	2-[4-[2-[3(R)-Amino-4-(2-fluorofenil)butiril]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilcarboxamidometil]fenil]ácido acético
isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-[1,7]naftiridin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	hidrocloruro de diamida 3(S)-Amino-2-oxopiperidin-1-ilfosfónico
isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	dihidrocloruro de 2-[2-(5-Nitropiridin-2-ilamino)etilamino]-1-(1-pirrolidinil)etanona
isopropil éster de 4-[8-(4-Metilsulfanil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	hemisuccinato de 2-[8-(3-Aminopiperidin-4-il)-1,3-dimetilxantin-7-ilmetil]benzonitrilo
isopropil éster de 4-[8-(4-Metanosulfonil-fenil)-quinolin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	hidrocloruro de 2(S)-Amino-2-ciclohexil-1-(3,3,4,4-tetrafluoroprirrolidon-1-il)etanona
isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	2(S)-Amino-2-ciclohexil-1-(3-fluoroprirrolidon-1-il)etanona
isopropil éster de 4-[8-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	hidrocloruro de 2-Amino-1-ciclopentil-3-metilpentan-1-ona

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
isopropil éster de 4-[8-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-pirido[3,4-d]pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	4-Amino-5-oxo-5-(1-pirrolidinil)pentanamida
3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidina	hidrocloruro de 1-[2-[1,1-Dimetil-2-(6-fenilpiridin-2-ilamino)etilamino]acetil]pirrolidina-2(S)-carbonitrilo
3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-N-propionil-bencenosulfonamida	(7R*,8S*,13bS*)-7-Butil-11,12-dimetoxi-,3,4,4a,6,7,8,9,9a,13b-decahidro-1H-pirido[1,2-f]fenantridina-8-amina
3-Fluoro-4-{7-[4-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclohexiloxi]-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il}-benzonitrilo	5-(Aminometil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-(3,5-dimetoxifenil)pirimidina-4-amina
isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico;	3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-7,8-dimetoxi-5H-indeno[1,2-b]piridina-2-amina
isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	5-(Aminometil)-6-(2,4-diclorofenil)-N2-(2-metoxietil)-N2-metilpirimidina-2,4-diamina
isopropil éster de 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	4,4-Difluoro-1-[2-[exo-8-(2-pirimidinil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilamino]acetil]pirrolidina-2(S)-carbonitrilo
isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	exo-3-[2-[8-(2-Pirimidinil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilamino]acetil]tiazolidina-4(R)-carbonitrilo
isopropil éster de 4-[3-(2-Fluoro-4-propionilsulfamoil-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	1-[2-[3-(2,3-Dihidro-1H-isoindol-2-il)-1,1-dimetil-3-oxopropilamino]acetil]pirrolidina-2(S)-carbonitrilo
isopropil éster de 4-[3-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	8-(3-Aminoperhidroazepina-1-il)-3-metil-7-(2-metilbencil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
4-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-6-(4-metanosulfonil-fenoxi)-pirimidina	8-[3(R)-Aminopiperidin-1-il]-7-(5-fluoro-2-metilbencil)-1,3-dimetilxantina
{6-[4-(3-Isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-(4-metanosulfonil-fenil)-amina	2-[2-(3-Aminopiperidin-1-il)-6,7-dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-3-ilmetil]benzonitrilo
tert-butil éster de 4-{[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-metil-amino}-piperidina-1-ácido carboxílico	hidrocloruro de 1-[2(S)-Amino-3,3-dimetilbutiril]-4(S)-fluoropirrolidina-2(S)-carbonitrilo
tert-butil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	hidrocloruro de 2-[3-(Aminometil)-4-butoxi-2-(2,2-dimetilpropil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-6-iloxi]acetamida
(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-{6-[1-(3-isopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-pirimidin-4-il}-amina; isopropil éster de 4-[6-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi]-piperidina-1-ácido carboxílico	3-(3-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetilsulfonil)-N,N-dimetil-1H-1,2,4-triasol-1-carboxamida
(6-Cloro-piridin-2-il)-{4-[6-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenilamino)-pirimidin-4-iloxi}-piperidin-1-il}-metanona	6-Cloro-2-isobutil-4-fenilquinolin-3-ilmetilamina
[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amina	hidrocloruro de trans-1-[2-[4-(1,3-Dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)ciclohexilamino]acetil]pirrolidina-2(S)-carbonitrilo
[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-p-tolil-amina	hidrocloruro de trans-4-[2-[4(R)-Clanotiazolidin-3-il]-2-oxoetilamino]-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida
[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-(4-metoxi-fenil)-amina	tris(trifluoroacetato) de N-(5-Cloropiridin-2-il)-2-[4-[1-[2-(4-cianotiazolidin-3-il)-2-oxoetil]hidrazino]piperidin-1-il]acetamida
[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil-amina	dihidrocloruro de 6-[2-[2-[2(S)-Cianoacetidin-1-il]-2-oxoetilamino]etilamino]piridina-3-carbonitrilo
[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-	fumarato 4(S)-Fluoro-1-[2-[1-(2-hidroxiacetil)-

256

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
ciclohexil-amina	4-metilpiperidin-4-ilamino]acetil]pirrolidina-2(S)-carbonitrilo
5-[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-pentan-1-ol	TS-021
3-[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino}-propionitrilo	GRC-8200
[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-(4-fluoro-bencil)-amina	GRC-8116
[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-[2-(4-Cloro-fenil)-etil]-amina	FE107542
[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-piridin-2-ilmetil-amina	
[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-piridin-3-ilmetil-amina	
3-{[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino}-metil}-1H-piridin-2-ona	
4-{[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-metil}-1H-piridin-2-ona	
4-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona	
[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-il]-(1,1-dioxo-hexahidro-1l6-tiopiran-4-il)-amina	
[6-Metil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil}-amina	
[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina	
[6-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etil]-amina	
4-{4-Metil-6-[2-(1-oxi-piridin-3-il)-etilamino]-pirimidin-2-il}-benzonitrilo	
2-[4-(6-Metil-2-fenil-pirimidin-4-ilamino)-fenil]-etanol	
[2-(3-Cloro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amina	

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
2-{[2-(4-Bromo-fenil)-6-metil-pirimidin-4-il]-metil-amino}-etanol; compuesto con metano	
3-[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	
(*S*)-3-[6-Metil-2-(2,3,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	
(*S*)-3-[2-(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	
(*R*)-3-[6-Etil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	
(*R*)-3-[2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	
(*R*)-3-[2-(4-Bromo-2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-6-metil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	
(*R*)-3-[2-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-6-difluorometil-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	
5-{2-[2-(4-Bromo-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona	
5-{2-[6-Metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona	
4-{2-[2-(4-Cloro-2,5-difluoro-fenil)-6-etil-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona	
6-Cloro-4-{2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona	
4-{1-Hidroxi-2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona	
4-{1-Metil-2-[6-metil-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona	
tert-butil éster de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico	
tert-butil éster de 4-[5-(2-Cianopiridin-4-il)-	

Agonista de GPR119	Inhibidor de DPP-IV
[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi]piperidina-1-ácido carboxílico	
éster ciclopentílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico	
éster 2,2,2-tricloroetílico de 4-(3-Piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetoxi)piperidina-1-ácido carboxílico	
tert-butil éster de 4-[Etil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico	
éster ciclopentílico de 4-[Metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]piperidina-1-ácido carboxílico	
éster 2,2,2-tricloroetílico de 4-{[Metil-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)amino]metil}piperidina-1-ácido carboxílico	

Adicionalmente, los compuestos de la invención, incluyendo aquellos ilustrados en la TABLA B, abarcan todas las sales, solvatos, e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. *Véase*, por ejemplo, Berge y otros (1977), Journal of Pharmaceutical Sciences 66:1-19; y Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1999) Brittain, ed., Marcel Dekker, Inc.; la descripción de cada uno de los cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad.

Con respecto a la terapia combinatoria descrita anteriormente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en cualquier forma adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen la administración oral, nasal, rectal, transmucosal, transdermal, o intestinal, entrega parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, directas intraventriculares, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, intrapulmonares (inhalado) o intraoculares usando métodos conocidos en la técnica. Otras vías de administración adecuadas son aerosol y formulación en depósito. Las formulaciones de liberación sostenida, particularmente depósito, de los fármacos inventados están expresamente contempladas. En ciertas realizaciones preferidas, los compuestos de acuerdo con la presente invención son administrados oralmente. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser elaborados en forma sólida o líquida, tales como tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, elixires y similares, aerosoles,

soluciones estériles, suspensiones o emulsiones, y similares. En ciertas realizaciones, uno o ambos del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados oralmente.

Las formulaciones para la administración oral pueden estar en forma de soluciones y suspensiones acuosas, además de formulaciones en tableta sólida y cápsula. Las soluciones y suspensiones acuosas pueden ser preparadas a partir de polvos o gránulos estériles. Los compuestos pueden ser disueltos en agua, polietilen glicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, y/o varios tampones. Otros coadyuvantes son bien y ampliamente conocidos en la técnica.

Será apreciado que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden estar presentes como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o prevención de la diabetes o una condición relacionada con la misma. Tales preparaciones combinadas pueden ser, por ejemplo, en forma de un paquete doble.

Por consiguiente será apreciado además que la invención contempla un producto comprendiendo o consistente en esencialmente un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento o prevención de la diabetes o una condición relacionada con la misma.

Una combinación de la presente invención que comprende o consiste esencialmente en un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV puede ser preparada mezclando el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV juntos o independientemente con un portador, excipiente, aglutinante, diluente, etc. farmacéuticamente aceptables como es descrito aquí, y administrando la mezcla o mezclas ya sea oralmente o no oralmente como una(s) composición(es) farmacéutica(as).

Por lo tanto será apreciado además que el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV o la composición farmacéutica pueden ser administrados en formas de dosis separadas o en forma de dosis única.

Es apreciado además que cuando el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en formas de dosis separadas, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden ser administrados por diversas vías.

Las composiciones farmacéuticas del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV, ya sea individualmente o en combinación, pueden ser preparadas mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, grajeado, levigación, emulsión, encapsulación, encierre, liofilización o deshidratación por aspersión.

Las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la presente invención pueden ser formuladas de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables comprendiendo excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones las cuales pueden ser usadas farmacéuticamente. Los portadores farmacéuticamente aceptables están disponibles para aquellos en la técnica [*véase*, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro y otros, eds.), 20na Edición, 2000, Lippincott Williams &

Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe y otros, eds), 4ª Edición, 2003, Pharmaceutical Press; la descripción de cada uno de los cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad]. La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración elegida. El término material "portador" o material "excipiente" aquí significa cualquier sustancia, que no sea ella misma un agente terapéutico, usada como portador y/o diluente y/o adyuvante, o vehículo para la entrega de un agente terapéutico a un individuo o agregado a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula o tableta adecuado para la administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, adhesivos, humectantes, polímeros, lubricantes, deslizantes, sustancias agregadas para enmascarar o contrarrestar un gusto u olor desagradable, sabores, tintes, fragancias, y sustancias agregadas para mejorar la apariencia de la composición. Los excipientes aceptables incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, carbonato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, pectina, dextrina, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, almidones, gelatina, materiales celulósicos, tales como ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos y ésteres alquílicos de celulosa, manteca o polvo de cacao de cera con bajo punto de fusión, polímeros, tales como polivinil-pirrolidona, alcohol polivinílico, y polietilenglicoles, y otros materiales farmacéuticamente aceptables. Los componentes de la composición farmacéutica pueden ser encapsulados o formados en tabletas para la administración conveniente.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacéutico/toxicológico y para el químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

Cuando el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en formas de dosis separadas, es entendido que un portador farmacéuticamente aceptable usado para la formulación del agonista de GPR119 no necesita ser idéntico a un portador farmacéuticamente aceptable usado para la formulación del inhibidor de DPP-IV.

