

【DESCRIPCIÓN】

【Título de la invención】

AGONISTA DEL RECEPTOR GLP-1 Y USO DE ESTE

【Campo técnico】

5 La presente solicitud proporciona compuestos agonistas de GLP-1R novedosos y usos de los compuestos.

【Antecedentes】

La insulina es un péptido secretado por células beta del páncreas y es una sustancia que tiene un papel muy importante en la regulación del azúcar en sangre en el cuerpo. La diabetes
10 en una enfermedad metabólica donde la concentración de glucosa en sangre aumenta debido a una secreción insuficiente de insulina o funcionamiento normal de esta. Un caso en que el azúcar en sangre aumenta debido a la incapacidad del páncreas de secretar insulina se denomina diabetes tipo 1. Por ende, es necesaria la administración de insulina para tratar la diabetes tipo 1. Por otra parte, cuando la secreción de insulina es insuficiente o la insulina secretada no
15 funciona de manera adecuada y por ende el azúcar en sangre en el cuerpo no está controlado y aumenta, se denomina diabetes tipo 2, que se trata usando un agente hipoglicémico basado en una sustancia química.

Es bien conocido según estudios clínicos a gran escala que el estricto control del azúcar en sangre hacia un nivel de azúcar en sangre normal en el tratamiento para la diabetes es
20 importante para prevenir varias complicaciones provocadas por la diabetes.

Un compuesto candidato que puede reducir el azúcar en sangre al estimular en gran medida la secreción de insulina incluye una hormona denominada péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). GLP-1 se descubrió por primera vez en 1985 como una hormona incretina secretada

por células L en el íleo y colon. GLP-1 aumenta la secreción de insulina al actuar en un receptor denominado GLP-1R (receptor de péptido similar al glucagón 1). GLP-1 se secreta por la estimulación de nutrientes absorbidos o niveles de azúcar en sangre. El tratamiento para la diabetes que usa GLP-1 tiene la ventaja de que la hipoglicemia no ocurre debido a que la insulina se secreta según la concentración de glucosa. Asimismo, se sabe que esta hormona es eficaz para reducir el movimiento de un sistema digestivo superior y suprimir el apetito, y para proliferar células beta existentes del páncreas.

Debido a tales características, GLP-1 era un compuesto candidato que se aplicó para un método de tratamiento para la diabetes tipo 2, pero tuvo varios obstáculos para desarrollar el mismo como fármaco debido a que la semivida en sangre de este era solo de 2 minutos. Para superar las deficiencias de GLP-1 debido al breve tiempo de actuación, recientemente, se han desarrollado agentes terapéuticos usando un análogo de GLP-1 y un inhibidor de DPP-4 que son resistentes a una enzima denominada dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) que destruye el GLP-1 en la sangre (Oh, SJ "Glucagon-like Peptide-1 Analogue and Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors" Journal of the Korean Endocrine Society Tomo 21(6), págs. 437-447, 2006; Holst, J. J. "Glucagon like peptide 1: a newly discovered gastrointestinal hormone" Gastroenterology Tomo 107, págs. 1848-1855, 1994).

Entre los péptidos secretores de insulina diferentes de GLP-1, la exendina es un péptido que se encuentra en las secreciones salivales de lagarto de cuentas mexicano (*Heroderm horridum*) y el monstruo de Gila (*Helloderma suspectum*) como reptiles endógenos de Arizona y el norte de México. La exendina-3 está presente en las secreciones salivales del *Heroderm horridum*, y la exendina-4 está presente en las secreciones salivales del *Helloderma suspectum*, y ambos tienen gran homología con la secuencia de GLP-1 (Goke et ál., J. Biol. Chem. Tomo 268, págs. 19650-19655, 1993). Los informes de investigaciones farmacológicas establecen que la exendina-4 puede actuar sobre los receptores GLP-1 en células secretoras de insulina

específicas, células de glándulas en racimos dispersas del páncreas de cobayos y células de las paredes del estómago de estos. Se ha informado que este péptido estimula la liberación de somatostatina e inhibe la liberación de gastrina del estómago aislado.

Actualmente, se han desarrollado varios análogos de GLP-1 que tienen resistencia a la enzima DPP-4 que destruye el GLP-1 en sangre y se están usando como agente terapéutico para la diabetes tipo 2. Estos análogos de GLP-1 tienen una semivida considerablemente más extensa en comparación con GLP-1, y por ende tienen la ventaja de mantener un efecto hipoglicémico durante mucho tiempo. Sin embargo, la administración oral de este no es posible, lo que resulta en una baja conveniencia de medicación ya que debe usarse en forma de inyección. Por ende, recientemente, se está investigando para descubrir un agonista de GLP-1R de molécula pequeña que pueda administrarse oralmente y pueda usarse como agente de tratamiento para la diabetes. Recientemente, en Corea, se informó que DA-15864 como compuesto de molécula pequeña novedoso que puede estimular selectivamente el receptor GLP-1 en humanos y ratones actúa como agonista del receptor GLP-1 que puede administrarse oralmente para tratar la diabetes y obesidad (Moon, H.-S. et ál., "The development of non-peptide glucagon-like peptide 1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes" Arch. Pharm. Res. Tomo 34(7), págs. 1041 - 1043, 2011). Estas formulaciones orales tienen un alto valor de desarrollo ya que actúan como agonistas de GLP-1R con una mejor facilidad de administración.

Asimismo, las autoridades reguladoras como la FDA de EUA están prestando atención a los efectos secundarios cardiovasculares de los fármacos que pueden provocar muerte súbita, especialmente prolongación de QT y repolarización ventricular retardada. Se está haciendo hincapié en el estudio farmacológico de la seguridad cardiovascular de la sustancia novedosa. Con respecto a esto, el gen humano relacionado con éter-a-go-go (hERG) es un gen que codifica una subunidad de los canales de potasio humanos responsables de la corriente de

potasio del rectificador retardado (IKr), que parece tener el papel más influyente en la determinación de la duración del potencial de acción y por ende el intervalo QT. Si el canal de hERG es inhibido por fármacos, la repolarización ventricular determinada por la duración del potencial de acción cardíaca es retardada, un efecto que puede medirse como prolongación del intervalo QT en el ECG. Esto se ha asociado con la cardiotoxicidad como arritmia cardíaca que incluye Torsade de pointes (TdP). El nuevo agente farmacéutico debería evaluarse en términos de inhibición de los canales de hERG que tienen un impacto significativo en la prolongación de QT con respecto a eventos adversos cardiovasculares. En este proceso, la mayoría de los fármacos tienen un efecto en la inhibición de los canales de hERG, y por ende un proceso de desarrollo de este puede detenerse.

Particularmente, en el desarrollo de los agentes de tratamiento para la diabetes, la prolongación de QT es una consideración esencial. En el caso de la diabetes, la causa de muerte debido a enfermedad cardíaca isquémica aumentó 2 o 3 veces o más. Es sabido que las mujeres diagnosticadas con diabetes antes de los 30 años tienen un mayor riesgo significativo de infarto de miocardio o enfermedad arterial coronaria fatal. Por ende, si un fármaco antidiabético provoca prolongación de QT, es difícil desarrollar el propio fármaco con una limitación inevitable de uso a largo plazo, incluso si tiene un excelente efecto.

【Descripción】

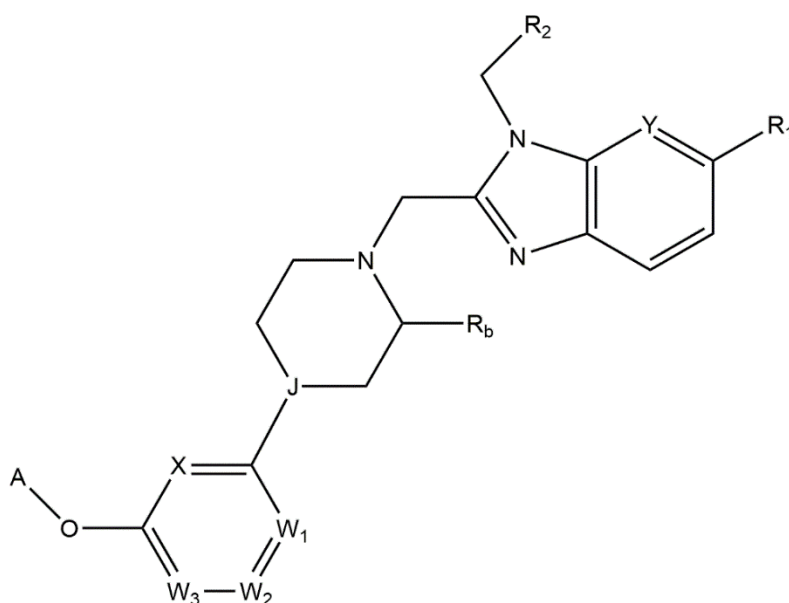
【Propósito técnico】

Por ende, existe una necesidad de un nuevo agente terapéutico. Para satisfacer la necesidad, la presente descripción proporciona compuestos agonistas del receptor GLP-1 que pueden aumentar significativamente la actividad del receptor GLP-1 a partir de varias sustancias candidato.

【Solución técnica】

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos representados por la siguiente Fórmula Química 1, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos:

5 [Fórmula Química 1]



donde R₁ es -C(=O)R_a, donde R_a es -OH u -O-(alquilo C₁-C₄);

Y es -CH- o -N-;

10 R₂ es uno que se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆ a C₁₂ sustituido o insustituido, heteroarilo C₅ a C₁₂ sustituido o insustituido, heterocicloalquilo C₃ a C₈ sustituido o insustituido, alquilo C₁ a C₄ sustituido o insustituido, y cicloalquilo C₃ a C₈ sustituido o insustituido, donde el arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilo, y cicloalquilo sustituido incluyen al menos una sustitución con -OH, -(alquilo C₁-C₄), halógeno, o -CN;

15 R_b es hidrógeno o -(alquilo C₁-C₄);

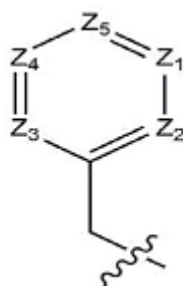
J es -CH- o -N-;

X es $-CR_c-$ o $-N-$, donde R_c es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$;

W_1 es $-CR_d-$, donde R_d es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$;

5 W_2 es $-CR_e-$ o $-N-$, donde R_e es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$;

W_3 es $-CR_f-$, donde R_f es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$; y



A es , donde:

10 Z_1 es $-CR_g-$ o $-N-$, donde R_g es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$;

Z_2 es $-CR_h-$ o $-N-$, donde R_h es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$;

15 Z_3 es $-CR_i-$ o $-N-$, donde R_i es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$;

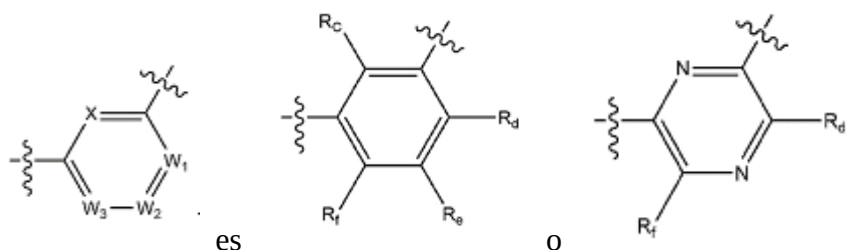
Z_4 es $-CR_j-$ o $-N-$, donde R_j es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$;

Z_5 es $-CR_k-$ o $-N-$, donde R_k es uno que se selecciona del grupo que consiste en $-H$, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -(alquilo C_1-C_4), $-NH_2$, $-NO_2$, y haloalquilo $-C_1-C_4$; y

20 Z_1 a Z_5 cumplen una de las siguientes condiciones:

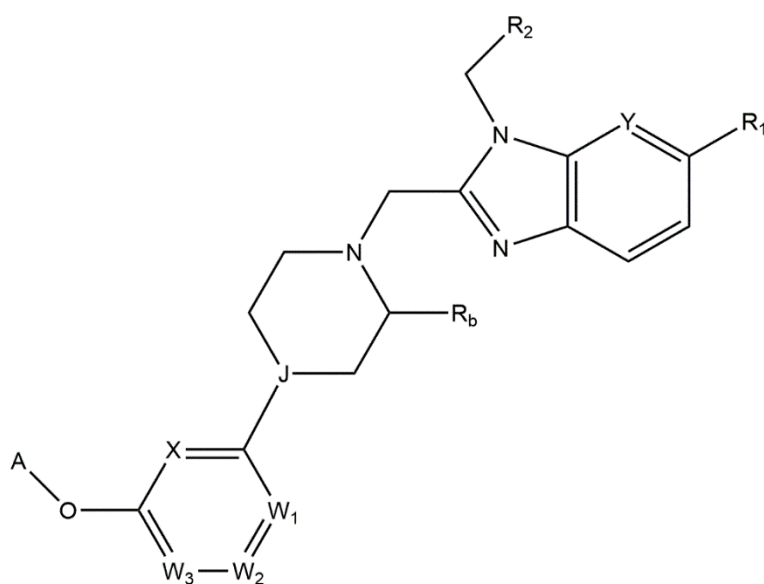
i) al menos uno de Z_1 a Z_5 es $-N-$; y

donde cuando Z_1 a Z_5 cumplen la condición ii),



5 siguiente Fórmula Química 1, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente
aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos:

[Fórmula Química 1]



donde R₁ es -C(=O)R_a, donde R_a es -OH u -O-(alquilo C₁-C₄);

10 Yes -CH- o -N-;

R₂ es uno que se selecciona del grupo que consiste en arilo C₆ a C₁₂ sustituido o insustituido, heteroarilo C₅ a C₁₂ sustituido o insustituido, heterocicloalquilo C₃ a C₈ sustituido o insustituido, alquilo C₁ a C₄ sustituido o insustituido, y cicloalquilo C₃ a C₈ sustituido o insustituido, donde el arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilo y cicloalquilo sustituido

incluyen al menos una sustitución con -OH, -(alquilo C₁-C₄), halógeno, o -CN;

R_b es hidrógeno o -(alquilo C₁-C₄);

J es -CH- o -N-;

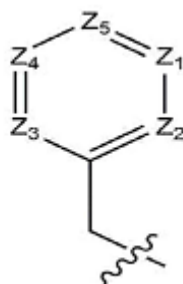
X es -CR_c- o -N-, donde R_c es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H,

5 halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄;

W₁ es -CR_d-, donde R_d es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄;

W₂ es -CR_e- o -N-, donde R_e es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄;

10 W₃ es -CR_f-, donde R_f es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄; y



A es , donde:

Z₁ es -CR_g- o -N-, donde R_g es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄;

15 Z₂ es -CR_h- o -N-, donde R_h es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄;

Z₃ es -CR_i- o -N-, donde R_i es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H, halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄;

Z₄ es -CR_j- o -N-, donde R_j es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H, 20 halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄;

Z₅ es -CR_k- o -N-, donde R_k es uno que se selecciona del grupo que consiste en -H,

halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄; y

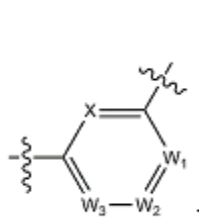
Z₁ a Z₅ cumplen una de las siguientes condiciones:

i) al menos uno de Z₁ a Z₅ es -N-; y

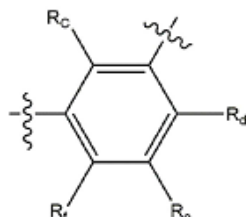
ii) Z₁ es -CR_g-, Z₂ es -CR_h-, Z₃ es -CR_i-, Z₄ es -CR_j-, Z₅ es -CR_k-,