Los núcleos de las grajeas son provistos de coberturas adecuadas. Para este propósito, pueden ser utilizadas soluciones de azúcar concentradas que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, poilivinil pirrolidona, gel de carbopol, politilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y mezclas de solventes orgánicos o solventes adecuados. Colorantes o pigmentos pueden ser agregados a las coberturas de las tabletas o grajeas para la identificación o para caracterizar diversas combinaciones de dosis del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas oralmente incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y plastificante,

tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener ingredientes activos mezclados con un material de relleno tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, polietilenglicoles líquidos, *cremofor*, *capmul*, *mono-*, *di-* o triglicéridos de cadena media o larga. También, pueden ser agregados estabilizadores en estas formulaciones.

Adicionalmente, el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden ser entregados usando un sistema de liberación sostenida. Varios materiales de liberación sostenida han sido establecidos y son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Las tabletas y cápsulas de liberación sostenida son particularmente preferidas. Por ejemplo, puede ser empleado un material de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. La forma de dosificación también puede ser cubierta mediante las técnicas descritas en las U.S. Pat. Nos. 4.256.108, 4.166.452, y 4.265.874 para formar tabletas terapéuticas osmóticas para la liberación controlada.

Está expresamente contemplado que una terapia combinatoria de la presente invención puede ser administrada o proporcionada sola o en combinación con uno o más de otros compuestos farmacéutica o fisiológicamente aceptables. En un aspecto de la presente invención, el otro compuesto farmacéutica o fisiológicamente aceptable no es un agonista de GPR119 y no es un inhibidor de DPP-IV. En un aspecto de la presente invención, el otro el compuesto farmacéutica o fisiológicamente aceptable es un agente farmacéutico seleccionado del grupo consistente en sulfonilurea (por ejemplo, glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida), meglitinida (por ejemplo, repaglinida, nateglinida), biguanida (por ejemplo, metformina), inhibidor de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, epalrestato, miglitol, voglibosa), tizaolidinadiona (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), análogo de la insulina (por ejemplo, insulina lispro, insulina asparto, insulina glargina), picolinato/biotina de cromo, y agente biológico (por ejemplo, adiponectina o un fragmento comprendiendo el dominio globular del terminal C de la misma, o un multímero de adiponectina o dicho fragmento de la misma; o un agonista del receptor AdipoR1 ó AdipoR2 de adiponectina, preferentemente donde dicho agonista es oralmente activo). En un aspecto de la presente invención, el agente farmacéutico es metformina. En un aspecto de la presente invención, el agente farmacéutico es un agonista del receptor AdipoR1 ó *AdipoR2 de adiponectina, preferentemente* donde el agonista es oralmente activo.

En una terapia combinatoria de acuerdo con la presente invención, el agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y el inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados simultáneamente o a intervalos separados. Cuando son administrados simultáneamente el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden ser incorporados en una sola composición farmacéutica o en composiciones separadas, por ejemplo, el agonista de GPR119 en una composición y el inhibidor de DPP-IV en otra composición. Cada una de estas composiciones

puede ser formulada con excipientes, diluyentes o portadores comunes, y comprimida en tabletas, o formulada en elixires o soluciones; y como formas de dosis de liberación sostenida y similares. El agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV pueden ser administrados a través de diferentes vías. Por ejemplo, el agonista de GPR119 puede ser administrado oralmente en tabletas y el inhibidor de DPP-IV puede ser administrado por inhalación.

Cuando son administrados por separado, cantidades terapéuticamente eficaces del agonista de GPR119 y del inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención son administradas en un horario diferente. Uno puede ser administrado antes que el otro siempre que el tiempo entre las dos administraciones esté dentro de un intervalo terapéuticamente efectivo. Un intervalo terapéuticamente efectivo es un período de tiempo a partir del momento en que ya sea (a) el agonista de GPR119 ó (b) el inhibidor de DPP-IV es administrado a un mamífero y terminando en el límite del efecto beneficioso en el tratamiento de la combinación de (a) y (b).

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para disminuir el nivel de glucosa en sangre en el individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente

invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo y donde el efecto es un efecto sinérgico. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo, donde el efecto es un efecto sinérgico y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para disminuir el nivel de glucosa en sangre en el individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

En un aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de

GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo y donde el efecto es un efecto sinérgico.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende o consiste esencialmente en una combinación de una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo, donde el efecto es un efecto sinérgico y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso en la presente invención incluyen composiciones donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad para lograr su propósito previsto. En algunas realizaciones, es entendido que una composición farmacéutica de la presente invención es útil para tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma. La diabetes y las condiciones relacionadas con la misma están de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, es entendido que una composición farmacéutica de la presente invención es útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre. Las condiciones mejoradas aumentando un nivel de GLP-1 en sangre son de acuerdo con la presente invención.

En ciertas realizaciones de la terapia combinatoria de la presente invención, la cantidad de agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y la cantidad de inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención son proporcionadas en cantidades para tener un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. La determinación de las cantidades de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un individuo está en conformidad con la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada aquí. En una realización de la terapia combinatoria de la presente invención, la cantidad de agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y la cantidad de inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención son proporcionadas en cantidades para tener un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo, donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para disminuir el nivel de glucosa en sangre en el individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. La determinación de las cantidades de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en la disminución del nivel de glucosa en sangre en un individuo, donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de

DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para disminuir el nivel de glucosa en sangre en el individuo, está en conformidad con la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada aquí.

En ciertas realizaciones de la terapia combinatoria de la presente invención, la cantidad de agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y la cantidad de inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención son proporcionadas en cantidades para tener un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo. La determinación de las cantidades de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo es de conformidad con la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada aquí. En una realización de la terapia combinatoria de la presente invención, la cantidad de agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y la cantidad de inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención son proporcionadas en cantidades para tener un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo, donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo. La determinación de las cantidades de agonista de GPR119 y de inhibidor de DPP-IV que proporcionan un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo, donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo, es de conformidad con la capacidad de los especialistas en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada aquí.

Los datos obtenidos de estudios en animales, incluyendo pero no limitados a los estudios usando ratones, ratas, conejos, cerdos, y primates no humanos, pueden ser utilizados en la formulación de un rango de dosificación para uso en humanos. En general, un especialista en la técnica entiende cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema de modelo animal a otros, tales como un humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden estar basadas simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tales como un humano; en otras circunstancias, estas extrapolaciones no están basadas simplemente en pesos sino más bien incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del paciente, la severidad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicología del compuesto particular empleado, de si es utilizado un sistema de entrega del fármaco, de si se está tratando un estado agudo o crónico de la enfermedad o se está realizando profilaxis o de si son administrados otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para tratar una condición de la enfermedad con los compuestos y/o las composiciones de esta invención es seleccionado de acuerdo con una variedad de factores como es citado anteriormente. Por tanto, el régimen de

dosificación real empleado puede variar ampliamente y por consiguiente puede desviarse de un régimen de dosificación preferido y un especialista en la técnica reconocerá que la dosificación y el régimen de dosificación fuera de estos rangos típicos pueden ser probados y, cuando sea apropiado, pueden ser utilizados en los métodos de esta invención.

Un sistema de modelo animal ejemplar y preferido es una prueba de tolerancia oral de glucosa (oGTT) en ratones (*véase*, el Ejemplo 1). *En este modelo, a modo de ilustración y no como limitación,* una cantidad de un agonista de GPR119 solo o de un inhibidor de DPP-IV solo que es terapéuticamente inefectiva es una cantidad de agonista de GPR119 solo o de inhibidor de DPP-IV solo produciendo una inhibición del Área Bajo la Curva (AUC) de la excursión glicémica menor que o igual a alrededor de 30%, menor que alrededor de 25%, menor que alrededor de 20%, menor que alrededor de 15%, menor que alrededor de 10%, o menor que alrededor de 5%, más preferentemente menor que alrededor de 25%, menor que alrededor de 20%, menor que alrededor de 15%, menor que alrededor de 10%, o menor que alrededor de 5%. En este modelo, a modo de ilustración y no como limitación, una cantidad de un agonista de GPR119 solo o de un inhibidor de DPP-IV solo que es terapéuticamente inefectiva es una cantidad de agonista de GPR119 solo o de inhibidor de DPP-IV solo produciendo una inhibición de Área Bajo la Curva (AUC) de la excursión glicémica de alrededor de 0-30%, alrededor de 0-25%, alrededor de 0-20%, alrededor de 0-15%, alrededor de 0-10%, o alrededor de 0-5%, más preferentemente de alrededor de 0-25%, alrededor de 0-20%, alrededor de 0-15%, alrededor de 0-10%, o alrededor de 0-5%. En este modelo, a modo de ilustración y no como limitación, una cantidad de un agonista de GPR119 solo o de un inhibidor de DPP-IV solo que es terapéuticamente efectiva es una cantidad de agonista de GPR119 solo o de inhibidor de DPP-IV solo produciendo una inhibición de Área Bajo la Curva (AUC) de la excursión glicémica mayor que alrededor de 30%, mayor que alrededor de 35%, mayor que alrededor de 40%, mayor que alrededor de 45%, mayor que alrededor de 50%, mayor que alrededor de 55%, mayor que alrededor de 60%, *mayor que alrededor de 65%, mayor* que alrededor de 70%, mayor que alrededor de 75%, mayor que alrededor de 80%, mayor que alrededor de 85%, mayor que alrededor de 90%, o mayor que alrededor de 95%, más preferentemente mayor que alrededor de 35%, mayor que alrededor de 40%, mayor que alrededor de 45%, mayor que alrededor de 50%, mayor que alrededor de 55%, mayor que alrededor de 60%, mayor que alrededor de 65%, mayor que alrededor de 70%, o mayor que alrededor de 75%, mayor que alrededor de 80%, mayor que *alrededor de 85%, mayor que alrededor de* 90%, o mayor que alrededor de 95%.

La cantidad y el intervalo de la dosificación pueden ser ajustados para proporcionar un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención o proporcionar un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. Será apreciado que la dosificación exacta de un agonista de GPR119 ó un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención variará

dependiendo de la combinación del agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV, su potencia, el modo de administración, la edad y el peso del paciente y la severidad de la condición a ser tratada. La formulación, vía de administración y dosificación exactas pueden ser elegidas por el médico individual teniendo en cuenta la condición del paciente. A modo de ilustración y no como limitación, una cantidad de agonista de GPR119 ó de inhibidor de DPP-IV proporcionando un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención o proporcionando un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención es menor que alrededor de 0.001 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.005 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.01 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.05 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.1 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.5 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 1 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 5 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, o menor que alrededor de 100 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, una cantidad de agonista de GPR119 ó de inhibidor de DPP-IV proporcionando un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención o proporcionando un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención es menor que alrededor de 0.001-100 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-50 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-10 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-5 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-1 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-0.5 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-0.1 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-0.05 mg/kg de peso corporal, menor que alrededor de 0.001-0.01 mg/kg de peso corporal, o menor que alrededor de 0.001-0.005 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. En algunas realizaciones, una cantidad de agonista de GPR119 ó de inhibidor de DPP-IV proporcionando un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención o proporcionando un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención es alrededor de 0.001-100 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-50 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-10 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-5 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-1 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-0.5 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-0.1 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-0.05 mg/kg de peso corporal, alrededor de 0.001-0.01 mg/kg de peso corporal, o alrededor de 0.001-0.005 mg/kg de peso corporal. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

Un sistema de modelo animal ejemplar y preferido adicional es aumento de un nivel de GLP-1 en sangre después de provocar la glucosa en ratones (*véase*, el Ejemplo 3).

La cantidad y el intervalo de la dosificación pueden ser ajustados para proporcionar niveles en plasma del agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y del inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención que proporciona un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención o proporciona un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. Los intervalos de la dosificación también pueden ser determinados usando el valor para un rango seleccionado de concentración de agonista de GPR119 ó el valor para un rango seleccionado de concentración de inhibidor de DPP-IV proporcionando un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención o proporcionando un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre. El agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV deberían ser administrados usando un régimen que mantenga niveles en plasma dentro del rango seleccionado de concentración del agonista de GPR119 y de concentración del inhibidor de DPP-IV, respectivamente, durante 10-90% del tiempo, preferentemente entre 30-99% del tiempo, y más preferentemente entre 50-90% del tiempo. En casos de administración local o ingestión selectiva, el rango de concentración de agonista de GPR119 ó el rango de concentración de inhibidor de DPP-IV proporcionando un efecto sinérgico en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención o proporcionando un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo de acuerdo con la presente invención no puede estar relacionado con la concentración en plasma. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

La cantidad de composición administrada, por supuesto, será dependiente del individuo siendo tratado, del peso del individuo, de la severidad de la aflicción, de la manera de la administración, y de la opinión del médico que la prescribe.

En un aspecto, la presente invención presenta por consiguiente un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV

son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo, y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para disminuir el nivel de glucosa en sangre en el individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo, y donde el efecto es un efecto sinérgico. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en la disminución de un nivel de glucosa en sangre en un individuo, donde el efecto es un efecto sinérgico, y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para disminuir el nivel de glucosa en sangre en el individuo. En ciertas realizaciones, el nivel de glucosa en sangre es un nivel elevado de glucosa en sangre.

Una terapia combinatoria de la presente invención es útil para tratar o prevenir la diabetes y una condición relacionada con la misma en un mamífero, incluyendo y más preferentemente en un humano. En algunas realizaciones, la diabetes es diabetes Tipo 1.

En algunas realizaciones, la diabetes es diabetes Tipo 2.

Una condición relacionada con la diabetes incluye, pero no está limitada a, hiperglucemia, tolerancia de la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, ateroesclerosis, derrame cerebral, hipertensión, y obesidad. Es entendido que las condiciones relacionadas con la diabetes pueden ser incluidas en realizaciones individualmente o en cualquier combinación.

En un aspecto, la presente invención en correspondencia presenta un método para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención.

En un aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

En un aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo, y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

En un aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la

presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo, y donde el efecto es un efecto sinérgico.

En un aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre comprendiendo la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende o consiste esencialmente en una cantidad de un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención y una cantidad de un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención. En un aspecto relacionado, la presente invención presenta dicho método donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para tener un efecto en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo, donde el efecto es un efecto sinérgico, y donde la cantidad de agonista de GPR119 solo y la cantidad de inhibidor de DPP-IV solo son terapéuticamente inefectivas para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

Una terapia combinatoria de la presente invención es útil para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre en un mamífero, incluyendo y más preferentemente en un humano. Una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre incluye, pero no está limitada a, diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deficiencia del aprendizaje, deficiencia de la memoria, y un desorden neurodegenerativo, donde una condición relacionada con la diabetes incluye, pero no está limitada a, hiperglucemia, tolerancia de la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, ateroesclerosis, derrame cerebral, hipertensión, y obesidad, donde un desorden neurodegenerativo incluye, pero no está limitado a, daños cerebrales excitotóxicos causados por ataques epilépticos severos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada al prión, enfermedad de la moto-neurona, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, y neuropatía periférica. En algunas realizaciones, la diabetes es diabetes Tipo 1. En algunas realizaciones preferidas, la diabetes es diabetes Tipo 2. Es entendido que las condiciones mejoradas aumentando un nivel de GLP-1 en sangre pueden ser incluidas en realizaciones individualmente o en cualquier combinación.

Se considera que alguien especializado en la técnica puede, sin elaboración posterior, usando la descripción precedente, practicar la presente invención en toda su extensión. La descripción detallada precedente es ofrecida solo para aclarar la comprensión, y de ella no debe ser entendida

ninguna limitación innecesaria, pues modificaciones dentro del alcance de la invención pueden ser evidentes para los especialistas en la técnica.

Las invenciones descritas aquí fueron hechas por Arena Pharmaceuticals, Inc. como resultado de las actividades realizadas dentro del alcance del acuerdo de investigación conjunta del 20 de diciembre de 2004, entre Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. y Arena Pharmaceuticals, Inc.

A lo largo de esta solicitud, son citadas varias publicaciones, patentes y solicitudes de patentes. Las descripciones de esas publicaciones, patentes y solicitudes de patentes referenciadas en esta solicitud son incorporadas aquí como referencia en su totalidad en la presente descripción. La cita aquí por parte del Solicitante de una publicación, patente, o solicitud de patente no constituye una admisión por el Solicitante de dicha publicación, patente o solicitud de patente como técnica precedente.

EJEMPLOS

Se considera que alguien especializado en la técnica puede, sin elaboración posterior, usando la descripción precedente, practicar la presente invención en toda su extensión. Los siguientes ejemplos detallados son para ser interpretados solamente como ilustrativos, y no como limitaciones de la descripción precedente de ninguna manera en absoluto. Aquellos especialistas en la técnica reconocerán rápidamente variaciones apropiadas de los procedimientos.

EJEMPLO 1: EFECTO SINÉRGICO DEL AGONISTA DE GPR119 Y EL INHIBIDOR DE DPP-IV EN LA DISMINUCIÓN DE UN NIVEL ELEVADO DE GLUCOSA EN SANGRE EN UNA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL DE LA GLUCOSA (OGTT) EN RATONES.

La prueba de tolerancia oral de la glucosa (oGTT) en ratones fue realizada como es descrito aquí. A ratones ayunados durante la noche (n=6 ratones por tratamiento) les fue administrado por vía de sonda oral con vehículo (PET), un agonista de GPR119 (AR231453) a 1 mkg (miligramo de compuesto por kilogramo de peso corporal), un inhibidor de DPP-IV (AR247810) a 0.1 mkg, o una combinación de agonista de GPR119 (1 mkg) e inhibidor de DPP-IV (0.1 mkg). Treinta minutos después, un bolo de glucosa (3 g/kg) fue entonces entregado por vía oral. Los niveles de glucosa en plasma fueron determinados en los momentos indicados durante un período de dos horas usando sangre (~5 µl) recogida de un corte en la cola y un medidor de glucosa. La curva de la excursión glicémica fue representada gráficamente basada en los datos de 6 ratones y dados en valores medios +/- SEM (***Figura 1A***). El Área Bajo la Curva (AUC) de la excursión glicémica fue calculada para cada ratón y la inhibición de AUC (%) fue reportada en la ***Figura 1B***.

En este ejemplo, el agonista de GPR119 dado a 1 mkg solo, o inhibidor de DPP-IV dado a 0.1 mkg solo produjo una inhibición de AUC de la excursión glicémica menor de 15-20% en este modelo de ratón, lo cual es considerado como terapéuticamente inefectivo para el control glicémico a

largo plazo en pacientes diabéticos. Por otra parte, la combinación de ambos compuestos en su dosis terapéuticamente inefectiva (0.1 mkg para el inhibidor de DPP-IV, y 1 mkg para el agonista de GPR119 en este ejemplo) produjo una inhibición de AUC por encima del 60%. Usualmente, una dosis terapéuticamente efectiva crearía una inhibición de AUC por encima del 30% en este estudio de modelo de ratón, tal como el observado para la exendina-4 mimética de incretina a ~60%.

El inhibidor de DPP-IV y el agonista de GPR119 solos pueden producir una respuesta terapéutica efectiva (a alrededor del 40% de inhibición del AUC) en este tipo de estudio de modelo del ratón, pero solo en una dosis perceptiblemente superior (***Figura 1C*** y ***Figura 1D***, respectivamente).

EJEMPLO 2: COMBINACIÓN DEL AGONISTA DE GPR119 Y EL INHIBIDOR DE DPP-IV PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE LA DIABETES Y CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA

Un agonista de GPR119 de acuerdo con la presente invención es seleccionado. Un inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención es seleccionado.

El análisis volumétrico del agonista de GPR119 con respecto a la inhibición porcentual del Área Bajo la Curva (AUC) en la prueba de tolerancia oral de glucosa (oGTT) del ratón es determinado a través de un rango de dosis de alrededor de 0.01 mkg (miligramo de compuesto por kilogramo de peso corporal) a alrededor de 100 mkg. *Véase* el Ejemplo 1. Es seleccionada una dosis de agonista de GPR119 produciendo una inhibición de AUC de la excursión glicémica de alrededor de 15-20%. Usualmente, una dosis de agonista de GPR119 produciendo una inhibición de AUC de 30% o menos es terapéuticamente inefectiva en este modelo de ratón.

El análisis volumétrico del inhibidor de DPP-IV con respecto a la inhibición porcentual del Área Bajo la Curva (AUC) en la prueba de tolerancia oral de glucosa (oGTT) del ratón es determinado a través de un rango de dosis de alrededor de 0.01 mkg (miligramo de compuesto por kilogramo de peso corporal) a alrededor de 100 mkg. *Véase* el Ejemplo 1. Es seleccionada una dosis de inhibidor de DPP-IV produciendo una inhibición de AUC de la excursión glicémica de alrededor de 15-20%. Usualmente, una dosis de inhibidor de DPP-IV produciendo una inhibición de AUC de 30% o menos es terapéuticamente inefectiva en este modelo de ratón.

La inhibición del AUC de la excursión glicémica producida por la combinación de la dosis elegida de agonista de GPR119 y la dosis elegida de inhibidor de DPP-IV es determinada en ensayo de oGTT del ratón. Es determinada la eficacia terapéutica de la combinación de agonista de GPR119 e inhibidor de DPP-IV. Usualmente, una cantidad de la combinación produciendo una inhibición de AUC por encima de 30% es terapéuticamente efectiva en este modelo de ratón. Es determinada la sinergia entre el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV.

Los datos obtenidos de este modelo de ratón pueden ser utilizados para formular un rango de dosificación para uso en humanos. En general, un especialista en la técnica entiende cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema de modelo animal a otros, tales como un humano. Una

234

combinación de agonista de GPR119 e inhibidor de DPP-IV de acuerdo con la presente invención es útil para tratar o prevenir la diabetes y condiciones relacionadas con la misma.

Es entendido que lo precedente está concebido como ilustrativo y no limitante.

EJEMPLO 3: : EFECTO SINÉRGICO DEL AGONISTA DE GPR119 Y EL INHIBIDOR DE DPP-IV EN EL AUMENTO DE UN NIVEL GLP-1 EN SANGRE DESPUÉS DE UNA PROVOCACIÓN DE GLUCOSA EN RATONES.