5

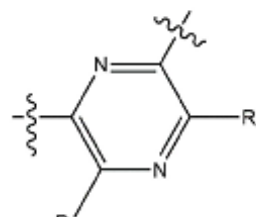
donde



es

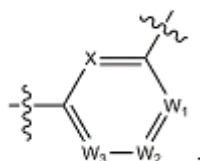


o



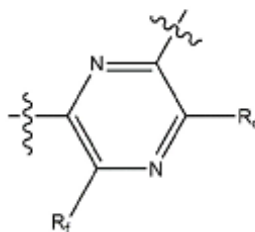
; y

donde:

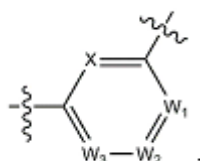


cuando

es

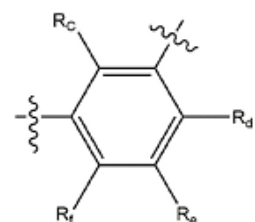


, R_b es -(alquilo C₁-C₄);

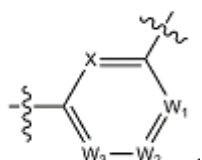


cuando

es

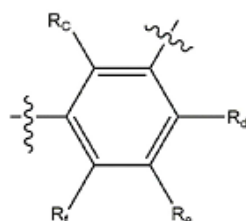


y J es -CH-, Y es -N-; y



cuando

es



y J es -N-, R₂ es cicloalquilo

10

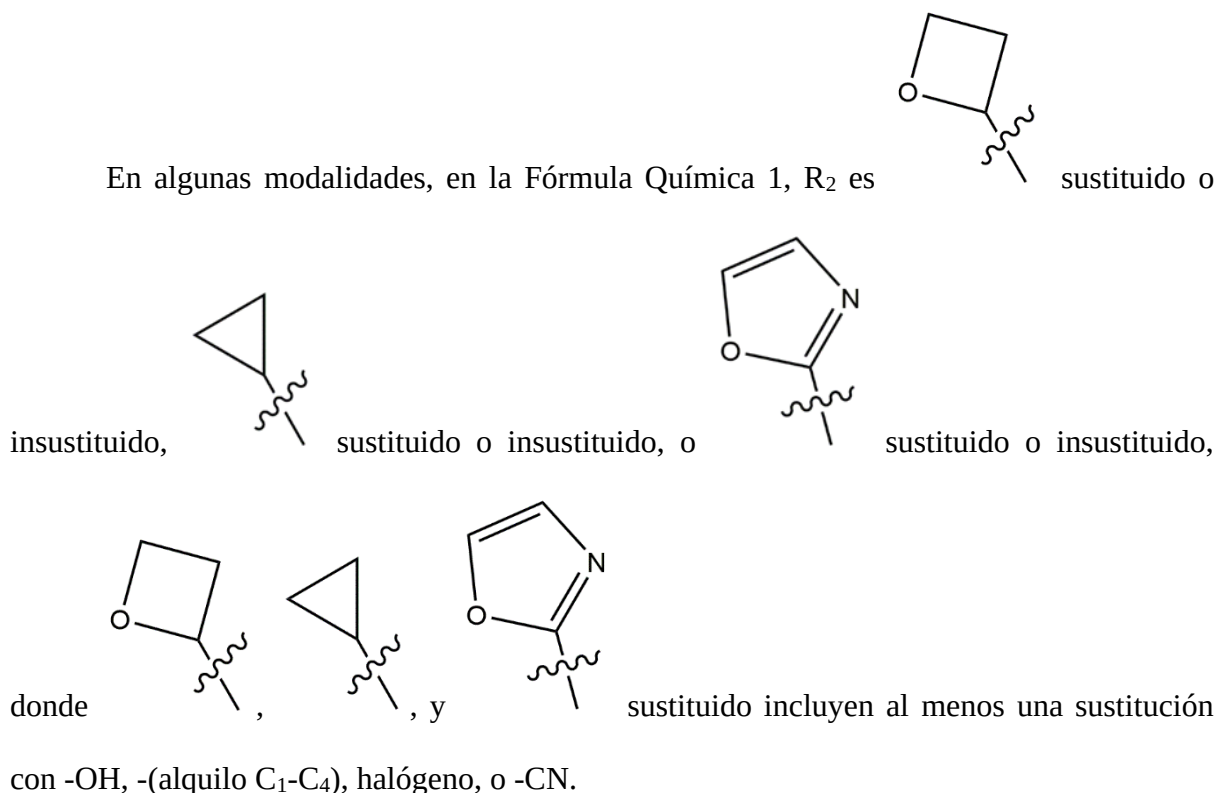
C₃ a C₈ sustituido o insustituido.

En algunas modalidades, en la Fórmula Química 1, Z₁ es -CR_g- o -N-, Z₂ es -CR_h- o -

N-, Z₃ es -CR_i- o -N-, Z₄ es -CR_j- o -N-, Z₅ es -CR_k- o -N-, y solo uno de Z₁ a Z₅ es -N-.

En algunas modalidades, en la Fórmula Química 1, J es -N-, X es -N-; W₂ es -CR_e-, Z₁ es -CR_g- o -N-, Z₂ es -CR_h- o -N-, Z₃ es -CR_i- o -N-, Z₄ es -CR_j- o -N-, Z₅ es -CR_k- o -N-, y solo uno de Z₁ a Z₅ es -N-.

- 5 En algunas modalidades, en la Fórmula Química 1, R₂ es uno que se selecciona del grupo que consiste en oxazol sustituido o insustituido, oxaciclobutano sustituido o insustituido que contiene un carbono central quiral, imidazol sustituido o insustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido o insustituido, y cicloalquilo C₃-C₅ sustituido o insustituido, donde el oxazol, oxaciclobutano, imidazol, alquilo, y cicloalquilo sustituido incluyen al menos una sustitución
- 10 con -OH, -(alquilo C₁-C₄), halógeno, o -CN.

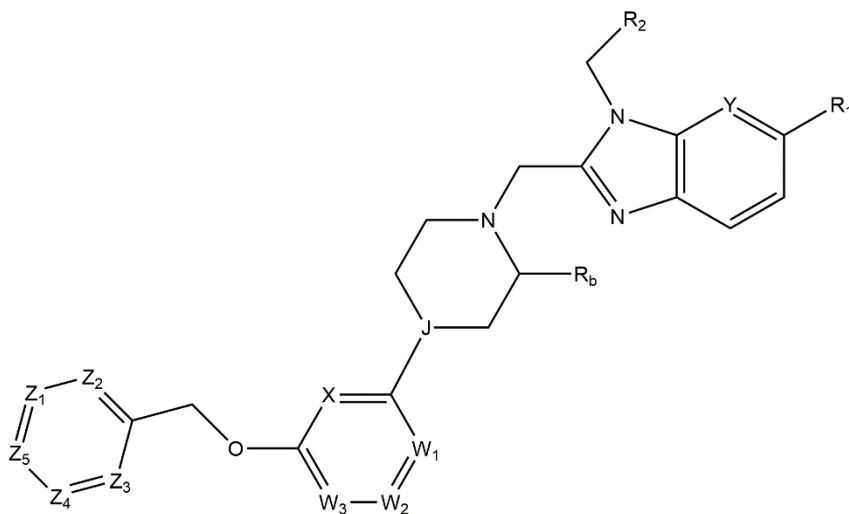


- 15 En algunas modalidades, en la Fórmula Química 1, Y es -CH-.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la siguiente Fórmula Química 2, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables

de los compuestos o los isómeros ópticos:

[Fórmula Química 2]

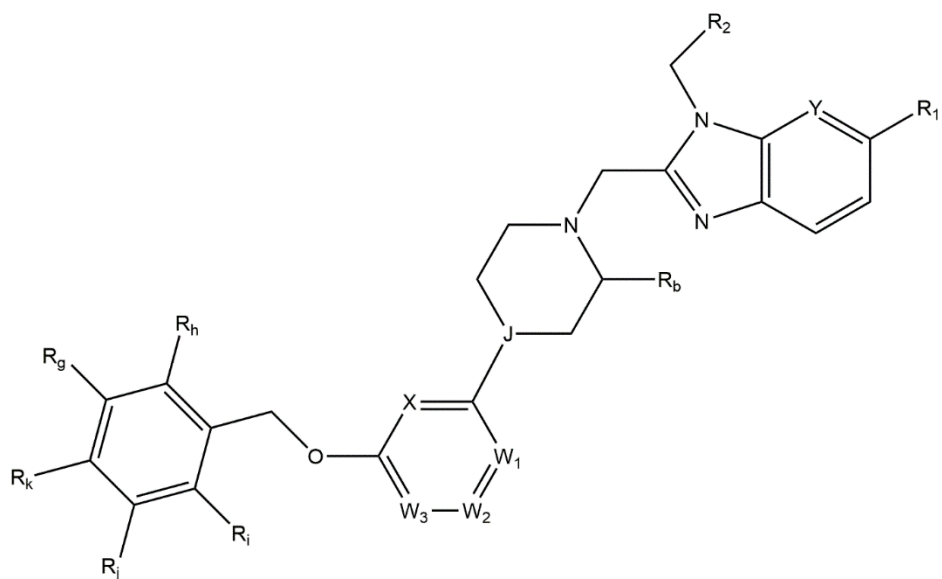


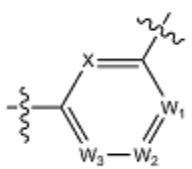
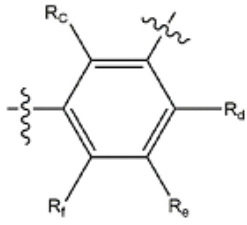
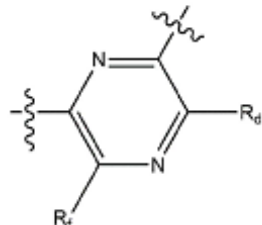
donde Z₁ es -CR_g- o -N-, Z₂ es -CR_h- o -N-, Z₃ es -CR_i- o -N-, Z₄ es -CR_j- o -N-, Z₅ es
5 -CR_k- o -N-, y al menos uno de Z₁ a Z₅ es -N- y donde X, W₁, W₂, W₃, J, R_b, R₂, Y, y R₁ son
iguales que los definidos respecto de la Fórmula Química 1.

En algunas modalidades, en la Fórmula Química 2, Z₁ es -CR_g- o -N-, Z₂ es -CR_h- o -
N-, Z₃ es -CR_i- o -N-, Z₄ es -CR_j- o -N-, Z₅ es -CR_k- o -N-, y solo uno de Z₁ a Z₅ es -N-.

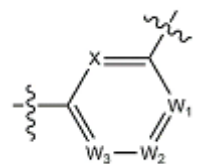
En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la siguiente
10 Fórmula Química 3, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables
de los compuestos o los isómeros ópticos:

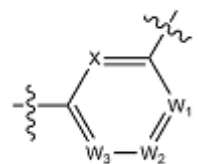
[Fórmula Química 3]

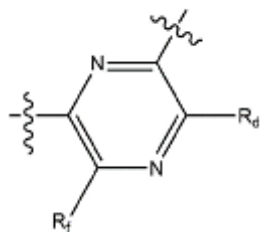


donde  es  o , y donde

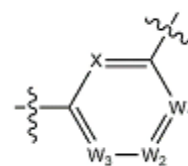
$R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, X, W_1, W_2, W_3, R_c, R_d, R_e, R_f, J, R_b, R_2, Y$, y R_1 son iguales que los definidos respecto de la Fórmula Química 1 anterior.



5 En algunas modalidades, en la Fórmula Química 3, cuando  es

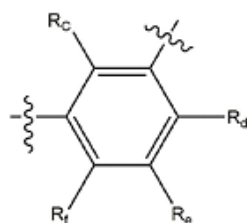


, R_b es -(alquilo C_1 - C_4).

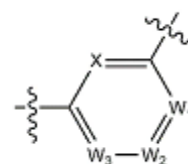


En algunas modalidades, en la Fórmula Química 3, cuando

es

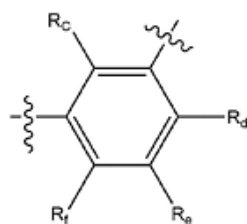


y J es -CH-, Y es -N-.



En algunas modalidades, en la Fórmula Química 3, cuando

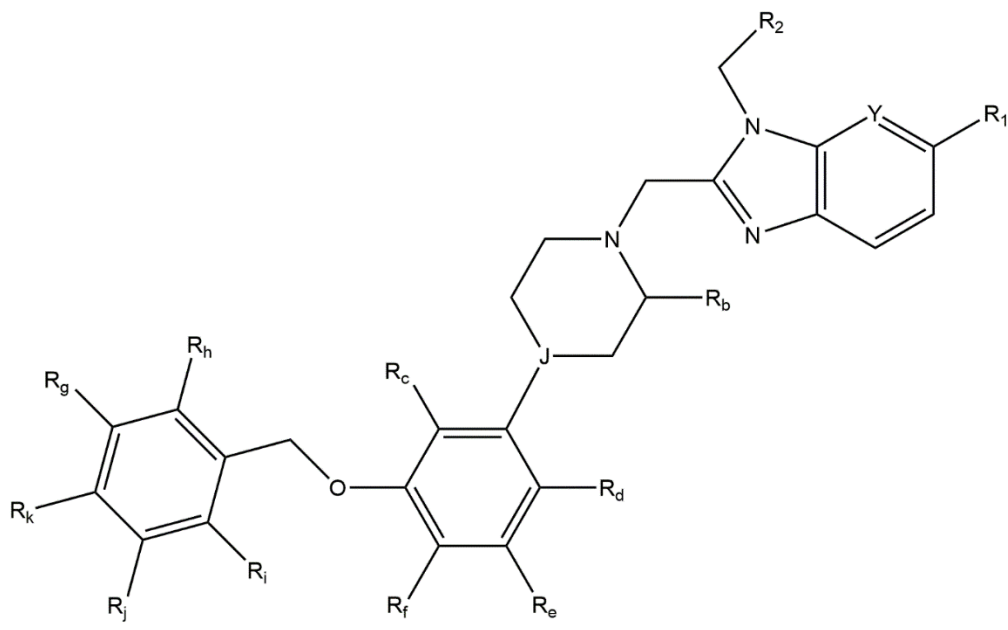
es



y J es -N-, R₂ es cicloalquilo C₃ a C₈ sustituido o insustituido.