Ratones machos C57blk/6 (8 semanas de nacidos) fueron ayunados durante 18 horas, y asignados aleatoriamente en doce grupos con n=6 para cada grupo. A los ratones les fue administrado por vía oral con vehículo (PET), agonista de GPR119 (10 mg/kg) inhibidor de DPP-IV (1 mg/kg), o una combinación de agonista de GPR119 e inhibidor de DPP-IV, como es indicado. El agonista de GPR119 (AR231453) y el inhibidor de DPP-IV (AR247810) usados aquí son idénticos a aquellos usados en el Ejemplo 1. Treinta minutos después del tratamiento, un bolo de glucosa a 3 g/kg fue entregado por vía oral, y fue recogido plasma al minuto 0 (ningún bolo de glucosa), y a 2 minutos y 5 minutos después del bolo de glucosa. Los niveles de GLP-1 en plasma fueron determinados usando un kit ELISA de GLP-1 comprado a Linco Research Laboratory [kit ELISA de Péptido-1 análogo al glucagón (activo), catálogo # EGLP-35K].

Fue descubierto que la administración de un agonista de GPR119 junto con un inhibidor de DPP-IV produce un efecto sinérgico en el aumento de un nivel de GLP-1 en sangre. *Véase la **Figura 2***

EJEMPLO 4: ENSAYO DE MELANÓFORO CON RESPECTO A LA ACTIVIDAD DEL AGONISTA DE GPR119

Melanóforos son mantenidos en cultivo como fue reportado por Potenza y otros [Pigment Cell Research (1992) 5:372-378] y transfectados con un vector de expresión que codifica para un receptor GPR119 (GPR119; *por ejemplo*, GPR119 humano, GenBank® No. de entrada AAP72125 y alelos del mismo) usando electroporación. Después de la electroporación, las células transfectadas son colocadas en placas de 96 pocillos para el ensayo. Luego son dejadas crecer las células durante 48 horas para recuperarse del procedimiento de electroporación y para lograr niveles máximos de expresión del receptor.

El día del ensayo, el medio de cultivo en las células es substituido por solución tampón libre de suero conteniendo 10 nM de melatonina. La melatonina actúa vía un GPCR endógeno acoplado a la Gi en los melanóforos para disminuir los niveles intracelulares de AMPc. En respuesta a los niveles disminuidos de AMPc, los melanóforos desplazan su pigmento al centro de la célula. El efecto neto de esto es una disminución significativa de la lectura de la absorbencia de la monocapa celular en el pocillo, medida a 600-650 nM.

Después de una incubación durante una hora en melatonina, las células se convierten completamente en agregadas al pigmento. En ese momento es recogida la lectura de partida de la

absorbencia. Luego son agregadas a la placa diluciones seriales de compuestos de prueba, y los compuestos teniendo actividad de agonista de GPR119 producen aumentos en los niveles intracelulares de AMPc. En respuesta a los niveles aumentados de AMPc, los melanóforos desplazan de nuevo su pigmento a la periferia de la célula. Después de una hora, las células estimuladas son completamente dispersadas del pigmento. La monocapa celular en el estado dispersado absorbe mucha más luz en el rango de 600-650 nm. El aumento medido en la absorbencia comparada con la lectura de partida permite cuantificar el grado de estímulo del receptor y trazar una curva de dosis-respuesta.

Los materiales y los métodos relacionados con el ensayo de melanóforo son encontrados en las Pat. U.S. Nos. 5,462,856 y 6,051,386, la descripción de cada una de las cuales es incorporada aquí como referencia en su totalidad.

Otros ensayos para identificar un compuesto como agonista de GPR119 serán fácilmente evidentes para el especialista (véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 7, *infra*).

EJEMPLO 5:

CLONACIÓN COMPLETA DE GPR119 HUMANO ENDÓGENO

Un polinucleótido que codifica al GPR119 humano endógeno fue reproducido por PCR usando los cebadores específicos del GPR119

5'-GTCCTGCCACTTCGAGACATGG-3' (SEC. ID. NO:3; sentido, ATG como codón de iniciación

5'-GAAACTTCTCTGCCCTTACCGTC-3' (SEC. ID. NO:4; contrasentido, 3' de codón de parada)

y ADN genómico humano como plantilla. Fue utilizada polimerasa de ADN TaqPlus Precision™ (Stratagene) para la amplificación mediante el siguiente ciclo con el paso 2 al paso 4 repetidos 35 veces: 94 °C, 3 minutos; 94 °C, 1 minuto; 58 °C, 1 minuto; 72 °C, 2 minutos; 72 °C, 10 minutos.

Un fragmento PCR de 1.0 Kb del tamaño previsto fue aislado y clonado al vector de pCRII-TOPO™ (Invitrogen) y secuenciado totalmente usando el kit de secuencia de ADN T7 (Amersham). *Véase,* SEC ID NO:1 para la secuencia de ácido nucleico y SEC ID NO:2 para la secuencia de amino ácido deducida.

EJEMPLO 6:

EXPRESIÓN DEL RECEPTOR

Aunque una variedad de células está disponible en el arte para la expresión de receptores acoplados a la proteína G, es más preferido que sean utilizadas células de mamífero o melanóforos.

Los siguientes son ilustrativos; aquellos con habilidad ordinaria en el arte están acreditados con la capacidad de determinar aquellas técnicas que son preferentemente beneficiosas para las necesidades del fabricante. Véase, *por ejemplo,* el Ejemplo 4, *supra*, relacionado con los melanóforos.

a. **Transfección transitoria**

El día uno, $6x10^6$/ disco de 10 cm de células 293 son colocadas en placas. El día dos, son preparados dos tubos de reacción (las proporciones a seguir para cada tubo son por placa): el tubo A es preparado mezclando 4 µg de ADN (*por ejemplo*, vector pCMV; vector pCMV con receptor de ADNc, etc.) en 0.5 ml de DMEM libre de suero (Gibco BRL); el tubo B es preparado mezclando 24 µl de lipofectamina (Gibco BRL) en 0.5 ml de DMEM libre de suero. Los tubos A y B son mezclados por inversiones (varias veces), seguidas de incubación a temperatura ambiente durante 30-45 min. La mezcla es referida como la "mezcla de transfección". Las células 293 cultivadas en placas son lavadas con 1XPBS, seguido por la adición de 5 ml de DMEM libre de suero. 1 ml de la mezcla de transfección es agregado a las células, seguido de incubación durante 4 hrs a 37 °C/5% de CO_2. La mezcla de transfección es retirada por aspiración, seguida de la adición de 10 ml de DMEM/10% de Suero Fetal Vacuno. Las células son incubadas a 37 °C/5% de CO_2. Después de 48 hrs de incubación, las células son cosechadas y utilizadas para el análisis.

b. **Líneas Celulares Estables**

Aproximadamente $12x10^6$ células 293 son colocadas en una placa de cultivo de tejido de 15 cm. Cultivadas en Medio del DME Alto en Glucosa conteniendo 10% de suero fetal vacuno y de 1% de piruvato de sodio, L-l-glutamina y antibióticos. Veinticuatro horas después del cultivo en placa de células 293 (o hasta ~80% de confluencia), las células son transfectadas usando 12 µg de ADN (*por ejemplo*, vector de pCMV-neo con el receptor de ADNc). Los 12 µg de ADN son combinados con 60 µl de lipofectamina y 2 ml de Medio de DME Alto en Glucosa sin suero. El medio es aspirado de las placas y las células son lavadas una vez con medio sin suero. La mezcla de ADN, lipofectamina, y medio es agregada a la placa junto con 10 ml de medio sin suero. Después de la incubación a 37 °C durante cuatro a cinco horas, el medio es aspirado y son agregados 25 ml de medio conteniendo suero. Veinticuatro horas después de la transfección, el medio es aspirado nuevamente, y es agregado medio fresco con suero. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio es aspirado y es agregado medio con suero conteniendo genicitina (fármaco G418) a una concentración final de aproximadamente $12x10^6$ células 293 son cultivadas en placa sobre una placa de cultivo de tejido de 15 cm. Cultivadas en Medio de DME Alto en Glucosa conteniendo 10% de suero fetal vacuno y de 1% de piruvato de sodio, L-l-glutamina y antibióticos. Veinticuatro horas después del cultivo en placa de células 293 (o hasta ~80% de confluencia), las células son transfectadas usando 12 µg de ADN (por ejemplo, vector pCMV con receptor de ADNc). Los 12 µg de ADN son combinados con 60 µl de lipofectamina y 2 ml Medio de DME Alto en Glucosa sin suero. El medio es aspirado de las placas y las células son lavadas una vez con medio sin suero. La mezcla de ADN, lipofectamina, y medio es agregada a la placa junto con 10 ml de medio sin suero. Después de incubado a 37 °C durante cuatro a cinco horas, el medio es aspirado y son agregados 25 ml de medio conteniendo suero. Veinticuatro horas después de la transfección, el medio es aspirado nuevamente, y es agregado medio fresco con

suero. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, el medio es aspirado y es agregado medio con suero conteniendo genicitina (fármaco G418) a una concentración final de 500 µg/ml. Ahora las células transfectadas se someten a selección de las células transfectadas positivamente conteniendo el gen de resistencia a G418. El medio es remplazado cada cuatro a cinco horas mientras ocurre la selección. Durante la selección, las células son cultivadas para crear un conjunto estable, o divididas para la selección clonal estable.

EJEMPLO 7:

ENSAYO PARA IDENTIFICAR COMPUESTOS CANDIDATOS COMO AGONISTAS DE GPR119

Una variedad de enfoques está disponible para identificar compuestos candidatos como agonistas de GPR119. Los siguientes son ilustrativos; aquellos con habilidad ordinaria en el arte están acreditados con la capacidad de determinar aquellas técnicas que son preferentemente beneficiosas para las necesidades del fabricante. Los ensayos para identificar compuestos como agonistas de un receptor acoplado a la proteína G son bien conocidos por el especialista (véase, *por ejemplo*, la Solicitud Internacional WO 02/42451).

1. **Ensayos de enlace de la membrana: Ensayo [^{35}S]GTPγS**

Cuando un receptor acoplado a la proteína G está en su estado activo, ya sea como resultado de un enlace ligando o de activación constitutiva, el receptor se acopla a una proteína G y estimula la liberación de GDP y el enlace subsecuente de GTP a la proteína G.

La subunidad alfa del complejo proteína G-receptor actúa como una GTPasa e hidroliza lentamente el GTP a GDP, en cuyo momento el receptor normalmente es desactivado. Los receptores activados continúan intercambiando GDP por GTP. El análogo de GTP no hidrolizable, [^{35}S]GTPγS, puede ser utilizado para demostrar el enlace mejorado de [^{35}S]GTPγS a las membranas expresando receptores activados. La ventaja de usar enlace [^{35}S]GTPγS para medir la activación es que: (a) es genéricamente aplicable a todos los receptores acoplados a la proteína G; (b) es próximo en la superficie de la membrana haciendo menos probable que se recojan moléculas que afectan la cascada intracelular.

El ensayo utiliza la capacidad de los receptores acoplados a la proteína G de estimular el enlace [^{35}S]GTPγS a las membranas expresando los receptores relevantes. El ensayo es genérico y tiene aplicación en el descubrimiento del fármaco en todos los receptores acoplados a la proteína G.