- 5 En aun otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la siguiente Fórmula Química 3-1, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos:

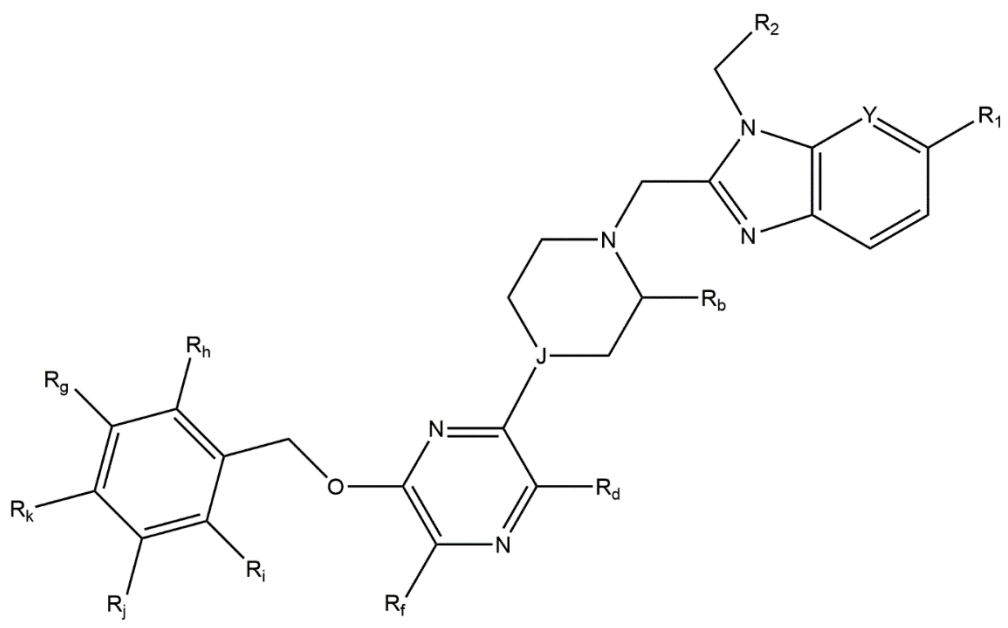
[Fórmula Química 3-1]



donde R_g , R_h , R_i , R_j , R_k , R_c , R_d , R_e , R_f , J , R_b , R_2 , Y , y R_1 son iguales que los definidos respecto de la Fórmula Química 1 anterior.

En aun otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la siguiente
 5 Fórmula Química 3-2, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos:

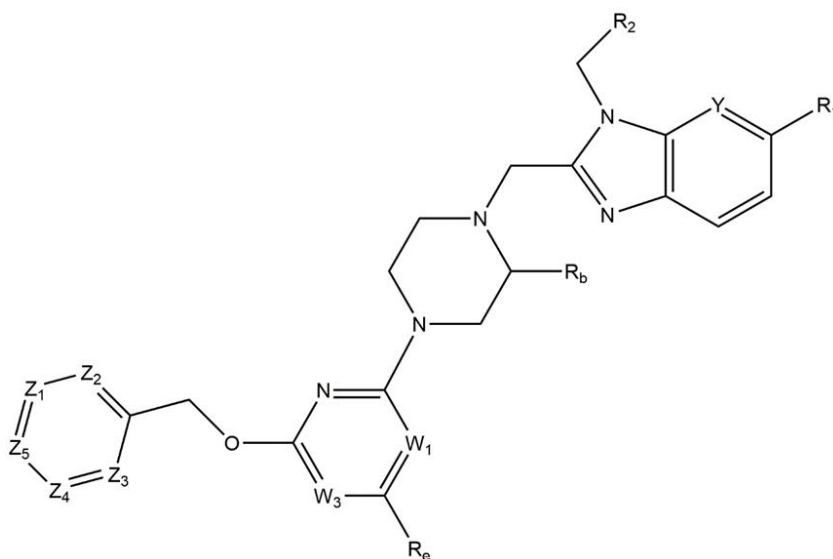
[Fórmula Química 3-2]



donde R_g , R_h , R_i , R_j , R_k , R_d , R_f , J , R_b , R_2 , Y , y R_1 son iguales que los definidos respecto de la Fórmula Química 1 anterior.

En aun otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos representados por la siguiente Fórmula Química 4, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos:

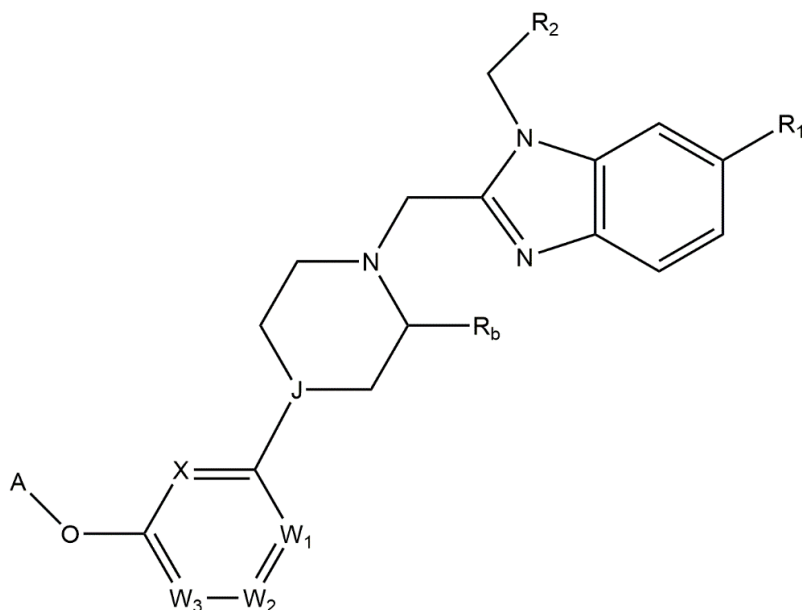
[Fórmula Química 4]



donde Z_1 es $-CR_g-$ o $-N-$; Z_2 es $-CR_h-$ o $-N-$; Z_3 es $-CR_i-$ o $-N-$; Z_4 es $-CR_j-$ o $-N-$; Z_5 es $-CR_k-$ o $-N-$; y solo uno de Z_1 a Z_5 es $-N-$, y donde W_1 , R_e , W_3 , R_b , R_2 , Y , y R_1 son iguales que los definidos respecto de la Fórmula Química 1 anterior.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona compuestos representados por la siguiente Fórmula Química 5, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos:

[Fórmula Química 5]



donde A, X, W₁, W₂, W₃, J, R_b, R₂, y R₁ son iguales que los definidos respecto de la Fórmula Química 1 anterior.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona los compuestos enumerados a continuación, isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos:

ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-

il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

5 ácido (S)-2-((4-(3-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido (S)-2-((4-(3-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

10 ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3-(oxetano-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxílico;

ácido (S)-2-((4-(3-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carboxílico;

15 ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido 2-(((S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico;

ácido 2-(((S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(((S)-oxetan-2-il)metil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-5-carboxílico;

20 ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carboxílico;

ácido 2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico; y

ácido 2-(((S)-4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico; un isómero óptico de estos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En aun otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos.

En un aspecto aun adicional, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto aun adicional, la presente descripción proporciona los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos para usar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades metabólicas.

En un aspecto aun adicional, la presente descripción proporciona métodos para tratar enfermedades metabólicas, donde el método comprende administrarle a un sujeto al menos uno de los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos.

En un aspecto aun adicional, la presente descripción proporciona usos de los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos

de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos para la prevención o tratamiento de enfermedades metabólicas.

En un aspecto aun adicional, la presente descripción proporciona usos de los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades metabólicas.

En un aspecto aun adicional, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas para la prevención o tratamiento de enfermedades metabólicas que comprenden al menos uno de los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos.

En un aspecto aun adicional, la presente descripción proporciona agonistas de GLP-1R que comprenden al menos uno de los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4 o 5, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos.

Los compuestos, los isómeros ópticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción exhiben excelentes efectos como agonistas de GLP-1. Específicamente, un resultado de realizar un inmunoensayo competitivo entre un cAMP intrínseco generado en una célula y un cAMP externo marcado con un tinte muestra que los compuestos, isómeros ópticos, y sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción tienen excelentes efectos como agonistas de GLP-1. Además, una prueba de tolerancia a la glucosa en monos muestra que los compuestos, isómeros ópticos, y sales farmacéuticamente aceptables de la

presente descripción tienen excelente tolerancia a la glucosa en administraciones intravenosa y oral así como también excelentes propiedades farmacocinéticas.

Asimismo, los compuestos, los isómeros ópticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción exhiben excelente seguridad farmacológica para los sistemas cardiovasculares. Específicamente, un resultado del análisis mediante un ensayo de hERG demuestra que los compuestos, isómeros ópticos, y sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción tienen seguridad cardiovascular significativamente alta y riesgo significativamente bajo de toxicidad cardíaca como arritmia durante un período prolongado de administración. Por ende, el efecto de los compuestos, los isómeros ópticos, y las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción es diferente de o superior al del compuesto existente.

El término enfermedad metabólica usado en la presente incluye, por ejemplo, diabetes (T1D y/o T2DM, como prediabetes), T1D idiopática (tipo 1b), diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), T2DM de inicio temprano (EOD), diabetes atípica de inicio más joven (YOAD), diabetes de madurez en jóvenes (MODY), diabetes relacionada con desnutrición, diabetes gestacional, hiperglicemia, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina hepática, disminución de la tolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, enfermedad renal (p. ej., insuficiencia renal aguda, disfunción tubular, cambios pro-inflamatorios del túbulo proximal), retinopatía diabética, disfunción de adipocitos, acumulación de grasa visceral, apnea del sueño, obesidad (p. ej., obesidad hipotalámica y obesidad monogénica) y comorbilidades asociadas (p. ej. osteoartritis e incontinencia urinaria), trastornos alimenticios (p. ej., atracón, anorexia nerviosa, y síndrome de obesidad, como síndrome de Prader-Willi y síndrome de Barde-Biedl), aumento de peso debido al uso de otros fármacos (p. ej. del uso de esteroides y antipsicóticos), ingesta excesiva de azúcar, dislipidemia (que incluye hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, aumento del colesterol total, colesterol LDL

alto, y colesterol HDL bajo), hiperinsulinemia, NAFLD (que incluye enfermedades relacionadas como esteatosis, NASH, fibrosis, cirrosis, y carcinoma hepatocelular), enfermedad cardiovascular, aterosclerosis (que incluye enfermedad de la arteria coronaria), enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción endotelial, menor rendimiento vascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio (p. ej., necrosis y apoptosis), apoplejía, apoplejía hemorrágica, apoplejía isquémica, lesión cerebral traumática, hipertensión pulmonar, restenosis luego de angioplastia, claudicación intermitente, lipidemia posprandial, acidosis metabólica, quetosis, artritis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad arterial periférica, pérdida de visión, cataratas, glomerulosclerosis, insuficiencia renal crónica, síndrome metabólico, síndrome X, síndrome premenstrual, angina, trombosis, aterosclerosis, ataque isquémico transitorio, restenosis vascular, metabolismo de glucosa deficiente, síntomas de deficiencia de azúcar en sangre en ayunas, hiperuricemia, gota, disfunción eréctil, trastornos de piel y tejido conectivo, psoriasis, úlceras del pie, colitis ulcerosa, hiper-lipoproteinemia espora B, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, deterioro cognitivo, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, colitis, síndrome del intestino irritable, síndrome del ovario poliquístico, y adicción (p. ej., alcohol y/o abuso de drogas).

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos monovalentes de cadena recta o ramificada de una fórmula estructural $-C_nH_{(2n+1)}$. Ejemplos no taxativos de estos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metil-propilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo y hexilo, y similares. Por ejemplo, "alquilo C_1-C_4 " puede referirse a alquilo como metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metil-propilo, o isopropilo.

Como se usa en la presente, el término "arilo C_6-C_{12} " se refiere a un hidrocarburo aromático que contiene 6 o 12 átomos de carbono. El término "arilo C_6-C_{12} " se refiere a, por

ejemplo, un sistema de anillos como monocíclico (p. ej., fenilo) o bicíclico (p. ej., indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo).

Como se usa en la presente, el término "heteroarilo C₅-C₁₂" se refiere a un hidrocarburo aromático que contiene 5 a 12 átomos de carbono donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se remplaza con un heteroátomo que se selecciona de oxígeno, nitrógeno y azufre. El grupo heteroarilo puede unirse mediante un átomo de carbono del anillo o, si la valencia lo permite, mediante un átomo de nitrógeno del anillo o similar. El grupo heteroarilo incluye un sistema de anillos benzo condensado que tiene 2 a 3 anillos.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente cíclico de una fórmula estructural -C_nH_(2n-1) que contiene 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos no taxativos de estos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene 3 a 8 átomos de carbono donde al menos uno de los grupos metileno de anillo (-CH₂-) se remplaza con un grupo que se selecciona de -O-, -S- y nitrógeno. En este caso, el nitrógeno puede proporcionar un punto de unión o puede sustituirse según las modalidades.

Como se usa en la presente, el término "insustituido" significa un estado en que el hidrógeno no está sustituido con ningún sustituyente.

Como se usa en la presente, el término "arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo sustituido" puede incluir al menos una sustitución, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más sustituciones con -OH, -(alquilo C₁-C₄), halógeno, o -CN. Cada una de estas sustituciones puede realizarse independientemente.

Como se usa en la presente, el término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde el hidrógeno está sustituido con uno o más halógenos (p. ej., fluoro, cloro, bromo o yodo).

Las siguientes abreviaturas en la presente descripción representan los siguientes términos correspondientes:

- 5 EA: acetato de etilo
- MC: cloruro de metilo
- BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
- DCM: diclorometano
- MTBE: metil terc-butil éter
- 10 MPLC: cromatografía líquida de presión media
- TEA: trietilamina
- DMF: dimetilformamida
- THF: tetrahidrofurano
- p-TSA: ácido para-toluenosulfónico
- 15 TBD: triazabicyclodeceno
- PTLC: Cromatografía de capa fina preparada
- DMSO: dimetilsulfóxido
- $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
- MeOH: metanol
- 20 K⁺OtBu: terc-butóxido de potasio
- ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

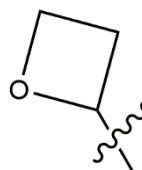


Una línea ondulada “” en la presente indica un punto de unión de un sustituyente a otro grupo.

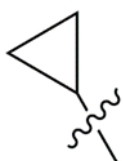
En algunas modalidades, en la Fórmula Química 1, R_1 es $-C(=O)R_a$, y R_a es $-OH$ u $-O-$ (alquilo C_1-C_4). Preferentemente, R_1 puede ser $-C(=O)OH$.

En la Fórmula Química 1, R_2 es uno que se selecciona del grupo que consiste en arilo C_6 a C_{12} sustituido o insustituido, heteroarilo C_5 a C_{12} sustituido o insustituido, heterocicloalquilo C_3 a C_8 sustituido o insustituido, alquilo C_1 a C_4 sustituido o insustituido, y cicloalquilo C_3 a C_8 sustituido o insustituido, donde el arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilo, y cicloalquilo sustituido incluyen al menos una sustitución con $-OH$, $-(alquilo\ C_1-C_4)$, halógeno, o $-CN$. Preferentemente, R_2 puede ser uno que se selecciona del grupo que consiste en oxazol sustituido o insustituido, oxaciclobutano sustituido o insustituido que contiene un carbono central quiral, imidazol sustituido o insustituido, alquilo C_1-C_4 sustituido o insustituido, y cicloalquilo C_3-C_5 sustituido o insustituido, donde el oxazol, oxaciclobutano, imidazol, alquilo, y cicloalquilo sustituido incluyen al menos una sustitución con $-OH$, $-(alquilo\ C_1-C_4)$,

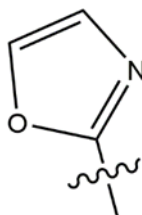
halógeno, o $-CN$. Más específicamente, R_2 puede ser



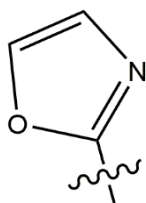
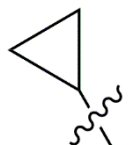
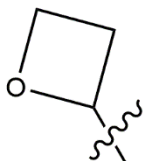
sustituido o insustituido,



sustituido o insustituido, o



sustituido o insustituido, donde



15

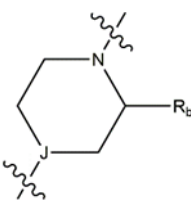
, y

sustituido incluyen al menos una sustitución con $-OH$,

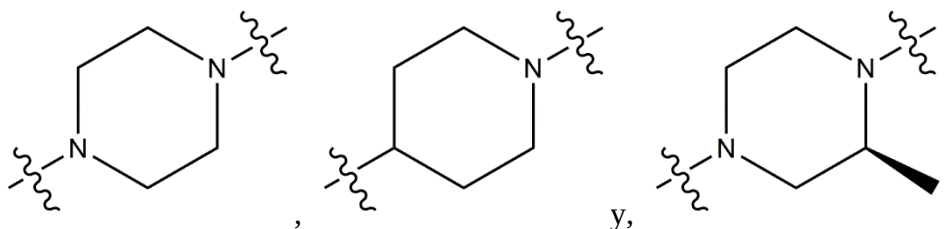
$-(alquilo\ C_1-C_4)$, halógeno, o $-CN$.

En algunas modalidades, Y puede ser $-CH-$.

En algunas modalidades, en la Fórmula Química 1, cuando A es una piridina sustituida

o insustituida,  puede ser uno que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

5

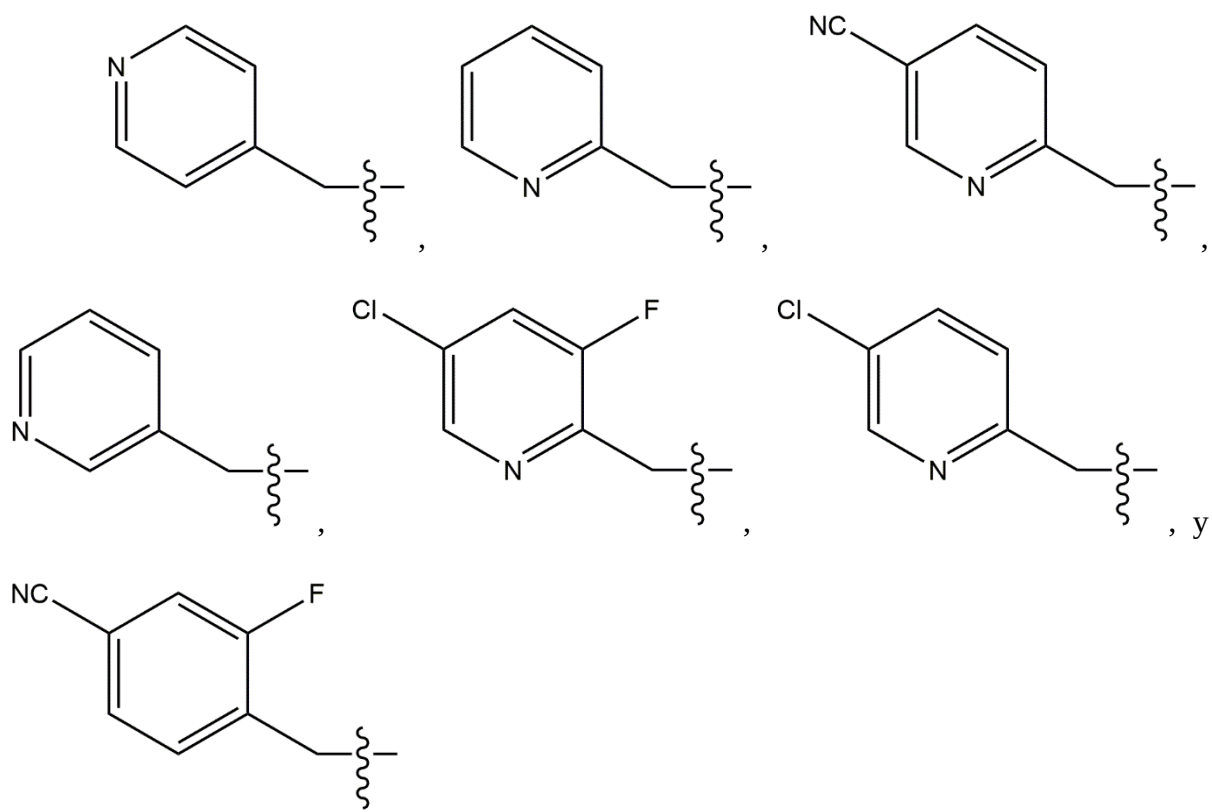


En algunas modalidades, A es fenilo sustituido o insustituido o piridina sustituida o insustituida, donde la sustitución puede incluir al menos una sustitución con uno que se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -NH₂, -NO₂, y haloalquilo -C₁-C₄.

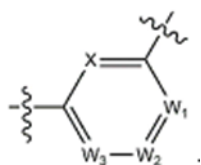
En algunas modalidades, cuando A es fenilo, A puede ser fenilo sustituido, donde la sustitución es una o más sustituciones con halógeno y/o -CN.

En algunas modalidades, cuando A es piridina, A puede ser una piridina sustituida o insustituida, donde la sustitución es una o más sustituciones con halógeno y/o -CN.

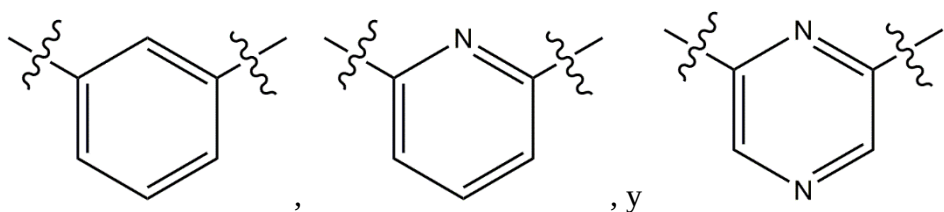
En algunas modalidades, A puede ser uno que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:



En algunas modalidades, cuando A es una piridina sustituida o insustituida,



5 puede ser uno que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:



Los compuestos e intermedios como se describe a continuación se denominaron usando la convención de nomenclatura proporcionada por ChemBioDraw Ultra. La convención de nomenclatura se generalmente coherente con las recomendaciones de la International Union

10

for Pure and Applied Chemistry (IUPAC) para la nomenclatura de química orgánica y las reglas de índice CAS. Se apreciará que los nombres químicos puedan tener solo paréntesis, o paréntesis y corchetes. Una descripción estereoquímica puede colocarse en diferentes lugares dentro del propio nombre, según la convención de nomenclatura. Los expertos en la técnica
5 sabrán tales variaciones de formato y se puede apreciar que proporcionen la misma estructura química.

Los compuestos, los isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos de la presente descripción pueden comprender sales de adición de ácido y sales de adición de base.

10 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos de estas pueden incluir sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato,
15 malato, maleato, malonato, mesilato, metil sulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, ácido 1,5-naftalenodisulfónico y xinofoato.

Las sales de adición de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no
20 tóxicas. Ejemplos de estas pueden incluir sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, bis(2-hidroxietil)amina (diolamina), glicina, lisina, magnesio, meglumina, 2-aminoetanol (olamina), potasio, sodio, 2-amino-2-(hidroximetil) propano-1,3-diol (tris o trimetamina), y zinc.

Asimismo, pueden formarse hemi sales de ácidos y bases como sales de hemisulfato y
25 hemicalcio.

Los compuestos, los isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos de la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Como se usa en la presente, el término 'solvato' se refiere a un complejo molecular que comprende una o más moléculas de solvente farmacéuticamente
5 aceptables (p. ej., etanol) así como también un compuesto de la Fórmula Química 1, un isómero óptico del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el isómero óptico. El término 'hidrato' se refiere a un solvato donde el solvente es agua.

Un complejo multi-componente (además de sales y solvatos) también se incluye dentro del alcance de la presente descripción. Con respecto a esto, un medicamento y uno o más de
10 otros componentes están presentes en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. El complejo de este tipo incluye compuestos de inclusión (complejos de inclusión de fármacos y hospedadores) y cocristales. Los cocristales se definen típicamente como complejos cristalinos de componentes moleculares neutros que se enlazan entre sí mediante interacciones no covalentes, pero los cocristales pueden ser complejos de moléculas neutras con sales. Los
15 cocristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, mediante recristalización de un solvente, o mediante molienda física de los componentes en conjunto.

Los compuestos, los isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos de la presente descripción pueden existir como un continuo estado sólido que varía de completamente amorfo a completamente
20 cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado donde una sustancia pierde una regularidad de disposición de larga distancia a un nivel molecular y las propiedades físicas de un sólido o líquido pueden exhibirse según la temperatura. Típicamente, la sustancia no proporciona un único patrón de difracción de rayos X, y exhibe propiedades de un sólido, y se describe más formalmente como un líquido. Tras calentarse, ocurre un cambio de esta de propiedades sólidas
25 a líquidas de esta. La sustancia se caracteriza por un cambio de estado (típicamente secundario)

('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida donde una sustancia tiene regularidad de disposición a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X con picos definidos. La sustancia también exhibirá las propiedades de un líquido al calentarse lo suficiente, pero el cambio de esta de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase
5 (típicamente primario) ('punto de fusión').

Los compuestos de la presente descripción que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son convertibles entre sí mediante una barrera de energía baja, puede ocurrir isomerismo tautomérico o tautomerismo. Esto, por ejemplo, puede tomar la forma del tautomerismo de
10 protones en el compuesto de la Fórmula Química 1 que contiene grupos imino, ceto, u oxima, o tomar la forma del tautomerismo de valencia en el compuesto de esta que contiene residuos aromáticos. Como resultado, un único compuesto puede presentar al menos dos tipos de isomerismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente descripción
15 pueden contener contraiones que sean ópticamente activos o racémicos.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de precursores ópticamente puros, por ejemplo, resolución de cuerpos racémicos (o cuerpos racémicos de sales o derivados) usando cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). De manera alternativa, el cuerpo racémico
20 (o precursor racémico) puede reaccionar con base o ácido (p. ej., 1-feniletilamina o ácido tartárico), cuando un compuesto ópticamente activo adecuado, p. ej., un alcohol, o el compuesto de la Fórmula Química 1 contiene residuos ácidos o básicos. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccional, y uno o ambos de los diastereómeros puede convertirse en los enantiómeros puros
25 correspondientes usando medios conocidos para los expertos en la técnica. Un compuesto

quiral de la Fórmula Química 1 (y un precursor quiral de este) pueden obtenerse en forma enriquecida por enantiómero mediante el uso de cromatografía, típicamente HPLC, en resinas asimétricas usando una fase móvil compuesta por hidrocarburos, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen, típicamente de 2% a 20% en volumen de isopropanol, y de 0 a 5% en volumen de alquilamina, típicamente 0,1% en volumen de dietilamina. La concentración del eluyente resulta en una mezcla enriquecida. Puede usarse cromatografía quiral usando fluidos subcríticos y supercríticos. Los métodos de cromatografía quiral útiles en algunas modalidades de la presente descripción son conocidos en la técnica.

Cuando cualquier cuerpo racémico se cristaliza, son posibles dos tipos diferentes de cristales. Un primer tipo es el compuesto racémico mencionado anteriormente (cuerpo racémico intrínseco) donde se forma el cristal de una forma homogénea que contiene ambos enantiómeros en una cantidad equimolar. Un segundo tipo es una mezcla racémica o conglomerado donde se producen cristales de dos formas, donde cada uno comprende un solo enantiómero, en una cantidad equimolar. Aunque ambas formas de cristales presentes en la mezcla racémica tienen las mismas propiedades físicas, pueden tener diferentes propiedades físicas que las del cuerpo racémico verdadero. La mezcla racémica puede separarse usando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos, los isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos de la presente descripción pueden existir como profármaco de estos.

Administración y dosificación

Típicamente, los compuestos, los isómeros ópticos de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos de la presente descripción pueden administrarse en una cantidad eficaz para tratar los síntomas descritos en la presente. A los efectos de administración y dosificación, los compuestos, los isómeros

ópticos, o las sales farmacéuticamente aceptables de la presente descripción pueden, para mayor simplicidad, denominarse compuesto o compuestos de acuerdo con la presente descripción.

El compuesto de acuerdo con la presente descripción se administra mediante cualquier vía adecuada, en forma de composición farmacéutica adecuada para la vía, y en una dosificación eficaz para el tratamiento pretendido. El compuesto de acuerdo con la presente descripción puede administrarse oralmente, de manera rectal, vaginal, parenteral o tópica.

El compuesto de acuerdo con la presente descripción puede preferentemente administrarse oralmente. La administración oral puede implicar tragar para permitir que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, o puede incluir administración bucal o sublingual para permitir que el compuesto ingrese al torrente sanguíneo directamente desde la cavidad oral.

En algunas modalidades, el compuesto de acuerdo con la presente descripción puede administrarse directamente al torrente sanguíneo, músculo u órganos internos. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen jeringas con aguja (que incluye microaguja), jeringas sin aguja y técnicas de infusión.

En otras modalidades, el compuesto de acuerdo con la presente descripción puede administrarse tópicamente (es decir, de manera epidérmica o transdérmica) a la piel o membrana mucosa. En aun otra modalidad, el compuesto de acuerdo con la presente descripción puede administrarse intranasalmente o por inhalación. En aun otras modalidades, el compuesto de acuerdo con la presente descripción puede administrarse rectalmente o intravaginalmente. En aun otras modalidades, el compuesto de acuerdo con la presente descripción puede administrarse directamente en el ojo u oído.

El compuesto de acuerdo con la presente descripción y/o la composición que contiene el compuesto pueden administrarse según varios factores que incluye un tipo, edad, peso, sexo y síntoma médico del paciente; gravedad de los síntomas; vía de administración; y actividad de un compuesto particular usado. Por ende, el esquema de administración puede variar
5 ampliamente. En algunas modalidades, una dosis diaria total del compuesto de acuerdo con la presente descripción puede ser típicamente alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg/kg (es decir, mg del compuesto de acuerdo con la presente descripción por kg peso corporal) para el tratamiento de los síntomas descritos en la presente. En otras modalidades, la dosis diaria total del compuesto de acuerdo con la presente descripción puede ser alrededor de 0,01 a alrededor
10 de 30 mg/kg, alrededor de 0,03 a alrededor de 10 mg/kg, o alrededor de 0,1 a alrededor de 3 mg/kg. No es inusual para la administración del compuesto de acuerdo con la presente descripción repetirse varias veces al día (típicamente no más de 4 veces al día). Las dosis múltiples por día pueden típicamente usarse para aumentar la dosis diaria total, de ser necesario.

En la administración oral, la composición puede proporcionarse en forma de
15 comprimidos, cápsulas, líquidos, etc. para el control relacionado con los síntomas de la dosificación al paciente. El medicamento contiene típicamente de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 500 mg del ingrediente activo.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente descripción incluyen mamíferos. En algunas modalidades, los humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser
20 hombres o mujeres y pueden estar en cualquier etapa de crecimiento.