Preparación de la membrana

En algunas realizaciones, membranas que comprenden un receptor acoplado a la proteína G de la invención y para ser usadas en la identificación de compuestos candidatos como, *por ejemplo*, agonistas del receptor, son preferentemente preparadas como sigue:

a. Materiales

El "Tampón de Raspado de la Membrana" está compuesto por 20 mM de HEPES y 10 mM de EDTA, pH 7.4; El "Tampón de Lavado de la Membrana" está compuesto por 20 mM de HEPES y 0.1 mM de EDTA, pH 7.4; El "Tampón de Enlace" está compuesto por 20 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, y 10 mM de $MgCl_2$, pH 7.4

b. Procedimiento

Todos los materiales serán conservados en hielo a lo largo del procedimiento. Primeramente, los medios serán aspirados de una monocapa confluente de células, seguido de enjuague con 10 ml de PBS frío, seguido de aspiración. Luego, 5 ml de Tampón de Raspado de la Membrana será agregado a las células de raspado; esto será seguido de transferencia del extracto celular a tubos de centrifuga de 50 ml (centrifugados a 20.000 rpm durante 17 minutos a 4 °C). Después de eso, el sobrenadante será aspirado y el pellet será suspendido de nuevo en 30 ml de Tampón de Lavado de la Membrana seguido de centrifugado a 20.000 rpm durante 17 minutos a 4 °C. El sobrenadante entonces será aspirado y el pellet será suspendido de nuevo en Tampón de Enlace. Esto será homogenizado entonces usando un homogenizador Brinkman Politron™ (explosiones de 15-20 segundos hasta que todo el material esté en suspensión). Ello es referido aquí como "Proteína de la Membrana".

Ensayo de Proteína Bradford

Después de la homogenización, la concentración de proteína de las membranas será determinada usando el Ensayo de la Proteína Bradford (la proteína puede ser diluida a alrededor de 1.5 mg/ml, licuada y congelada (-80 °C) para ser usada más tarde; cuando está congelada, el protocolo para el uso será el siguiente: el día del ensayo, la Proteína de la Membrana congelada es descongelada a temperatura ambiente, seguida de remolinado y después homogeneizada con un Politron a alrededor de 12 x 1.000 rpm durante alrededor de 5-10 segundos; es observado que para preparaciones múltiples, el homogenizador debe ser limpiado cuidadosamente entre la homogenización de diferentes preparaciones).

a. Materiales

Tampón de Enlace (conforme a lo anterior);

Reactivo de Tinte Bradford; Estándar de la Proteína Bradford será utilizado, siguiendo las instrucciones del fabricante (Biorad, cat. No. 500-0006).

b. Procedimiento

Tubos duplicados serán preparados, uno incluyendo la membrana, y uno como control "en blanco". Cada uno contenía 800 µl de Tampón de Enlace. Después de eso, 10 µl del Estándar de la Proteína Bradford (1 mg/ml) serán agregados a cada tubo, y entonces serán agregados 10 µl de la Proteína de la Membrana a un solo tubo (no al blanco). Después, 200 µl del Reactivo de Tinte Bradford será agregado a cada tubo, seguido de remolinado de cada uno. Pasados cinco (5) minutos,

279

los tubos serán remolinados de nuevo y el material en ellos será transferido a cubetas. Luego las cubetas serán leídas usando un espectrofotómetro CECIL 3041, de longitud de onda 595.

Ensayo de identificación

a. **Materiales**

El Tampón de GDP consiste en 37.5 ml de Tampón de Enlace y 2 mg de GDP (Sigma, cat. No. G-7127), seguido de una serie de diluciones en Tampón de Enlace para obtener 0.2 µM de GDP (la concentración final de GDP en cada pocillo fue 0.1 µM de GDP); cada pocillo comprendiendo un compuesto candidato, tiene un volumen final de 200 µl consistente en 100 µl de Tampón de GDP (concentración final, 0.1 µM de GDP), 50 µl de Proteína de la Membrana en Tampón de Enlace, y 50 µl de [^{35}S]GTPγS (0.6 nM) en Tampón de Enlace (2.5 µl de [^{35}S]GTPγS por 10 ml de Tampón de Enlace).

b. **Procedimiento**

Los compuestos candidatos serán identificados preferentemente usando un formato de placa de 96 pocillos (estas pueden ser congeladas a -80 °C). La Proteína de la Membrana (o membranas con vector de expresión excluyendo el GPCR diana, como control), será homogeneizada brevemente hasta estar en suspensión. Luego será determinada la concentración de la proteína usando el Ensayo de Proteína Bradford explicado anteriormente. La Proteína de la Membrana (y el control) serán diluidos entonces a 0.25 mg/ml en Tampón de Enlace (concentración final del ensayo, 12.5 µg/pocillo). Después, 100 µl de Tampón de GDP fueron agregados a cada pocillo de un Wallac Scintistrip™ (Wallac). Una herramienta con aguja será utilizada entonces para transferir 5 µl de un compuesto candidato a tal pocillo (*es decir*, 5 µl en el volumen total de ensayo de 200 µl es una proporción 1:40 tal que la concentración final de identificación del compuesto candidato es 10 µM). Una vez más, para evitar la contaminación, después de cada paso de transferencia la herramienta con aguja debe ser enjuagada en tres depósitos comprendiendo agua (1X), etanol (1X) y agua (2X) – el líquido excedente debe ser sacudido de la herramienta después de cada enjuague y secado con papel y kimwipes. Después de eso, 50 µl de Proteína de la Membrana serán agregados a cada pocillo (también fue utilizada un pocillo de control comprendiendo las membranas sin GPCR diana), y preincubados durante 5-10 minutos a temperatura ambiente. Después de eso, 50 µl de [^{35}S]GTPγS (0.6 nM) en Tampón de Enlace serán agregados a cada pocillo, seguido de incubación en un agitador durante 60 minutos a temperatura ambiente (de nuevo, en este ejemplo, las placas fueron cubiertas con lámina).

Luego el ensayo será detenido haciendo girar las placas a 4000 rpm durante 15 minutos a 22 °C. Luego las placas serán aspiradas con un colector múltiple de 8 canales y selladas con cubiertas de placa. Luego las placas serán leídas en un Wallac 1450 usando la configuración "Prot. #37" (según las instrucciones del fabricante).

240

2. Ensayo de Adenilil ciclasa

Un kit de Adenilil ciclasa Flash Plate™ (New England Nuclear; Cat. No. SMP004A) diseñado para ensayos a base de células puede ser modificado para usarlo con membranas de plasma crudas. Los pocillos del Flash Plate pueden contener una cubierta de centelleo la cual también contiene un anticuerpo específico reconociendo el AMPc. El AMPc generado en los pocillos puede ser cuantificado mediante una competencia directa por el enlace del trazador radiactivo del AMPc hasta el anticuerpo de AMPc. Lo siguiente sirve como un breve protocolo para la medición de cambios en los niveles de AMPc en las células enteras que expresan los receptores.

En ciertas realizaciones, un kit de Adenilil ciclasa Flash Plate™ (New England Nuclear; Cat. No. SMP004A) es utilizado para la identificación de compuestos candidatos tales como, *por ejemplo*, agonistas de GPR119 de acuerdo con el siguiente protocolo.

Las células transfectadas con un receptor acoplado a la proteína G de la invención son cosechadas aproximadamente tres días después de la transfección. Las membranas son preparadas mediante homogenización de células suspendidas en el tampón conteniendo 20 mM de HEPES, pH 7.4 y 10 mM de $MgCl_2$. La homogenización es realizada en hielo usando un Brinkman Polytron™ durante aproximadamente 10 segundos. El homogenato resultante es centrifugado a 49.000 X g durante 15 minutos a 4 °C. El pellet resultante es suspendido entonces de nuevo en tampón conteniendo 20 mM de HEPES, pH 7.4 y 0.1 de mEDTA, homogenizado durante 10 segundos, seguido de centrifugación a 49.000 x g durante 15 minutos a 4 °C. El pellet resultante es almacenado entonces a -80 °C hasta ser utilizado. El día de la detección de identificación directa, el pellet de membrana es deshelado lentamente a temperatura ambiente, suspendido de nuevo en tampón conteniendo 20 mM de HEPES, pH 7.4 y 10 mM de $MgCl_2$, para producir una concentración final de proteína de 0.60 mg/ml (las membranas resuspendidas son colocadas en hielo hasta ser usadas).

Estándares de AMPc y Tampón de Detección (comprendiendo 2 µCi de trazador {[^{125}I]AMPc (100 µl) por 11 ml de Tampón de Detección] son preparados y conservados de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El Tampón de Enlace fue preparado fresco para la selección y contenía 20 mM de HEPES, pH 7.4, 10 mM de $MgCl_2$, 20 mM de fosfocreatina (Sigma), 0.1 unidades/ml de creatina fosfoquinasa (Sigma), 50 µM de GTP (Sigma), y 0.2 mM de ATP (Sigma); Luego el Tampón de Ensayo fue almacenado en hielo hasta ser utilizado.

Compuestos candidatos son agregados, preferentemente, a *por ejemplo* una placa de 96 pocillos (3 µl/pocillo; 12 µM de concentración final de ensayo), junto con 40 µl de Proteína de la Membrana (30 µg/pocillo) y 50 µl de Tampón de Ensayo. Esta mezcla fue incubada entonces durante 30 minutos a temperatura ambiente, con agitación suave.

Después de la incubación, 100 µl de Tampón de Detección son agregados a cada pocillo, seguido de incubación durante 2-24 horas. Luego las placas son contadas en un lector de placas Wallac MicroBeta™ usando "Prot. #31" (según las instrucciones del fabricante).

3. Ensayo de Reportero CRE-Luc

Células 293 y 293T son cultivadas en placas de 96 pocillos a una densidad de 2 x 10^4 células por pocillo y fueron transfectadas usando Reactivo de Lipofectamina (BRL) al día siguiente según las instrucciones del fabricante. Una mezcla de ADN/lípido es preparada para cada transfección a los 6 pocillos como sigue: 260 ng de ADN del plásmido en 100 µl de DMEM son mezclados suavemente con 2 µl de lípido en 100 µl de DMEM (260 ng de ADN de plásmido consisten en 200 ng de un plásmido reportero 8xCRE-Luc, 50 ng de pCMV comprendiendo un receptor acoplado a la proteína G de la invención o pCMV solo, y 10 ng de un plásmido de expresión de GPRS [GPRS en pcDNA3 (Invitrogen)]. El plásmido reportero 8XCRE-LuC fue preparado como sigue: vector SRIF-β-gal fue obtenido clonando el promotor de somatostatina de rata (-71/+51) en el sitio BglV-HindIII en el Vector Básico pβgal (Clontech). Ocho (8) copias del elemento de respuesta de AMPc fueron obtenidas por PCR a partir de una plantilla de adenovirus AdpCF126CCRE8 [*véase*, Suzuki y otros, Hum Gene Ther (1996) 7:1883-1893; cuya descripción es incorporada aquí como referencia en su totalidad) y clonadas al vector SRIF-β-gal en el sitio Kpn-BglV, resultando en el vector reportero 8xCRE-β-gal. El plásmido reportero 8xCRE-Luc fue generado substituyendo el gen de beta-galactosidasa en el vector reportero 8xCRE-β-gal con el gen de luciferasa obtenido del vector básico pGL3 (Promega) en el sitio HindIII-BamHI. Pasados 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la mezcla de ADN/lípido es diluida con 400 µl de DMEM y 100 µl de la mezcla diluida son agregados a cada pocillo. 100 µl de DMEM con 10% de FCS son agregados a cada pocillo después de una incubación de 4 hrs en una incubadora de cultivo de célula. Al día siguiente las células transfectadas son cambiadas con 200 µl/pocillo de DMEM con 10% de FCS. Ocho (8) horas más tarde, los pocillos son cambiados a 100 µl/pocillo de DMEM sin rojo de fenol, después de un lavado con solución salina con tampón de fosfato. La actividad de luciferasa es medida al día siguiente usando el kit de ensayo del gen reportero LucLite™ (Packard) siguiendo las instrucciones del fabricante y leída en un contador de centelleo y luminiscencia 1450MicroBeta™ (Wallac).