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas. Más específicamente, algunas modalidades de la presente descripción proporcionan composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar enfermedades metabólicas, donde cada una de las
25 composiciones comprende al menos uno de los compuestos representados por la Fórmula

Química 1, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además al menos uno de los portadores farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, el término

5 "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción fisiológicamente compatibles, y similares. Ejemplos de los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol, así como combinaciones de estos. Los

10 agentes isotónicos como azúcar, cloruro de sodio, o polialcoholes como manitol o sorbitol pueden estar contenidos en la composición.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender además al menos uno de los ingredientes farmacológicamente activos. Por ejemplo, un ingrediente farmacéuticamente aceptable (p. ej., agente humectante) o una pequeña cantidad de un ingrediente auxiliar (p. ej.,

15 agente humectante, agente emulsionante, conservante, o amortiguador) que pueda potenciar la semivida o efectividad de un anticuerpo o una porción de este puede estar contenido en la composición.

La composición de acuerdo con la presente descripción puede estar en varias formas. La composición de acuerdo con la presente descripción puede estar en forma de, por ejemplo,

20 dosificación líquida, semisólida y sólida, como soluciones líquidas (p. ej., soluciones inyectables e inyectables), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma depende de la vía de administración y el propósito terapéutico de estos.

Una composición típica se encuentra en forma de soluciones inyectables e infusibles.

25 Un modo de administración es un modo parenteral (p. ej., modo intravenoso, subcutáneo,

intraperitoneal, intramuscular). En algunas modalidades, un fármaco puede administrarse mediante infusión o inyección intravenosa. En algunas otras modalidades, un fármaco puede administrarse mediante inyección intramuscular o subcutánea.

La administración oral de una formulación sólida puede lograrse, por ejemplo, a base de cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, grajeas o comprimidos, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción. En algunas modalidades, la administración oral puede lograrse a base de polvo o forma granular. En algunas otras modalidades, la forma de dosificación oral puede ser forma sublingual, por ejemplo, grajea. En la forma de dosificación sólida, el compuesto de la Fórmula Química 1 se combina generalmente con uno o más excipientes. Las cápsulas o comprimidos pueden contener formulaciones de liberación controlada. Las cápsulas, comprimidos y píldoras pueden también contener un agente amortiguador o pueden prepararse en un recubrimiento entérico.

En aun otras modalidades, la administración oral puede lograrse en una forma de dosificación líquida. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes (p. ej., agua) comúnmente usados en la técnica. La composición puede contener excipientes como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes saborizantes (p. ej., agentes edulcorantes) y/o fragancias.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona formas de dosificación parenteral de la composición. Como se usa en la presente, el término "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección intramuscular, inyección intrasternal e infusión. Es posible formular preparaciones inyectables (es decir, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) de acuerdo con técnicas conocidas mediante el uso de agentes de dispersión, humectantes y/o de suspensión adecuados.

Pueden usarse otras sustancias portadoras y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente descripción puede prepararse por cualquier técnica farmacéutica conocida, como procedimientos de administración y formulación eficaz. En la técnica se conocen las consideraciones relacionadas con los procedimientos de administración y formulación eficaz, y se describen en bibliografía de referencia estándar.

Kits

En otro aspecto, la presente descripción proporciona kits donde cada uno contiene al menos uno de los compuestos de la presente descripción, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona kits donde cada uno contiene una composición que comprende al menos uno de los compuestos, al menos uno de los isómeros ópticos de los compuestos, al menos una de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o los isómeros ópticos, o cualquier combinación de estos.

Un ejemplo de kit puede contener un agente de diagnóstico o un agente terapéutico además del compuesto, el isómero óptico, la sal farmacéuticamente aceptable o la composición. El kit incluye instrucciones para uso en un método de diagnóstico o terapéutico. En algunas modalidades, el kit comprende el compuesto de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, o 5, o la composición farmacéutica que contiene el compuesto, y un agente de diagnóstico. En algunas otras modalidades, el kit comprende el compuesto de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, o 5 o la composición farmacéutica que contiene el compuesto.

En aun otras modalidades, la presente descripción proporciona kits adecuados para su uso al llevar a cabo los métodos de tratamiento descritos en la presente. En algunas modalidades, el kit contiene una primera formulación de dosificación que comprende uno o más compuestos

de acuerdo con la presente descripción en una cantidad suficiente para llevar a cabo el método de acuerdo con la presente descripción. En algunas otras modalidades, el kit contiene uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción en una cantidad suficiente para llevar a cabo el método de acuerdo con la presente descripción, y un recipiente para la administración de estos.

Preparación

Las Fórmulas de Reacción descritas más adelante pretenden proporcionar una descripción general de la metodología usada en la preparación de los compuestos, isómeros ópticos, o sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente descripción. Algunos de los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden contener centros quirales simples o múltiples con designaciones estereoquímicas (R) o (S). Será evidente para los expertos en la técnica que si la sustancia está enriquecida con enantiómero o es un cuerpo racémico, pueden llevarse a cabo todas las conversiones sintéticas de manera similar. Asimismo, la separación de una sustancia diana ópticamente activa puede llevarse a cabo en cualquier momento deseado en una secuencia que usa métodos conocidos como se describe en la presente y en la literatura química.

En las siguientes Fórmulas de Reacción, las variables X, Y, W₁, W₂, W₃, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, J, R₁, R₂, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, y R_k son iguales que las descritas en la presente con referencia al compuesto de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, o 5, a menos que se especifique de otro modo.

Los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, o 5 de acuerdo con la presente descripción incluyen compuestos de los siguientes Ejemplos que se preparan a continuación. Los compuestos de los Ejemplos pueden prepararse o proporcionarse en función de varios métodos descritos en la literatura y conocimiento técnico común conocido por los expertos en la técnica en función de dos o más que se seleccionan de los siguientes compuestos

intermedios. Los compuestos intermedios pueden prepararse o proporcionarse en función de varios métodos descritos en la literatura y conocimiento técnico común conocido por los expertos en la técnica, además de las siguientes descripciones.

Los métodos para preparar los intermedios usados para preparar los compuestos de la Fórmula Química 1, 2, 3, 3-1, 3-2, 4, o 5 se describen en los Métodos de preparación 1 a 6 para describirse más adelante.

【Efectos ventajosos】

Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente descripción exhiben excelente actividad como agonistas del receptor GLP-1. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente descripción, como agonistas del receptor GLP-1, exhiben una excelente tolerancia a la glucosa, exhibiendo así un efecto destacable como agente terapéutico para enfermedades metabólicas. Además, los compuestos novedosos de acuerdo con la presente descripción exhiben una excelente seguridad farmacológica para sistemas cardiovasculares.

【Modos de la invención】

En lo sucesivo, se establecen ejemplos preferidos para ayudar a comprender la presente descripción. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan para una comprensión más fácil de la presente descripción, y la presente descripción no se limita a esto.

Los reactivos y solventes como se menciona más adelante se obtuvieron de Sigma-Aldrich, TCI, etc., a menos que se especifique de otro modo. Se usó un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) Waters Alliance. Se usó el sistema de purificación Biotage Flash como un gel de sílice usado para cromatografía en columna. Se registró el espectro ¹H NMR usando el sistema Bruker 400 MHz AscendTM. Se usó el sistema de espectro de masas Waters Masslynx.

Todo el espectro ^1H resonancia magnética nuclear (NMR) fue coherente con las estructuras químicas de los compuestos de los Ejemplos de la presente invención.

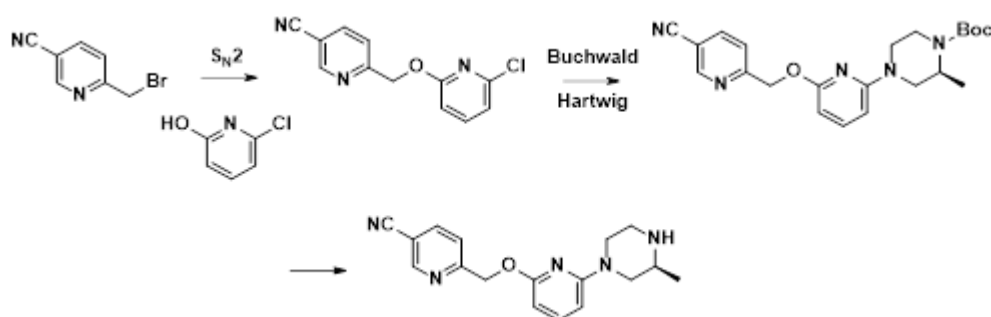
Se presentan cambios químicos característicos (δ) en partes por millón (ppm) con relación a la señal de protones residual en el solvente deuterado (CDCl_3 : 7,27 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; $\text{DMSO}-d_6$: 2,50 ppm) y se reportan usando abreviaciones convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo, s: singlete; d: doblete; t: triplete; q: cuartete; m: multiplete; y br: amplio.

Ejemplos de síntesis

Ejemplo de síntesis 1: Síntesis de intermedios 1 a 19

A continuación, se describen en detalle ejemplos de métodos para preparar los intermedios 1 a 19. Usando los Métodos de Preparación 1 a 6 descritos a continuación, los expertos en la técnica pueden preparar los compuestos enumerados como intermedios 1 a 19 a partir de materiales de partida adecuados que están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica.

1. Método de Preparación 1



(1) Síntesis del intermedio 1: (S)-6-(((6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo)

1) Síntesis de 6-(((6-cloropiridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo

Se colocó 6-bromometil-nicotinonitrilo (1,52 g) y 6-cloro-2-hidroxipiridina (1,0 g) en un matraz de fondo redondo y se agitó en tolueno (50 mL). Se agregó Ag_2CO_3 (4,26 g), y la mezcla se calentó hasta 100°C y se agitó durante 1 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (EA) y se filtró mediante una almohadilla de celite, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (1,55 g, 82%) como un sólido blanco. LC-MS(ES^+): 246 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

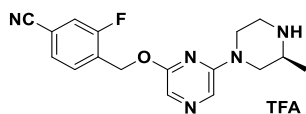
2) Síntesis de (S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (600 mg) sintetizado en el paso 1), (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (539 mg), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (112 mg), Cs_2CO_3 (1,6 g), y BINAP (152 mg) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en tolueno (20 mL). La mezcla se calentó hasta 120°C en N_2 y se agitó durante 1 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con EA, se filtró mediante una almohadilla de celite, y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna en gel de sílice con sistema de eluyente de hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (603 mg, 60%) como un jarabe. LC-MS(ES^+): 410 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

3) Síntesis de (S)-6-(((6-(3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo

El compuesto (603 mg) sintetizado en el paso 2) se colocó en un matraz de fondo redondo, se disolvió en DCM (10 mL), y se agitó. Mientras la mezcla se agitaba, se agregó TFA (1,5 mL) gota a gota a la mezcla a 0°C . La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 6 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se neutralizó con solución de NaHCO_3 acuoso sat., se extrajo con solución DCM/MeOH al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a presión reducida,

y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto diana (512 mg) como un sólido pardo. LC-MS(ES^+): 310 ($\text{M} + \text{H}$)⁺



(2) Síntesis del intermedio 2: sal de ácido trifluoroacético de (S)-3-fluoro-4-(((6-(3-

5 metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)benzonitrilo

El intermedio 2 se sintetizó de acuerdo con el Método de Preparación 1.

1) Síntesis de 4-(((6-cloropirazin-2-il)oxi)metil)-3-fluorobenzonitrilo

Se colocó 6-cloropirazina-2-ol (1 eq.) y 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (1 eq.) en un matraz de fondo redondo y se agitó en CH_3CN (0,1 M). Luego de que se agregó K_2CO_3 (3 eq.), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica resultante se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a presión reducida para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (82%) como un sólido blanco. LC-MS(ES^+): 264 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

10
15

2) Síntesis de (S)-4-(6-(((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

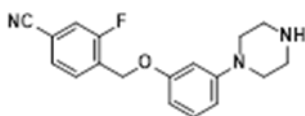
El compuesto (1 eq.) sintetizado en el paso 1), (S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 eq.), Cs_2CO_3 (2 eq.), BINAP (0,1 eq.), y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,05 eq.) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en tolueno (0,2 M). La mezcla se calentó hasta 120°C en nitrógeno y se agitó durante 16 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se diluyó con EA, y se filtró mediante una almohadilla de celite. Se agregó agua al filtrado, y el filtrado se extrajo con EA. La capa orgánica resultante

20

se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a presión reducida para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (73%) como un sólido blanco. LC-MS(ES^+): 428 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

5 3) Síntesis de (S)-3-fluoro-4-(((6-(3-metilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)benzonitrilo

El compuesto (710 mg) sintetizado en el paso 2) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en DCM (2 mL). Mientras la mezcla se agitaba, se agregó TFA (1,68 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante
10 1 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana como un aceite amarillo claro. LC-MS(ES^+): 328 ($\text{M} + \text{H}$)⁺



(3) Síntesis del intermedio 3: 6-(((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo
15

El intermedio 3 se sintetizó de acuerdo con el Método de Preparación 1.

1) Síntesis de 4-((3-bromofenoxi)metil)-3-fluorobenzonitrilo

Al usar 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (10 g), 3-bromofenol (5,46 mL) y carbonato de potasio (9,68 g), y CH_3CN (100 mL), se obtuvo el compuesto diana (11,88 g,
20 83%). LC-MS(ES^+): 307 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

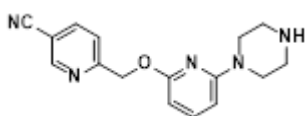
2) Síntesis de 4-(3-(((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (2,45g) sintetizado en el paso 1), 1-Boc-piperazina (1,79 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (367 mg), BINAP (498 mg), y Cs_2CO_3 (5,21 g) en tolueno (40 mL) se hicieron reaccionar

durante 14 h para obtener el compuesto diana (668 mg) a un rendimiento de 20%. LC-MS(ES⁺): 412 (M + H)⁺

3) Síntesis de 3-fluoro-4-((3-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)benzonitrilo

El compuesto (411 mg) sintetizado en el paso 2) se disolvió en DCM (5 mL). Se agregó
5 TFA (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó éter dietílico. El residuo resultante se trituró para obtener el compuesto diana (410 mg, 81%). LC-MS(ES⁺): 312 (M + H)⁺



10 (4) Síntesis del intermedio 4: 6-(((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo

El intermedio 4 se sintetizó de acuerdo con el Método de Preparación 1.

1) Síntesis de 6-(((6-cloropiridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo

Se colocó 6-(bromometil)nicotinonitrilo (1,52 g) y 6-cloro-2-hidroxi piridina (1,0 g)
15 en un matraz de fondo redondo y se agitó en tolueno (50 mL). Se agregó Ag₂CO₃ (4,26 g) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó hasta 100°C y luego se agitó durante 1 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con EA, y se filtró mediante una almohadilla de celite para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con
20 hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (1,55 g, 82%). LC-MS(ES⁺): 246 (M + H)⁺

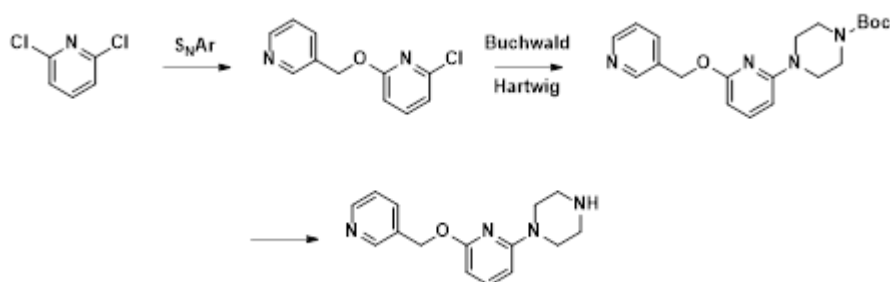
2) Síntesis de 4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (600 mg) sintetizado en el paso 1), 1-Boc-piperazina (500 mg), Pd₂(dba)₃ (112 mg), Cs₂CO₃ (1,6 g), y BINAP (152 mg) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en tolueno (20 mL). La mezcla se calentó hasta 120°C en nitrógeno y se agitó durante 1 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con EA, y se filtró mediante una almohadilla de celite para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (751 mg, 78%) como un jarabe transparente. LC-MS(ES⁺): 396 (M + H)⁺

3) Síntesis de 6-(((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo

El compuesto (751 mg) sintetizado en el paso 2) se colocó en un matraz de fondo redondo, se disolvió en DCM (10 mL), y se agitó. Se agregó TFA (1 mL) gota a gota a la mezcla a 0°C mientras la mezcla se agitaba. La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 6 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se neutralizó con solución de NaHCO₃ acuoso sat., se extrajo con solución DCM/MeOH al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a presión reducida. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana (600 mg) como un sólido pardo. LC-MS(ES⁺): 296 (M + H)⁺

2. Método de Preparación 2



(1) Síntesis del intermedio 5: 1-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazina

1) Síntesis de 2-cloro-6-(piridin-3-ilmetoxi)piridina

3-piridinametanol (885 mg) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en THF (17 mL). Se agregó KOtBu (1,37 g) en porciones a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 30 mins. Posteriormente, se agregó 2,6-cloropiridina (1000 mg) a la mezcla, y la
5 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se agregó a una mezcla de solución de NH₄Cl acuoso sat. y EA. La mezcla resultante se agitó luego durante 15 mins. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se extrajo con EA. La capa orgánica resultante se secó en sulfato de magnesio anhidro y se filtró a presión reducida. El filtrado
10 resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (1,20 g, 86%) como un sólido blanco. LC-MS(ES⁺): 221 (M + H)⁺

2) Síntesis de 4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto (441 mg) sintetizado en el paso 1), 1-Boc-piperazina (559 mg), Pd₂(dba)₃ (92 mg), BINAP (125 mg), y Cs₂CO₃ (1,30 g) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en tolueno (6 mL). En nitrógeno, la mezcla se calentó hasta 90°C y se agitó durante 1 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se filtró mediante una almohadilla de celite. El filtrado resultante se concentró a presión
20 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (225 mg, 31%). LC-MS(ES⁺): 371 (M + H)⁺

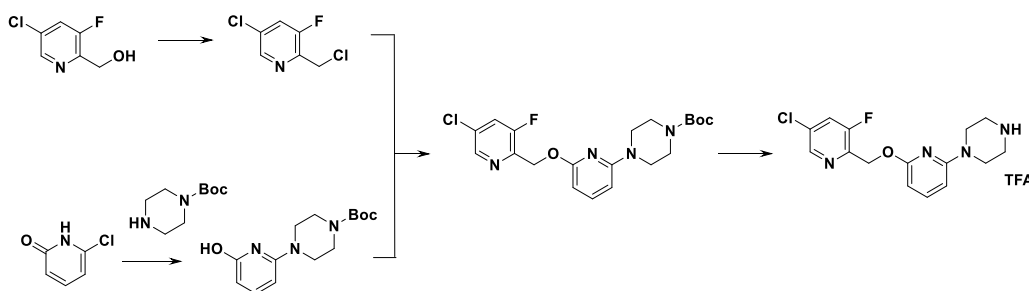
3) Síntesis de 1-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazina

Se agregó lentamente cloruro de acetilo (0,3 mL) gota a gota a un solvente mezclado
25 de etanol (0,4 mL) y EA (3 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 h. El compuesto (225

mg) sintetizado en el paso 2) se agregó a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 h. Se agregó EA a la mezcla, la mezcla resultante se agitó vehementemente a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró para obtener un sólido. El sólido se disolvió en solución 5% MC/MeOH. Se agregó solución de Na₂CO₃ acuoso sat., y la mezcla resultante se agitó durante 30 mins. La capa orgánica obtenida de la separación de capas se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para obtener el compuesto diana (135 mg, 86%).

LC-MS(ES⁺): 271 (M + H)⁺

3. Método de Preparación 3



(1) Síntesis del intermedio 6: sal de ácido trifluoroacético de 1-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina

1) Síntesis de 5-cloro-2-(clorometil)-3-fluoropiridina

(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metanol (324 mg) se disolvió en DCM (20 mL), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó lentamente SOCl₂ (0,3 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana. El compuesto diana se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC-MS(ES⁺): 181 (M + H)⁺

2) Síntesis de 4-(6-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 6-cloropiridin-2(1*H*)-ona (2 g) y *N*-Boc-piperazina (7,2 g) en *n*-butanol (16 mL). La mezcla se agitó a 140°C durante 3 d. Se agregó NH₄Cl ac. y salmuera a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica resultante se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con CH₃CN (40 mL) y H₂O (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla resultante se filtró para obtener el compuesto diana (1,49 g, 35%) como un sólido. LC-MS(ES⁺): 280 (M + H)⁺

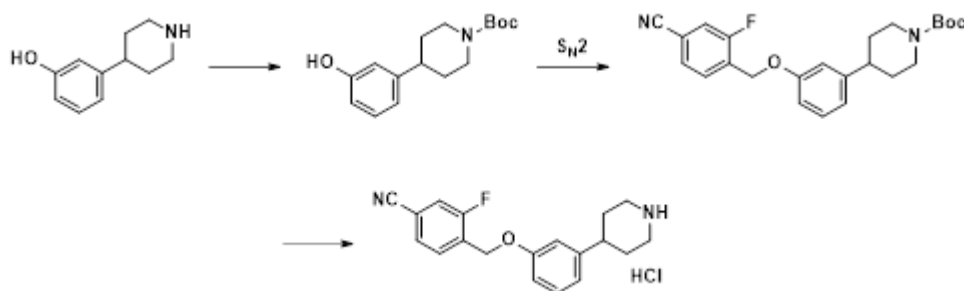
3) Síntesis de 4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 4-(6-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (559 mg) en CH₃CN (5 mL). Se agregó 5-cloro-2-(clorometil)-3-fluoropiridina (2 mmol) y carbonato de potasio (553 mg) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 40°C durante 14 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con H₂O destilada y se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica resultante se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/acetato de etilo para obtener el compuesto diana (249 mg, 29%) como un líquido amarillo. LC-MS(ES⁺): 423 (M + H)⁺

4) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 1-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina

El compuesto (220 mg) sintetizado en el paso 3) se disolvió en DCM (10 mL). Se agregó TFA (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana, que se usó sin purificación adicional. LC-MS(ES⁺): 323 (M + H)⁺

4. Método de Preparación 4



(1) Síntesis del intermedio 7: sal de cloruro de hidrógeno de 3-fluoro-4-(((6-(piperidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)benzonitrilo

5 1) Síntesis de 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

3-(piperidin-4-il)fenol (1 mmol) y (Boc)₂O (1 mmol) se colocaron en un matraz de fondo redondo, se disolvieron en DCM (2 mL), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica resultante se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto diana se obtuvo y se utilizó sin purificación adicional. LC-MS (ES⁺): 278 (M + H)⁺

2) Síntesis de 4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

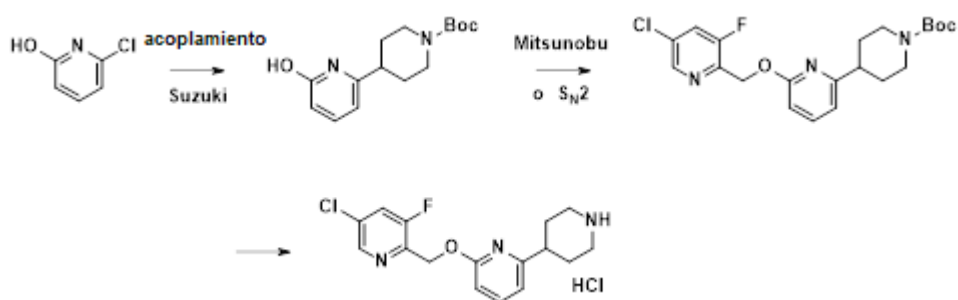
El compuesto (1 eq.) sintetizado en el paso 1) y 4-(bromometil)-3-fluoro-benzonitrilo (1 eq.) se colocaron en un matraz de fondo redondo y se agitó en CH₃CN (0,1 M). Luego de que se agregó carbonato de potasio (1,5 eq.), la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se agregó a una cantidad adecuada de agua y se extrajo con EA. La capa orgánica resultante se lavó con solución de salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró a presión reducida, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía de columna en gel de

sílice para obtener el compuesto diana (70%) como un líquido incoloro. LC-MS(ES⁺): 412 (M + H)⁺

3) Síntesis de sal de cloruro de hidrógeno de 3-fluoro-4-(((6-(piperidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)benzonitrilo

5 El compuesto (560 mg) sintetizado en el paso 2) se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL). Se agregó solución de 1,4-dioxano HCl 4N (2,6 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró luego a presión reducida, y el residuo resultante se trató con MTBE para obtener un sólido. El sólido se trituroó con MTBE durante 2 h. El sólido triturado se filtró y secó para obtener el compuesto diana (85%) como un sólido blanco. LC-MS(ES⁺): 312 (M + H)⁺

5. Método de Preparación 5



(1) Síntesis del intermedio 8: sal de cloruro de hidrógeno de 5-cloro-3-fluoro-2-(((6-(piperidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)piridina

1) Síntesis de 4-(3-hidroxifenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabororain-2-il)-3,6-dihidroxi-piridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, clorohidroxipiridina, Pd(PPh₃)₄, y Na₂CO₃ se colocaron en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo. Se agregó 1,4-dioxano (7 mL), etanol (3 mL) y agua (1 mL). La mezcla resultante se calentó hasta 120°C en nitrógeno. Después de agitarse durante la noche, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una

almohadilla de celite usando EA (50 mL). La mezcla se diluyó con agua (20 mL), y la capa acuosa se extrajo con EA (3 × 50 mL). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (5% MeOH/DCM) para obtener 6-hidroxi-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

6-hidroxi-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo se disolvió en MeOH. Se agregó Pd/C al 10%. La mezcla se expuso a una atmósfera de nitrógeno (presión de globo) a temperatura ambiente. Luego de 2 h, se confirmó que la reacción no se había completado, y se agregó más Pd/C al 10% a la mezcla. Luego de 3 h, se confirmó que la reacción se había completado, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con MeOH, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (33% acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (45%) como un sólido blanco. LC-MS(ES⁺): 278 (M + H)⁺

2) Síntesis de 4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

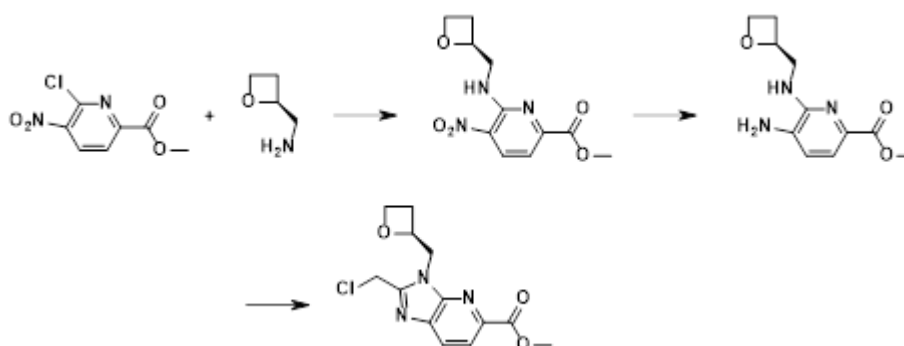
A una solución de (5-cloro-3-fluoro-2-piridil)metanol, el compuesto sintetizado en el paso anterior 1), y tolueno se agregó (Bu)₃P a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 mins. Se agregó ADDP a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en hexano (30 mL) y se filtró a través de un vidrio filtrante. El extracto orgánico resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (50% acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto diana (30%) como un aceite incoloro. LC-MS(ES⁺): 422 (M + H)⁺

3) Síntesis de sal de cloruro de hidrógeno de 5-cloro-3-fluoro-2-(((6-(piperidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)piridina

El compuesto sintetizado en el paso 2) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en 1,4-dioxano (4 mL). Se agregó solución de 1,4-dioxano HCl 4N (1 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente

5 paso sin purificación adicional. LC-MS(ES⁺): 322 (M + H)⁺

6. Método de Preparación 6



(1) Síntesis del intermedio 9: (S)-2-(clorometil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-
 10 *b*]piridina-5-carboxilato de metilo

1) Síntesis de (S)-5-nitro-6-((oxetan-2-ilmetil)amino)picolinato de metilo

Se disolvió 6-cloro-5-nitropicolinato de metilo (1,0 g), TEA (1,93 mL), y (S)-oxetan-2-ilmetanamina (402 mg) en DMF (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para retirar THF, se diluyó con EA, y se

15 lavó con solución de salmuera (x2). La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto diana (1,1 g, 89%) como un sólido amarillo. LC-MS(ES⁺): 268 (M + H)⁺

2) Síntesis de (S)-5-amino-6-((oxetan-2-ilmetil)amino)picolinato de metilo

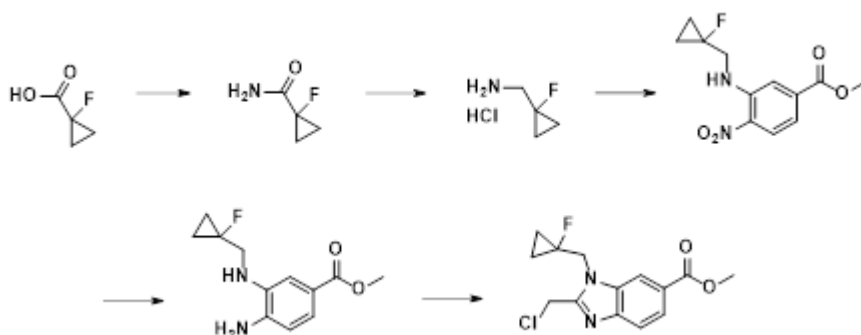
El compuesto (1,1 g) sintetizado en el paso 1) y Pd/C (110 mg) se agregaron a MeOH

20 (3,8 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró a través

de una almohadilla de celite para retirar un catalizador de metal, y el filtrado resultante se concentró para obtener el compuesto diana (1,0 g, 100%) como un sólido blanco. LC-MS(ES^+): 238 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

3) Síntesis de (S)-2-(clorometil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carboxilato de metilo

El compuesto (1,0 g) sintetizado en el paso 2) y anhídrido cloroacético (754 mg) se agregaron a THF (21 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 h. La mezcla se concentró para retirar THF, y se agregó EA y solución de NaHCO_3 acuoso sat. La mezcla resultante se extrajo con EA (x2). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto diana (760 mg, 61%) como un sólido blanco. LC-MS(ES^+): 296 ($\text{M} + \text{H}$)⁺