EJEMPLO 8:

COMPUESTO RADIOMARCADO

En ciertas realizaciones, un compuesto conocido como ligando de un receptor acoplado a la proteína G de la invención es radiomarcado. Un compuesto radiomarcado como es descrito aquí puede ser utilizado en un ensayo de detección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede ser evaluado con respecto a su capacidad de reducir el enlace del ligando conocido radiomarcado al receptor, por su capacidad de reducir la formación del complejo entre el ligando conocido radiomarcado y el receptor. Los radionúclidos adecuados que pueden ser incorporados en compuestos de la presente invención incluyen pero no están limitados a ^{3}H (también escrito como T), ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F,

^{125}I, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{15}O, ^{13}N, ^{35}S y ^{77}Br. Los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S ó ^{82}Br serán generalmente los más útiles.

Es entendido que un "compuesto radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido es seleccionado del grupo consistente en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br. En algunas realizaciones, el radionúclido es ^{3}H ó ^{14}C. Por otra parte, será entendido que todos los átomos representados en los compuestos conocidos como ligandos de un receptor acoplado a la proteína G de la invención pueden ser el isótopo de tales átomos ocurriendo más comúnmente o el radioisótopo más escaso o isótopo no radiactivo.

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos a compuestos orgánicos incluyendo aquellos aplicables a aquellos compuestos conocidos como ligandos de un receptor acoplado a la proteína G de la invención son bien conocidos en la técnica e incluyen la incorporación de niveles de actividad del tritio a las moléculas diana incluyendo: **A.** Reducción Catalítica con Gas Tritio - Este procedimiento produce normalmente productos de elevada actividad específica y requiere de precursores halogenados o no saturados. **B.** Reducción con Borohidrato de Sodio [^{3}H] - Este procedimiento es más barato y requiere precursores conteniendo grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares. **C.** Reducción con Hidruro de Aluminio de Litio [^{3}H] - Este procedimiento ofrece productos con actividades específicas casi teóricas. El mismo también requiere precursores conteniendo grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares. **D.** Marcado de Exposición al Gas Tritio - Este procedimiento implica exponer los precursores conteniendo protones cambiables al gas tritio en presencia de un catalizador adecuado. **E.** N-Metilación usando Yoduro Metílico [^{3}H] - Este procedimiento es empleado generalmente para preparar productos O-metílicos o N-metílicos (^{3}H) tratando precursores apropiados con yoduro metílico (^{3}H) de elevada actividad específica. Este método en general permite una elevada actividad específica, tal como alrededor de 80-87 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para la incorporación de niveles de actividad de ^{125}I a las moléculas diana incluyen: **A.** Reacciones Sandmeyer y similares – Este procedimiento transforma un aril o heteroaril amina en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente en un compuesto marcado ^{125}I usando $Na^{125}I$. Un procedimiento representado fue reportado por Zhu, D.-G. y colaboradores en *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 943-948. **B.** Orto ^{125}Iodación de fenoles – Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol como fue reportado por Collier, T. L. y colaboradores en *J. Labelled Compd Radiopharm.* **1999**, *42*, S264-S266. **C.** Intercambio de aril y heteroaril bromuro con ^{125}I – Este método es generalmente un proceso de dos pasos. El primer paso es la conversión del aril o heteroaril bromuro en el intermedio de tri-alquiltina correspondiente usando por ejemplo, una reacción catalizada con Pd [es decir $Pd(Ph_3P)_4$] o por un aril o heteroaril litio, en presencia de una tri-alquiltinhaluro o hexaalquilditina [por ejemplo, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representado fue reportado por Bas, M.-D. y colaboradores en *J. Labelled Compd Radiopharm.* **2001**, *44*, S280-S282.

Las técnicas precedentes están concebidas como ilustrativas y no limitantes. Otras técnicas para radiomarcado de un compuesto conocido como ligando de un receptor acoplado a la proteína G de la invención, son bien conocidas por el especialista.

Ejemplo 9:

Ensayo de enlace al receptor

Un compuesto de prueba puede ser evaluado con respecto a su capacidad de reducir la formación del complejo entre un compuesto conocido como ligando de un receptor acoplado a la proteína G de la invención y el receptor. En ciertas realizaciones, el ligando conocido es radiomarcado. El compuesto radiomarcado puede ser utilizado en un ensayo de detección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede ser evaluado con respecto a su capacidad de reducir el enlace del ligando conocido radiomarcado al receptor, por su capacidad de reducir la formación del complejo entre el ligando conocido radiomarcado y el receptor.

Protocolo de ensayo para la detección del complejo entre un compuesto conocido como ligando de un receptor acoplado a la proteína G de la invención y el receptor

A. Preparación del receptor

Células 293 son transfectadas transitoriamente con 10 μg del vector de expresión comprendiendo un polinucleótida codificando a un receptor acoplado a la proteína G de la invención usando 60 μl de Lipofectamina (por plato de 15 cm). Las células transfectadas transitoriamente son cultivadas en el plato durante 24 horas (75% de confluencia) con un cambio de medios y removidas con 10 ml/plato de tampón Hepes-EDTA (20 mM Hepes + 10 mM de EDTA, pH 7.4). Luego las células son centrifugadas en una centrifuga Beckman Coulter durante 20 minutos, 17.000 rpm (rotor JA-25.50). Posteriormente, el pellet es suspendido de nuevo en 20 mM de Hepes + 1 mM de EDTA, pH 7.4 y homogenizado con un homogenizador Dounce de 50- ml y centrifugado de nuevo. Después de remover el sobrenadante, los pellets son almacenados a -80 °C, hasta ser utilizados en el ensayo de enlace. Al ser utilizadas en el ensayo, las membranas son descongeladas en hielo durante 20 minutos y luego son agregados 10 mL de tampón de incubación (20 mM de Hepes, 1 mM de $MgCl_2$, 100 mM de NaCl, pH 7.4). Luego las membranas son remolinadas para suspender de nuevo el pellet de membrana cruda y homogenizadas con un homogenizador Brinkmann Pt-3100 Polytron durante 15 segundos a configuración 6. La concentración de la proteína en la membrana será determinada usando el ensayo de proteína Bradford BRL.

B. Ensayo de enlace

Para el enlace total, un volumen total de 50 μl de membranas diluidas apropiadamente (diluidas en tampón de ensayo conteniendo 50 mM de Tris HCl (pH 7.4), 10 mM de $MgCl_2$, y 1 mM de EDTA; 5-50 μg de proteína) es agregado a las placas de microtitulación de polipropileno de 96

pocillos seguido de la adición de 100 µl de tampón de ensayo y 50 µl de un ligando conocido radiomarcado. Para el enlace no especifico, son agregados 50 µl de tampón de ensayo en lugar de 100 µl y 50 µl adicionales de 10 uM de dicho ligando conocido el cual no es radiamarcado son agregados antes de ser agregados 50 µl de dicho ligando conocido radiomarcado. Luego las placas son incubadas a temperatura ambiente durante 60-120 minutos. La reacción de enlace es terminada filtrando las placas de ensayo a través de una placa de filtración Microplate Devices GF/C Unifilter con un cosechador de placa Brandell de 96 pocillos seguido de lavado con 50 mM de Tris HCl frío, pH 7.4 conteniendo 0.9% de NaCl. Entonces, el fondo de la placa de filtración es sellado, son agregados 50 µl de Optiphase Supermix a cada pocillo, la parte superior de las placas es sellada, y las placas son contadas en un contador de centelleo Trilux MicroBeta. Para determinar si menos del complejo entre dicho ligando conocido radiomarcado y dicho receptor es formado en presencia de un compuesto de prueba, en lugar de agregar 100 µl de tampón de ensayo, son agregados 100 µl de dicho compuesto de prueba apropiadamente diluido a los pocillos apropiados seguido de la adición de 50 µl de dicho ligando conocido radiomarcado.

Un nivel de enlace específico del ligando conocido radiomarcado en presencia del compuesto de prueba menor que un nivel de enlace específico del ligando conocido radiomarcado en ausencia del compuesto de prueba es indicativo de menos complejo entre dicho ligando conocido radiomarcado y dicho receptor siendo formado en presencia del compuesto de prueba que en ausencia del compuesto de prueba.

EJEMPLO 10

EXPRESIÓN DE GPR119 EN EL INTESTINO

La expresión de ARNm de GPR119 en varios tejidos fue determinada usando el ensayo de protección de RNasa (RPA).

ARN de tejido de ratón fue obtenido comercialmente (Clontech). Un fragmento protegido de 255 bp de GPR119 del ratón fue clonado a vector de clonación pCRII-TOPO (Invitrogen). La secuencia del fragmento protegido de 255 bp era como sigue (están subrayados los nucleótidos que comprenden la región codificadora del GPR119 de ratón):

5'-CTGGCCTGCCAGTAATGGCCAGAACGGTGCTGTGACTCTGAGCCTATAGCACAT
CTAATCCTGTCCCATGAGAATCTGAGCTCGCCATCCAGCATGCCTTTGTAAGTGGA
AGTGCTGCTACCTCACCATGGAGTCATCCTTCTCATTTGGAGTGATCCTTGCTGTCC
TAACCATCCTCATCATTGCTGTTAATGCACTGGTAGTTGTGGCTATGCTGCTATCAA
TCTACAAGAATGATGGTGTTGGCCTTTGCTT-3' (SEQ ID NO:5).

El tamaño de la sonda completa fue 356 bp. El plásmido fue linearizado con BamH1 y gel purificado usando el Sephaglass Bandprep Kit (Amersham). Después de la purificación en gel del

fragmento, fue hecha una ribosonda por transcripción *in vitro* usando polimerasa de ARN T7 (Ambion Maxiscript Kit). La sonda fue purificada por electroforesis en gel de acrilamida e hidrolizada con 20 ug del ARN total a 45 °C durante la noche. Los híbridos fueron digeridos con RNAsa al día siguiente y corridos en un 5% de gel de acrilamida para detectar los resultados (Ambion, kit RPA III). Todos los procedimientos para la transcripción *in vitro* y las reacciones de RPA fueron siguiendo las instrucciones del fabricante.

El nivel más elevado de la expresión de GPR119 fue encontrado en islotes pancreáticos, aunque también fue encontrado que el GPR119 es expresado en el colon y en menor medida en el intestino delgado. *Véase la* ***Figura 3***.

EJEMPLO 11

EXPRESIÓN DE GPR119 EN LA LÍNEA DE LA CÉLULA ENTEROENDOCRINA GLUTAG.