(2) Síntesis del intermedio 10: 2-(clorometil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo

1) Síntesis de 1-fluorociclopropano-1-carboxamida

Se agregó ácido 1-fluorociclopropano-1-carboxílico (38, 4,0 g) a cloruro de tionilo (1,8 mL), y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 mins. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 1-fluoropropano-1-carbonilo como estado líquido, que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. En un matraz de reacción separado, se mezcló solución de amoníaco acuoso al 28% (10 mL) y THF (2 mL). Luego, se agregó lentamente

cloruro de 1-fluoropropano-1-carbonilo (38,4 mmol) gota a gota a la mezcla a 0°C. La mezcla resultante se agitó en un estado de matraz abierto durante la noche. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó con agua helada, y se secó para obtener el compuesto diana (500 mg) como un sólido amarillo claro. LC-MS(ES⁺): 104 (M + H)⁺

5 2) Síntesis de sal de clorhidrato de (1-fluorociclopropil)metanamina

El compuesto (270 mg) sintetizado en el paso 1) se disolvió en THF (5 mL), y solución de THF BH₃ 1 M (10,4 mL) se agregó a 0°C. La mezcla se agitó a 70°C durante la noche. Se agregó lentamente solución de HCl al 10% (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se lavó con Et₂O, se
10 neutralizó hasta pH 10 con solución acuosa de NaOH al 10%, y se extrajo con Et₂O (x3). La capa orgánica resultante se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se agregó gota a gota 1,5 mL de HCl 2N en solución de Et₂O a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró para obtener el compuesto diana (102 mg, 31%) como un sólido verde sin purificación adicional. LC-MS(ES⁺): 90 (M +
15 H)⁺

3) Síntesis de 3-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)-4-nitrobenzoato de metilo

El compuesto (100 mg) sintetizado en el paso 2) y 3-fluoro-4-nitrobenzoato de metilo (158 mg) se disolvieron en CH₃CN (2,5 mL), y se agregó TEA (0,33 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a 85°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se separó, y se
20 purificó por cromatografía en columna (12 g SiO₂, 20% EA -> 50% EA) para obtener el compuesto diana (119 mg, 56%) como un sólido blanco. LC-MS(ES⁺): 269 (M + H)⁺

4) Síntesis de 4-amino-3-(((1-fluorociclopropil)metil)amino)benzoato de metilo

El compuesto (100 mg) sintetizado en el paso 3) se disolvió en THF (5 mL), y se agregó Pd/C (118 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en gas de

hidrógeno. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para obtener el compuesto diana (71 mg, 80%) como un sólido blanco. LC-MS(ES⁺): 239 (M + H)⁺

5) Síntesis de 2-(clorometil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo

5 El compuesto (70 mg) sintetizado en el paso 4) y 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano (0,04 mL) se disolvieron en CH₃CN (3 mL), y se agregó p-TSA (3 mg). La mezcla se concentró a 85°C for 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (12 g SiO₂, 20% EA → 50% EA) para obtener el compuesto diana (89 mg, 52%) como un sólido blanco. LC-MS(ES⁺): 297 (M + H)⁺

10

Síntesis de intermedios 11 a 19

Los compuestos enumerados como intermedios 11 a 19 en la Tabla 1 a continuación se prepararon usando procedimientos idénticos o análogos a los Métodos de Preparación 1 a 6 a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Los compuestos se purificaron usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, que pueden incluir cromatografía en gel de sílice, HPLC, o 15 recristalización. Los compuestos finales podrían aislarse como neutros o como sales de adición de ácido o de adición de base. Los nombres de compuestos y datos LC-MS de los intermedios preparados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

20 Tabla 1

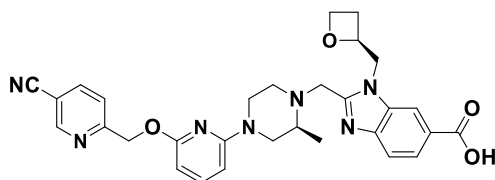
n.º interm edio	Métod o de prepar ación	Estructura	Nombre del compuesto	Datos LC-MS (ES ⁺)
-----------------------	----------------------------------	------------	----------------------	--------------------------------------

11	1		sal de ácido trifluoroacético 6-(((6-(piperazin-1-il)pirazin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo	297 (M+H) ⁺
12	1		sal de ácido trifluoroacético 6-(((3-(piperazin-1-il)fenoxi)metil)nicotinonitrilo	295 (M+H) ⁺
13	2		1-(6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazina	271 (M+H) ⁺
14	2		1-(6-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazina	271 (M+H) ⁺
15	3		1-(6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazina	305 (M+H) ⁺
16	5		sal de clorhidrato 6-(((6-(piperidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)nicotinonitrilo	295 (M+H) ⁺
17	5		sal de clorhidrato de 5-cloro-3-fluoro-2-((3-(piperidin-4-il)fenoxi)metil)piridina	321 (M+H) ⁺
18	6		(S)-2-(clorometil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo	295 (M+H) ⁺
19	6		2-(clorometil)-1-(oxazol-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo	292 (M+H) ⁺

Ejemplos

A continuación se describirá en detalle la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1 a 18 usando los intermedios anteriores. Los siguientes Ejemplos de preparación A, B y C muestran ejemplos de métodos para sintetizar los compuestos de los Ejemplos 1 a 18 usando los intermedios anteriores. Usando los Ejemplos de preparación A, B y C, los expertos en la técnica pueden preparar los compuestos de los Ejemplos 1 a 18 de la presente descripción.

1. Ejemplo de preparación A



(1) Síntesis del Ejemplo 1: ácido 2-(((S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico

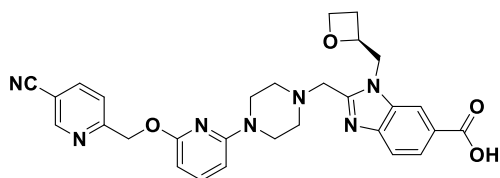
1) Síntesis de 2-(((S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo

El intermedio 1 (194 mg), intermedio 18 (185 mg), y carbonato de potasio (350 mg) se disolvieron en CH₃CN (10 mL) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó a 60°C durante un día. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con EA, y la capa orgánica resultante se lavó usando NaHCO₃ acuoso sat., NH₄Cl acuoso sat., y salmuera sucesivamente en el orden. Luego, la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y se filtró a presión reducida para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con un hexano/etilo para obtener 2-(((S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-

2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo (241 mg, 67%) como un jarabe transparente. LC-MS(ES⁺): 568 (M + H)⁺

2) Síntesis del compuesto final

El compuesto (241 mg) obtenido en el paso 1) se disolvió en CH₃CN (10 mL) en un
5 matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó. Mientras la mezcla se agitaba, se agregó gota a
gota solución acuosa de TBD 1,0 M (0,85 mL). Se agregó agua purificada (1 mL) a la mezcla,
y la mezcla se agitó a 60°C durante un día. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción
se había completado, la mezcla se neutralizó hasta pH 7 con solución acuosa de HCl 1 N. La
mezcla resultante se extrajo con solución de DCM/MeOH 10%, se secó sobre sulfato de
10 magnesio anhidro, y se filtró a presión reducida para obtener un filtrado. El filtrado se
concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de
sílice con DCM/MeOH para obtener el compuesto final (55 mg, 24%) como un sólido verde
pálido. ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, *J*
= 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,31
15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,14 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,47-
4,46 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 4H), 2,90 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,72-2,61 (m,
3H), 2,38-2,33 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); LC-MS(ES⁺): 554 [M +
H]⁺.



20 (2) Síntesis del Ejemplo 2: ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico

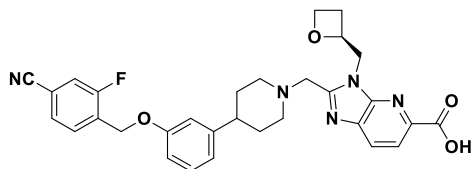
1) Síntesis de (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo

El intermedio 4 (233 mg), intermedio 18 (232 mg), carbonato de potasio (436 mg) se disolvieron en CH₃CN (10 mL) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó a 60°C durante un día. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se diluyó con EA, y la capa orgánica resultante se lavó usando NaHCO₃ acuoso sat., NH₄Cl acuoso sat., y salmuera sucesivamente. Luego, la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro y se filtró a presión reducida para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con un hexano/etilo para obtener (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo (390 mg, 89%) como un jarabe transparente. LC-MS(ES⁺): 554 (M + H)⁺

2) Síntesis del compuesto final

El compuesto (387 mg) obtenido en el paso 1) se disolvió en CH₃CN (10 mL) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó. Mientras la mezcla se agitaba, se agregó gota a gota solución acuosa de TBD 1,0 M (1,4 mL). Se agregó agua purificada (0,6 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se neutralizó hasta pH 7 con solución acuosa de HCl 1 N, se extrajo con solución de DCM/MeOH 10%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró a presión reducida para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con DCM/MeOH para obtener el compuesto final (225 mg, 60%) como un sólido verde pálido. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,76

(d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,34-3,29 (m, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 2,66 (m, 1 H), 2,50-2,42 (m, 6 H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de solvente); LC-MS(ES^+): 540 ($M + H$)⁺



(3) Síntesis del Ejemplo 3: ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carboxílico

1) Síntesis de (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carboxilato de metilo

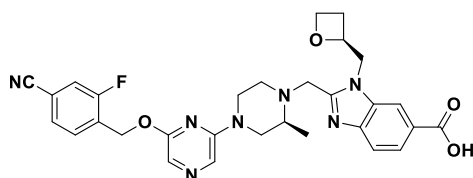
El intermedio 7 (1,0 eq.), intermedio 9 (1,0 eq.), y carbonato de potasio (3,0 eq.) se disolvieron en CH_3CN (0,1 M) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, se agregó agua purificada a la mezcla. La mezcla se extrajo con EA, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina-5-carboxilato de metilo (91%). LC-MS(ES^+): 570 ($M + H$)⁺

2) Síntesis del compuesto final

El compuesto obtenido en el paso 1) se disolvió en CH_3CN (0,1 M) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó. Luego de agregar solución acuosa de TBD 1,0 M, la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se acidificó hasta pH 6 con solución acuosa de ácido cítrico 2 M

(7,0 mL) y se diluyó con agua purificada. La capa acuosa resultante se extrajo con solución de DCM/MeOH 5%. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con DCM/MeOH para obtener el compuesto final (55%) como un sólido amarillo pálido.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08-12,98 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,77-7,75 (m, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94-6,84 (m, 3H), 5,23-5,21 (m, 3H), 4,87 (dd, *J* = 14,6, 6,3 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 14,6, 4,2 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 1H), 4,41-4,34 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 2,95 (dd, *J* = 15,1, 12,8 Hz, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 556 (M + H)⁺



10

(4) Síntesis del Ejemplo 4: ácido 2-(((S)-4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

1) Síntesis de 2-(((S)-4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo

15

El intermedio 2 (1,0 eq), intermedio 18 (1,0 eq), y carbonato de potasio (5,0 eq) se disolvieron en CH₃CN (0,1 M) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se identificó que el intermedio 2 permaneció mientras la reacción no se completaba. Por ende, 0,5 eq del intermedio 18 se agregó a la mezcla, y la mezcla se calentó hasta 60°C. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había

20 completado, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó agua purificada. La mezcla se extrajo con EA, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera. Luego, la capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con un hexano/etilo

para obtener 2-(((S)-4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo (70%) como un líquido incoloro. LC-MS (ES⁺): 586 (M + H)⁺

2) Síntesis del compuesto final

El compuesto obtenido en el paso 1) se colocó en un matraz de fondo redondo y se agitó en CH₃CN (0,1 M). Luego de agregar solución acuosa de TBD 1,0 M, la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Luego de que se confirmó por TLC que la reacción se había completado, la mezcla se acidificó hasta pH 6 con solución acuosa de ácido cítrico 2 M (7,0 mL) y se diluyó con agua purificada. La mezcla se extrajo con solución de DCM/MeOH 5%. La capa orgánica resultante se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con DCM/MeOH para obtener el compuesto final. La pureza no fue suficiente con MPLC. Por ende, se realizó separación adicional usando PTLC (7% DCM/MeOH) para obtener el compuesto final (26%) como una espuma amarilla. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,83 (brs, 1H), 8,28 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,65(m, 3H), 7,53 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,49 - 4,45 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 3,88 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 12,8, 8,6 Hz, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 1,11 (d, *J*=6,2 Hz, 3H); LC-MS(ES⁺): 572 (M + H)⁺

(5) Síntesis de los Ejemplos 5 a 10

Al usar procedimientos idénticos o análogos a los procedimientos para preparar los compuestos de los Ejemplos 1,2,3 y a 4, los compuestos de los Ejemplos 5 a 10 en la Tabla 2 a continuación se prepararon a partir de materiales de partida que están disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Los compuestos se purificaron usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, que pueden incluir cromatografía en gel de

sílice, HPLC, o recristalización. Los compuestos finales podrían aislarse como neutros o como sales de adición de ácido o de adición de base. Los nombres, datos NMR, y datos LC-MS de los compuestos de los Ejemplos 5-10 se muestran en la Tabla 2 a continuación.

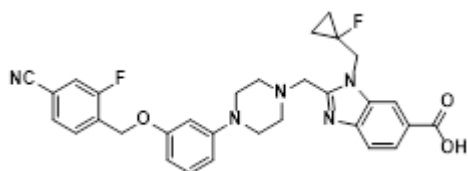
Tabla 2

n. o ej e m p l o	n. o int er me di o A	n. o in te r m ed io B	Nombre del compuesto	Datos NMR	Dato s LC- MS (ES +)
5	4	9	ácido (S)-2-((4-(6- ((5-cianopiridin-2- il)metoxi)piridin-2- il)piperazin-1- il)metil)-3-(oxetan- 2-ilmetil)-3 <i>H</i> - imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-5- carboxílico	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,86-4,81 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,35-3,33 (brs, 4H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de agua), 2,68-2,66 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 3H, asumido; parcialmente oscurecido por pico de solvente).	541 (M ⁺ H) ⁺
6	1	9	ácido 2-(((S)-4-(6- ((5-cianopiridin-2- il)metoxi)piridin-2- il)-2-	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,97 (s, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,40	555 (M ⁺ H) ⁺

			metilpiperazin-1-il)metil)-3-(((S)-oxetan-2-il)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-5-carboxílico	(s, 2H), 5,23-5,21 (m, 1H), 4,77-4,76 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,5 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,06 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H).	
7	13	19	ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,89 (brs, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,39-2,35 (m, 4H).	526 (M ⁺ H) ⁺
8	8	18	ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 5,55-5,47 (m, 2H), 5,33-5,27 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,75-4,74 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,13-3,99 (m, 2H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 4H).	567 (M ⁺ H) ⁺

9	16	18	ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,89 (s, 1H) 8,33 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 3H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,30-5,28 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,07-4,04 (m, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 3H).	539 (M+ H) ⁺
10	17	18	ácido (S)-2-((4-(3-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,56 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 5,21-5,19 (m, 2H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,81 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,95 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,00 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,87 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 4H).	566 (M+ H) ⁺

2. Ejemplo de preparación B



(1) Síntesis del Ejemplo 11: ácido 2-((4-(3-((4-ciano-2-

5 fluorobencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-1*H*-

benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico

1) Síntesis de 2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo

El intermedio 3 (0,3 mmol), intermedio 10 (89 mg), y carbonato de potasio (124 mg, 0,9 mmol) se disolvieron en CH₃CN (3,0 mL) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite para obtener un filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con un hexano/etilo para obtener 2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo (93 mg, 57%) como un sólido blanco. LC-MS(ES⁺): 572 (M + H)⁺

2) Síntesis del compuesto final

El compuesto (60 mg) obtenido en el paso 1) se disolvió en 1,4-dioxano/agua (4 :1, 2,5 mL). Luego de agregar gota a gota una solución acuosa de NaOH 1 N (0,2 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se neutralizó con solución acuosa de HCl 1 N. Luego, la mezcla se extrajo con solución de DCM/MeOH 5%. La capa orgánica resultante se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con DCM/MeOH (12 g SiO₂, 5% metanol en DCM → 10% metanol en DCM) para obtener el compuesto final (25 mg, 46%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,82 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 2H), 6,47-6,45 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,99 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,60 (s, 4H), 1,07-1,02 (m, 4H); LC-MS(ES⁺): 556 (M + H)⁺

(2) Síntesis de los Ejemplos 12 a 17

Al usar procedimientos idénticos o análogos al procedimiento para preparar el compuesto del Ejemplo 11, los compuestos de los Ejemplos 12 a 17 en la Tabla 3 a continuación

se prepararon a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Los compuestos se purificaron usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, que pueden incluir cromatografía en gel de sílice, HPLC, o recristalización. Los compuestos finales podrían aislarse como neutros o como sales de adición de ácido o de adición de base. Los nombres, datos NMR, y datos LC-MS de los compuestos de los Ejemplos 12-17 se muestran en la Tabla 3 a continuación.