El análisis de manchado Northern fue utilizado para determinar el nivel de expresión de ARNm de GPR119 en GLUTag (sublina *Fla*; véase el Ejemplo 12, *infra*), HIT-T15 (una línea de la célula beta pancreática de hámster; ATCC No. CRL-1777), y NCI-H716 (una línea de célula endocrina humana; ATCC No. CRL-251). GLUTag es una línea de célula enteroendocrina del ratón que secreta GLP-1 [Brubaker y otros, Endocrinology (1998) 139:4108-4114].

El ARN fue extraído de las células cultivadas de tejido usando ARN Bee (Prueba-Tel) Diez (10) μg de ARN total fueron separados en 0.8% de electroforesis en gel de agarosa, y manchado sobre la membrana de nailon (Amersham). La mancha de ARN fue hibridada con sonda de ADNc de GPR119 de ratón marcado ^{32}P (véase, *por ejemplo*, GPR119 de ratón, GenBank® No. de Entrada AY288423), seguida de resondeo con una sonda de ADNc de GPR119 de ratón marcado ^{32}P para ARNm de preproglucagón de ratón como control. Las señales de hibridación fueron visualizadas mediante autoradiografía.

Células GLUTag (sublina *Fla*; véase el Ejemplo 12, *infra*) fueron encontradas expresando GPR119 y preproglucagón. *Véase la* ***Figura 4***.

EJEMPLO 12

EL AGONISTA DE GPR119 ELEVA EL AMPC INTRACELULAR EN LAS CÉLULAS GLUTAG

GLUTag es una línea de célula enteroendocrina del ratón que secreta GLP-1 [Brubaker y otros, Endocrinology (1998) 139:4108-4114]. El efecto del agonista de GPR119 en el nivel de AMPc intracelular en células enteroendocrinas de GLUTag (sublina *Fla*) fue determinado. La sublina *Fro* de GLUTag fue utilizada como control negativo. El análisis de manchado Northern (*inserción*) usando ADNc de GPR119 de ratón como sonda (véase, *por ejemplo*, GPR119 de ratón, GenBank® No. de Entrada AY288423) indicó que la sublina *Fla* de GLUTag expresa GPR119, mientras la sublina *Flo* de GLUTag no expresa perceptiblemente GPR119.

Las células GluTag (GLUTag-Fla y GLUTag-Fro) fueron cultivadas en placa a ~85% de confluencia en placa de cultivo de tejido de 15 cm con medio regular de crecimiento. Al día siguiente, las células fueron raspadas con tampón de raspado frío (20 mM de HEPES, 10 mM de EDTA, pH 7.4) y rotadas a 1000 rpm durante 17 minutos a 4 °C. Los pellets de célula fueron lavados con Tampón de Lavado de Membrana frío (20 mM de HEPES, 0.1 mM de EDTA, pH 7.4) y rotados de nuevo como anteriormente. Los pellets de membrana fueron suspendidos de nuevo en Tampón de Enlace frío (20 mM de HEPES, 1 mM de $MgCl_2$, 100 mM de NaCl, pH 7.4) y homogenizadas dos veces usando un homogenizador Politron™ (Modelo No. PT3100; Brinkman) a 7000 rpm durante 10 segundos. La concentración de proteína fue determinada mediante Ensayo Bradford. Las membranas de la célula fueron diluidas a una concentración de proteína de 0.2 mg/ml en Tampón de Enlace. (La concentración final de ensayo fue 10 ug/pocillo).

El ensayo de ciclasa fue hecho con un kit de Adenilil ciclasa Flash Plate™ (New England Nuclear; Cat. No. SMP004A). Los pocillos de Flash Plate contienen una cubierta de centelleo la cual también contiene un anticuerpo específico reconociendo al AMPc. El AMPc generado en los pocillos puede ser cuantificado mediante una competencia directa por el enlace del trazador radiactivo del AMPc hasta el anticuerpo de AMPc.

Los detalles del ensayo de ciclasa como fue realizado son descritos aquí. Estándares de AMPc y Tampón de Detección (comprendiendo 1 µCi de trazador [125I] AMPc (50 µl) por 11 ml de Tampón de Detección) son preparados y conservados de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Agonista de GPR119 AR231453 fue preparado fresco y diluido en serie en 50 ul de 2x tampón de reconstitución preparado fresco (20 mM de fosfocreatina, 20 unidades/50 ul de creatina fosfoquinasa, 20 uM de GTP, 0.2 mM de ATP, 1 mM de IBMX). Ocho dosis del agonista de GPR119, a partir de 10 uM hasta 1.27 nM, fueron probadas. El ensayo fue realizado en una placa Flash Plate de 96 pocillos. Primero fueron agregados agonista de GPR119 y estándares de AMPc a los pocillos apropiadas. Luego las membranas de célula fueron agregadas a los pocillos, y la placa fue incubada durante 60 minutos a temperatura ambiente. 100 ul de mezcla de detección conteniendo trazador ^3H-AMPc fueron agregados entonces a cada pocillo. Las placas fueron incubadas durante dos horas adicionales, después de las cuales las muestras fueron contadas en un contador de centelleo Wallac MicroBeta. Los valores de AMPc/pocillo fueron extrapolados entonces a partir de una curva de AMPc estándar la cual estaba contenida dentro de cada placa de ensayo.

Fue encontrado que el agonista de GPR119 eleva el nivel de AMPc intracelular en las células GLUTag-Fla que expresan GPR119, pero no en las células GLUTag-Fro que no expresan GPR119. Fue encontrado que el agonista de GPR119 eleva el AMPc en las células GLUTag con un EC50 de alrededor de 4.3 nM. *Véase la **Figura 5***.

EJEMPLO 13

EL AGONISTA DE GPR119 ESTIMULA LA SECRECIÓN DE GLP-1 EN LAS CÉLULAS GLUTAG

Células GLUTag-Fla (véase el Ejemplo 12, *supra*) fueron cultivadas en placas de 24 pocillos el día uno en medio de cultivo completo (DMEM/10% de FBS). El día dos el medio de cultivo fue substituido por un medio bajo en glucosa (DMEM/3 mM de Glucosa/10% de FBS). El día tres las células fueron lavadas dos veces con 1XPBS. Las células GLUTag-Fla lavadas fueron estimuladas con el agonista de GPR119 (AR231453) en varias concentraciones o con forscolina (1 uM) como control positivo en DMEM libre de suero con 15 mM de glucosa durante una hora a 37 °C y 5% de CO2 en una incubadora de cultivo de tejido. Los sobrenadantes fueron recogidos entonces y aclarados por centrifugación a 500 g y 4 °C durante 5 minutos. El GLP-1 liberado en el sobrenadante fue determinado mediante ELISA usando reactivos comprados a LINCO Research Laboratory [kit ELISA de Péptido-1 análogo al glucagón (activo). Cat. # EGLP-35K].

Fue encontrado que las células GLUTag-Fla secretan GLP-1 cuando fueron estimuladas con agonista de GPR119. *Véase la **Figura 6***.

EJEMPLO 14: EFECTO DEL AGONISTA DE GPR119 AR244061 Y LOS INHIBIDORES DE DPP-IV EN LA DISMINUCIÓN DE UN NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE EN LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL DE LA GLUCOSA (OGTT) EN RATONES.

La prueba de tolerancia oral de la glucosa (oGTT) en ratones de 7-8 semanas de nacidos fue realizada como es descrito aquí. A ratones ayunados durante la noche (n=8 ratones por grupo de tratamiento) les fue administrado por vía de sonda oral con vehículo, un agonista de GPR119 (AR244061 diferente al utilizado en el Ejemplo 1), un inhibidor de DPP-IV (MK-0431, LAF237 ó FE107542), o una combinación de agonista de GPR119 e inhibidor de DPP-IV. El agonista de GPR119 AR244061 fue administrado a 10 mpk ó 30 mpk (miligramo de compuesto por kilogramo de peso corporal). Los inhibidores de DPP-IV MK-0431 y LAF237 fueron administrados a 1 mpk, y FE107542 fue administrado a 10 mpk. Una hora después de dosificar el compuesto, un bolo de glucosa (2 g/kg) fue entregado por vía oral, y fueron recogidas muestras de sangre de la cola para medir la glucosa en sangre en los minutos 0, 30, 60 y 120. los resultados obtenidos para el MK-0431 son mostrados en la ***Figura 7***; los resultados obtenidos para el LAF237 son mostrados en la ***Figura 8***; y los resultados obtenidos para el FE107542 son mostrados en la ***Figura 9***. Para cada grupo de tratamiento, la curva de la excursión glicémica fue representada gráficamente y es presentada con la concentración de glucosa en sangre dada en valores medios +/- error estándar de la media (SEM). El Área Bajo la Curva (AUC) de la excursión glicémica fue calculada y reportada como AUC (% de control del vehículo).

De la inspección de la ***Figura 7***, de la ***Figura 8*** y de la ***Figura 9***, es evidente que aun cuando en las concentraciones utilizadas tanto el agonista de GPR119 (un agonista de GPR119 diferente al usado en el Ejemplo 1) como el inhibidor de DPP-IV solos (para cada uno de tres inhibidores de DPP-IV diferentes) proporcionaron control glicémico medible, la combinación de agonista de GPR119 e

REIVINDICACIONES

Lo que es reivindicado es:

1. *Un método para tratar o prevenir la diabetes o* una condición relacionada con la misma que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo.

3. Un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

5. Un método para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación *1* ó la reivindicación 2, *donde la diabetes es* diabetes Tipo 2.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, donde la condición relacionada con la diabetes es seleccionada del grupo consistente en hiperglucemia, tolerancia a la glucosa deteriorada, resistencia a la insulina, insuficiencia de la célula-beta pancreática, insuficiencia de la célula enteroendocrina, glucosuria, acidosis metabólica, cataratas, nefropatía

deabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad de la arteria coronaria diabética, enfermedad cerebrovascular diabética, enfermedad vascular periférica diabética, síndrome metabólico, hiperlipidemia, ateroesclerosis, derrame cerebral, hipertensión, y obesidad.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 3 ó la reivindicación 4, donde la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre es seleccionada del grupo consistente en diabetes, una condición relacionada con la diabetes, infarto del miocardio, deterioro del aprendizaje, deterioro de la memoria, y un desorden neurodegenerativo.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 3 ó la reivindicación 4, donde la condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre es un desorden neurodegenerativo seleccionado del grupo consistente en daño cerebral excitotóxico causado por convulsiones epilépticas severas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad asociada al prión, derrame cerebral, enfermedad de la moto-neurona, deterioro del aprendizaje y la memoria, lesión traumática del cerebro, lesión de la médula espinal, y neuropatía periférica.

11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 10, donde el individuo es un humano.

12. Una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV.

13. Una forma de dosificación de una composición de acuerdo con la reivindicación 12, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son administrados en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo.

14. Una forma de dosificación de una composición de acuerdo con la reivindicación 12, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

15. Una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, para ser usada en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

18. Un método de preparación de una composición farmacéutica, dicho método comprendiendo la mezcla de un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, dicho método comprendiendo además el paso de preparar una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, dicho método comprendiendo además el paso de preparar una forma de dosificación de la composición farmacéutica donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

21. Una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

22. Una forma de dosificación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en un individuo.

23. Una forma de dosificación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en un individuo.

24. Un método para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 ó la reivindicación 22.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 24, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre en el individuo.

26. Un método para tratar o prevenir una condición mejorada incrementando un nivel de GLP-1 en sangre que comprende la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 ó la reivindicación 23.

27. Un método para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre que comprende la administración a un individuo con déficit de GLP-1 de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 ó la reivindicación 23.

28. Un método de acuerdo con la reivindicación 26 ó la reivindicación 27, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el individuo.

29. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20, y 24 a la 28, donde el individuo es un humano.

30. El uso de una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para la producción de un medicamento para tratar o prevenir la diabetes o una condición relacionada con la misma.

31. Un uso de acuerdo con la reivindicación 30, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV son proporcionados en cantidades suficientes para disminuir un nivel de glucosa en sangre.

32. El uso de una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para la producción de un medicamento para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

33. El uso de una composición que comprende un agonista de GPR119 y un inhibidor de DPP-IV para la producción de un medicamento para tratar o prevenir un déficit de GLP-1.

34. Un uso de acuerdo con la reivindicación 32 ó la reivindicación 33, donde el agonista de GPR119 y el inhibidor de DPP-IV están en cantidades suficientes para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre.

293

35. Un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para el tratamiento o prevención de una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos de:

(a) poner en contacto un compuesto de prueba con una célula hospedera o con la membrana de una célula hospedera que expresa un receptor acoplado a la proteína G, donde el receptor acoplado a la proteína G comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo consistente en:

(i) aminoácidos 1-335 de SEC ID NO.:2;

(ii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO.:2;

(iii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO.:2, con la condición de que el receptor no comprenda la secuencia de aminoácido de SEC ID NO.:2;

(iv) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia de nucleótido, dicha secuencia de nucleótido siendo la secuencia obtenible mediante un proceso comprendiendo la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de ADN humano usando cebadores específicos SEC ID NO.:3 y SEC ID NO.:4;

(v) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia de nucleótido, dicha secuencia de nucleótido hibridando en condiciones severas para el complemento de SEC ID NO.:1; y

(vi) un fragmento biológicamente activo de una cualquiera de (i) hasta (v); y

(b) determinar la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la funcionalidad del receptor es indicativa que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

36. Un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos del método de la reivindicación 35, y comprendiendo además:

(c) poner en contacto un compuesto que estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b) in vitro con una célula enteroendocrina de mamífero; y

294

(d) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

37. Un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos del método de la reivindicación 36, y comprendiendo además:

(c) administrar un compuesto que estimula la funcionalidad del receptor en el paso (b) a un mamífero; y

(d) determinar si el compuesto aumenta un nivel de GLP-1 en el mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 37, donde el mamífero es un mamífero no humano.

39. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 35 a la 38, donde la célula hospedera comprende un vector de expresión, dicho vector de expresión comprendiendo un polinucleótido codificando al receptor acoplado a la proteína G.

40. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, donde dicha determinación es a través de la medición de un nivel de un segundo mensajero seleccionado del grupo consistente en AMP cíclica (AMPc), GMP cíclico (GMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), actividad quinasa MAP, actividad quinasa MAPK/ERK quinasa-1 (MEKK1) y Ca2+.

41. Un método de acuerdo con la reivindicación 40, donde un nivel de AMPc es aumentado.

42. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, donde dicha determinación es mediante el uso de un ensayo de Melanóforo, o mediante la medición del enlace GTPγS a una membrana comprendiendo dicho GPCR.

43. Un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para el tratamiento o prevención de una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos de:

(a) poner en contacto *un receptor* acoplado a la proteína G con un ligando conocido opcionalmente marcado al receptor en presencia o ausencia de un compuesto de prueba, donde el receptor acoplado a la proteína G comprende una secuencia de aminoácido seleccionada del grupo consistente en:

(i) aminoácidos 1-335 de SEC ID NO.:2;

(ii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO.:2;

(iii) aminoácidos 2-335 de SEC ID NO.:2, con la condición de que el receptor no comprenda la secuencia de aminoácido de SEC ID NO.:2;

(iv) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia de nucleótido, dicha secuencia de nucleótido siendo la secuencia obtenible mediante un proceso comprendiendo la realización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de ADN humano usando cebadores específicos SEC ID NO.:3 y SEC ID NO.:4;

(v) la secuencia de aminoácido de un receptor acoplado a la proteína G codificado por un polinucleótido comprendiendo una secuencia de nucleótido, dicha secuencia de nucleótido hibridando en condiciones severas para el complemento de SEC ID NO.:1; y

(vi) un fragmento biológicamente activo de una cualquiera de (i) hasta (v); y

(b) detectar el complejo entre dicho ligando conocido y dicho receptor; y

(c) determinar si dicho complejo es menos formado en presencia del compuesto de prueba que en ausencia del compuesto de prueba;

donde dicha determinación es indicativa que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

44. Un método para *identificar* secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos del método de la reivindicación 43, y comprendiendo además:

296

(d) poner en contacto un compuesto en presencia del cual menos de dicho complejo es formado en el paso (c) in vitro con una célula enteroendocrina de mamífero; y

(e) determinar si el compuesto estimula la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para estimular la secreción de GLP-1 a partir de la célula enteroendocrina de mamífero es indicativa que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

45. Un método para identificar secretagogos de GLP-1 ó compuestos útiles para tratar o prevenir una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre, comprendiendo los pasos del método de la reivindicación 43, y comprendiendo además:

(d) administrar un compuesto en presencia del cual menos de dicho complejo es formado en el paso (c) a un mamífero; y

(e) determinar si el compuesto aumenta un nivel de GLP-1 en el mamífero;

donde la capacidad del compuesto de prueba para aumentar un nivel de GLP-1 en sangre en el mamífero es indicativa que el compuesto de prueba es un secretagogo de GLP-1 ó un compuesto útil para prevenir o tratar una condición mejorada aumentando un nivel de GLP-1 en sangre.

46. Un método de acuerdo con la reivindicación 45, donde el mamífero es un mamífero no humano.

47. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 43 a la 46, donde el receptor es recombinante.

107 WO1 ST25.txt

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Arena Pharmaceuticals, Inc.
Chu, Zhi-Liang
Leonard, James
Al-Shamma, Hussien
Jones, Robert M.

<120> TERAPIA COMBINATORIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y DE CONDICIONES RELACIONADAS CON LA MISMA O PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES MEJORADAS AUMENTANDO UN NIVEL DE GLP-1 EN SANGRE

<130> 107.WO1

<150> 60/643,086
<151> 2005-01-10

<150> 60/683,172
<151> 2005-05-19

<150> 60/726,880
<151> 2005-10-14

<160> 5

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1
<211> 1006
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 1
atggnatcat ctttctcatt tgggtgatc cttgctgtcc tggcctccct catcattgct 60

actaacacac tagtggctgt ggctgtgctg ctgttgatcc acaagaatga tggtgtcagt 120

ctctgcttca ccttgaatct ggctgtggct gacaccttga ttggtgtggc catctctggc 180

ctactcacag accagctctc cagccctttt cggcccacac agaagaccct gtgcagcctg 240

cggatggcat ttgtcacttc ctccgcagct gcctctgtcc tcacggtcat gctgatcacc 300

tttgacaggt accttgccat caagcagccc ttccgctact tgaagatcat gagtgggttc 360

gtggccgggg cctgcattgc cgggctgtgg ttagtgtctt acctcattgg cttcctccca 420

ctcggnatcc ccatgttcca gcagactgcc tacaaagggc agtgcagctt ctttgctgta 480

tttcaccctc acttcgtgct gaccctctcc tgcgttggct tcttcccagc catgctcctc 540

tttgtcttct tctactgcga catgctcaag attgcctcca tgcacagcca gcagattcga 600

aagatggaac atgcaggagc catggctgga ggttatcgat ccccacggac ttccagcgac 660

ttcaaagctc tccgtactgt gtctgtttct attgggagct ttgctctatc ctggacccct 720

ttccttatca ctggcattgt gcaggtggcc tgccaggagt gtcacctcta cctagtgctg 780

gaacggtacc tgtggctgct cggcgtgggc aactccctgc tcaacccact catctatgcc 840

tattggcaga aggaggtgcg actgcagctc taccacatgg ccctaggagt gaagaaggtg 900

ctcacctcat tcctcctctt tctctcggcc aggaattgtg gcccagagag gcccagggaa 960

agttcctgtc acatcgtcac tatctccagc tcagagtttg atggctaa 1008

<210> 2
<211> 335
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 2

Met Glu Ser Ser Phe Ser Phe Gly Val Ile Leu Ala Val Leu Ala Ser
1 5 10 15

Leu Ile Ile Ala Thr Asn Thr Leu Val Ala Val Ala Val Leu Leu Leu
20 25 30

Ile His Lys Asn Asp Gly Val Ser Leu Cys Phe Thr Leu Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ala Asp Thr Leu Ile Gly Val Ala Ile Ser Gly Leu Leu Thr Asp
50 55 60

Gln Leu Ser Ser Pro Ser Arg Pro Thr Gln Lys Thr Leu Cys Ser Leu
65 70 75 80

Arg Met Ala Phe Val Thr Ser Ser Ala Ala Ala Ser Val Leu Thr Val
85 90 95

Met Leu Ile Thr Phe Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Gln Pro Phe Arg
100 105 110

Tyr Leu Lys Ile Met Ser Gly Phe Val Ala Gly Ala Cys Ile Ala Gly
115 120 125

Leu Trp Leu Val Ser Tyr Leu Ile Gly Phe Leu Pro Leu Gly Ile Pro
130 135 140

Met Phe Gln Gln Thr Ala Tyr Lys Gly Gln Cys Ser Phe Phe Ala Val
145 150 155 160

Phe His Pro His Phe Val Leu Thr Leu Ser Cys Val Gly Phe Phe Pro
165 170 175

Ala Met Leu Leu Phe Val Phe Phe Tyr Cys Asp Met Leu Lys Ile Ala
180 185 190

Ser Met His Ser Gln Gln Ile Arg Lys Met Glu His Ala Gly Ala Met
195 200 205

Ala Gly Gly Tyr Arg Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asp Phe Lys Ala Leu
210 215 220

Arg Thr Val Ser Val Leu Ile Gly Ser Phe Ala Leu Ser Trp Thr Pro
225 230 235 240

Phe Leu Ile Thr Gly Ile Val Gln Val Ala Cys Gln Glu Cys His Leu
245 250 255

Tyr Leu Val Leu Glu Arg Tyr Leu Trp Leu Leu Gly Val Gly Asn Ser
260 265 270

Leu Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Tyr Trp Gln Lys Glu Val Arg Leu
275 280 285

Gln Leu Tyr His Met Ala Leu Gly Val Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe
290 295 300

Leu Leu Phe Leu Ser Ala Arg Asn Cys Gly Pro Glu Arg Pro Arg Glu
305 310 315 320

Ser Ser Cys His Ile Val Thr Ile Ser Ser Ser Glu Phe Asp Gly
325 330 335

<210> 3
<211> 22
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 3
gtcctgccac ttcgagacac gg 22

<210> 4
<211> 23
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> cebador

<400> 4
gaaacttctc tgcccttacc gtc 23

<210> 5
<211> 255
<212> ADN
<213> Artificial

<220>

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-077059- -00000-0000

Fecha. 2007-07-27 16:40:07 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios. 318

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

3P1
319

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]1
- Descripción de la invención [x]131
- Dibujos de ser estos pertinentes [x]303
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del *Diseño Industrial o muestra del* material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

320
315

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	07 77059
	Solicitud internacional	PCT/US2006/000510
	Fecha inicio fase nacional	10/08/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	14645

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del *inventor al solicitante o a su causante.* (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 NOV. 2007
adpa11