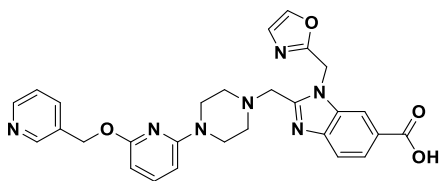
Tabla 3

n.º ej m pl o	n.º int er me di o A	n.º int er me di o B	Nombre del compuesto	Datos NMR	Dato s LC- MS (ES+)
12	11	18	ácido (S)-2-((4-(6- ((5-cianopiridin-2- il)metoxi)pirazin-2- il)piperazin-1- il)metil)-1-(oxetan-2- ilmetil)-1 <i>H</i> - benzo[<i>d</i>]imidazol-6- carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,24-5,22 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 3H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 3H), 3,48 (s, 4H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,31-1,23 (m, 3H), 0,89-0,85 (m, 1H).	541 (M+ H) ⁺

13	12	9	ácido (S)-2-((4-(3-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-il-metil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-5-carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,04 (brs, 1H), 8,35 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,44 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19-5,17 (m, 1H), 4,78 (brs, 2H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,94 (q, <i>J</i> = 14,0 Hz, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,65-2,60 (m, 5H), 2,51-2,45 (m, 1H).	540 (M+ H) ⁺
14	12	18	ácido (S)-2-((4-(3-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,83 (bs, 1H), 9,04 (dd, <i>J</i> = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, <i>J</i> = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 18,0, 8,0 Hz, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,43 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,6 Hz, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 3,13-3,12 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 4H).	539 (M+ H) ⁺
15	14	19	ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,60 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,21 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,49 (s, 1H),	526 (M+ H) ⁺

			benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	3,37 (s, 4H), 2,59 (s, 4H).	
16	6	18	ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (dd, <i>J</i> = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 2H), 5,11 (dd, <i>J</i> = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,80 (dd, <i>J</i> = 15,4, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,0, 2,6 Hz, 1H), 4,51–4,46 (m, 1H), 4,41–4,37 (m, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,41 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 4H), 2,74–2,68 (m, 1H), 2,56–2,48 (m, 4H), 2,46–2,43 (m, 1H).	567 (M+ ⁺) ⁺
17	15	18	ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12,78 (brs, 1H), 8,58 (dd, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,50–7,43 (m, 2H), 6,32 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,11–5,08 (m, 1H), 4,79 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, <i>J</i> = 15,2, 2,5 Hz, 1H), 4,51–4,46 (m, 1H), 4,0–4,35 (m, 1H), 3,96 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 3,41–3,36 (m, 4H), 2,74–2,66 (m, 1H), 2,48–2,38 (m, 4H).	549 (M+ ⁺) ⁺

3. Ejemplo de preparación C



(1) Síntesis del Ejemplo 18: ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxílico

1) Síntesis de 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo

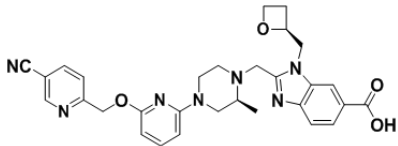
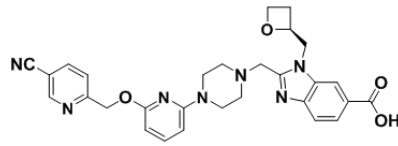
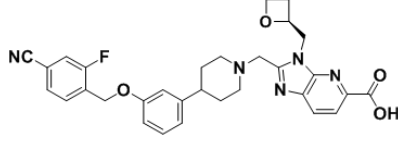
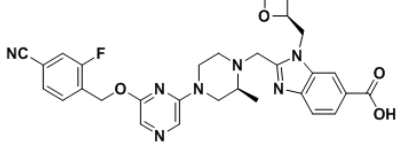
El intermedio 5 (130 mg), intermedio 19 (147 mg), y carbonato de potasio (332 mg) se disolvieron en CH₃CN (1,5 mL) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. Luego de agregar agua purificada, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua purificada: CH₃CN (2:1), y se secó para obtener 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carboxilato de metilo (52 mg, 20%). LC-MS(ES⁺): 540 (M+ H)⁺

2) Síntesis del compuesto final

El compuesto (45 mg) obtenido en el paso 1) se disolvió en 1,2-dicloroetano (3,0 mL). Luego de agregar Me₃SnOH (49 mg), la mezcla se agitó a 80°C durante 6 días. La mezcla se concentró y se extrajo con EA. La capa orgánica resultante se lavó con solución de ácido clorhídrico acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con DCM/MeOH/AcOH para obtener el compuesto final (8 mg, 18%) como un sólido pardo. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,55 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H); LC-MS(ES⁺): 526 (M + H)⁺

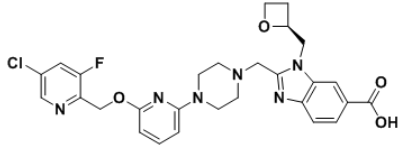
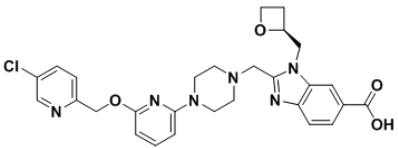
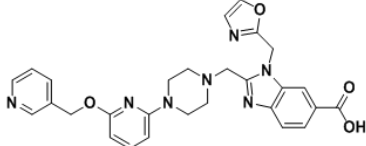
Las estructuras químicas y nombres de los compuestos de los Ejemplos 1 a 18 preparados usando los Ejemplos de preparación A, B y C se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ejemplos	Estructura	Nombres de los compuestos
1		ácido 2-(((S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
2		ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
3		ácido (S)-2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-il-metil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-5-carboxílico
4		ácido 2-(((S)-4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(((S)-oxetan-2-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico

5		ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3-(oxetano-2-ilmetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-5-carboxílico
6		ácido 2-(((S)-4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(((S)-oxetan-2-il)metil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-5-carboxílico
7		ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
8		ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
9		ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
10		ácido (S)-2-((4-(3-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1-((S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperidin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico

		(oxetano-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
11		ácido 2-((4-(3-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-((1-fluorociclopropil)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
12		ácido (S)-2-((4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)pirazin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
13		ácido (S)-2-((4-(3-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-3-(oxetan-2-ilmetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina-5-carboxílico
14		ácido (S)-2-((4-(3-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
15		ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico

16		ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
17		ácido (S)-2-((4-(6-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1-(oxetano-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico
18		ácido 1-(oxazol-2-ilmetil)-2-((4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-carboxílico

Ejemplos experimentales

1. Ejemplo experimental 1: ensayo cAMP

Se realizó una prueba de ensayo cAMP de acuerdo con un método optimizado basado en un protocolo provisto por un fabricante de kits de ensayo cAMP (CISBIO). Se dispensaron células CHO-K1 del receptor GLP-1 en placas de 96 pocillos para medición cAMP (volumen bajo, blanco) a 6×10^3 células/pocillo/5 μ L. Como sustancia de control, se trataron 5 μ L de Exendina-4 a la concentración de 0, 1, 10, 100, 1000, y 10000 pM para cada uno de los pocillos de una de las placas. 5 μ L de los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 13, 14, 16 y 17 a la concentración de 0, 1, 10, 100, 1000, 10000 nM se trató para cada uno de los pocillos de las otras placas, respectivamente. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 7 minutos. Se preparó un reactivo de conjugado cAMP- d_2 mezclando un conjugado cAMP con un amortiguador de elución a una relación de 1 : 4. Se preparó un reactivo

de conjugado criptado anti-cAMP mezclando un conjugado cGMP con un amortiguador de elución a una relación de 1 : 4. Luego, se agregaron 5 µL del reactivo de conjugado cAMP-d₂ a cada uno de los pocillos. Posteriormente, se agregaron 5 µL del reactivo de conjugado criptado anti-cAMP a cada uno de los pocillos. Luego de la incubación de las células a temperatura ambiente durante 1 hora, se midieron señales de HTRF a longitudes de onda de 665 nm y 620 nm del cultivo usando un instrumento FlexStaton 3 (Molecular Devices). La relación de 665/620 se calculó a partir de los valores medidos a 665 nm y 620 nm con respecto a Exendina-4 y los compuestos de los Ejemplos, respectivamente. Al convertir la relación con respecto a Exendina-4 a 100%, los valores de E_{máx} de los compuestos de los Ejemplos se calcularon como la relación de estimulación de cAMP de los compuestos. Los resultados se muestran en la Tabla 5 que figura a continuación. En la tabla, ++ significa que EC₅₀ es menor que 50 nM, y + significa que EC₅₀ es 50~100 nM.

[Tabla 5]

n.º ejemplo	EC ₅₀ (nM)	E _{máx} (%)
1	++	103,79
2	++	107,81
3	++	108,19
4	++	108,76
5	+	110,68
10	+	96,41
11	++	96,45
13	++	128,05

14	++	91,37
16	++	101,90
17	++	100,52

2. Ejemplo Experimental 2: Análisis de tolerancia de glucosa intravenosa por administración intravenosa

(1) Preparación de muestras

5 Antes de realizar la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (ivGTT), los monos a usar en la prueba se sometieron a ayuno durante 16 horas. Luego del ayuno, se midió el azúcar en sangre en ayunas el día de la prueba, y los monos se agruparon para minimizar la desviación de azúcar en sangre. Cada uno de los monos se colocó en una silla de corrección y se anestesió. Se insertó un catéter en una vena safena del mono inmediatamente antes de la administración

10 de glucosa (0 minuto), y la sustancia de prueba (1 mg/mL/kg) se administró por vía intravenosa. Luego de la administración del fármaco, se administró por vía intravenosa glucosa (0,25 g/kg, solución de dextrosa al 50% 0,5 mL/kg) a través del catéter inserto en la vena. Se tomó sangre de la vena femoral inmediatamente antes de la administración de glucosa (0 minuto) y a los 15, 30, 40, 50, 60, y 120 minutos luego de la administración de glucosa, y luego se separó el plasma

15 por centrifugación en un período de 30 minutos luego de la toma de sangre. Las muestras de plasma separadas se almacenaron en estado congelado hasta el análisis de insulina.

(2) Método de análisis de insulina

Las muestras de plasma congeladas se descongelaron lentamente sobre hielo. Se realizó una prueba ELISA de acuerdo con un protocolo provisto por un kit ELISA de insulina de mono

20 (LSBio, Cat No. LS-F10306). Se calculó una concentración de insulina al dibujar una curva estándar usando la absorbancia del estándar de insulina y aplicando la absorbancia de cada muestra medida a esta. Los resultados de análisis con respecto a los compuestos de algunos de

los Ejemplos se muestran en la Tabla 6 a continuación. En la tabla, ++ significa que una concentración de insulina máxima es mayor que 250 IU/mL, y + significa que una concentración de insulina máxima es 200~250 IU/mL.

[Tabla 6]

n.º ejemplo	ivGTT de mono (iv) insulina _{máx} (IU/mL)
1	++
3	++
4	++
6	++
13	+
14	+
17	+

5

El resultado del análisis de tolerancia a la glucosa intravenosa muestra que los compuestos de acuerdo con la presente descripción exhibieron eficacia de secreción de insulina.

3. Ejemplo Experimental 3: Análisis de tolerancia de glucosa intravenosa por administración oral

10

(1) Preparación para el experimento

Antes de realizar la ivGTT, los monos a usar en la prueba se sometieron a ayuno durante 16 horas. Luego del ayuno, se midió el azúcar en sangre en ayunas el día de la prueba, y luego los monos se agruparon para minimizar la desviación de azúcar en sangre. 60 minutos antes de

la administración de glucosa (-60 minutos), cada uno de los monos se colocó en una silla de corrección, y se administró por vía oral la sustancia de prueba (50 mg/5 mL/kg) usando un catéter para administración oral. El mono que se colocó en la silla de corrección se anestesió, y se administró por vía intravenosa glucosa (0,25 g/kg, solución de dextrosa al 50% 0,5 mL/kg) a través de un catéter inserto en la vena. Se tomó sangre de la vena femoral inmediatamente antes de la administración de glucosa (0 minuto) y a los 15, 30, 40, 50, 60, y 120 minutos luego de la administración de glucosa, y se separó el plasma por centrifugación en un período de 30 minutos luego de la toma de sangre. Las muestras de plasma separadas se almacenaron en estado congelado hasta el análisis de insulina.

(2) Método de análisis de insulina

Las muestras de plasma congeladas se descongelaron lentamente sobre hielo. Se realizó una prueba ELISA de acuerdo con un protocolo provisto por un kit ELISA de insulina de mono (LSBio, Cat No. LS-F10306). Se calculó una concentración de insulina al dibujar una curva estándar usando la absorbancia del estándar de insulina y aplicando la absorbancia de cada muestra medida a esta. Los resultados de análisis con respecto a los compuestos de algunos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 7 a continuación. En la tabla, ++ significa que una concentración de insulina máxima es mayor que 100 IU/mL, y + significa que una concentración de insulina máxima es 50~100 IU/mL.

[Tabla 7]

n.º ejemplo	ivGTT de mono (po) insulina _{máx} (IU/mL)
1	+
2	++

3	++
4	++
6	+
11	++

Los compuestos de acuerdo con la presente descripción exhibieron excelente eficacia de secreción de insulina también en el modo de administración oral.

4. Ejemplo experimental 4: Análisis de hERG

5 La inhibición de la actividad del canal de potasio de hERG (gen humano relacionado con éter-a-go-go) por los compuestos se evaluó usando un sistema automático de fijación en parche de célula completa (QPatch 48 HT, Sophion Bioscience) que puede medir directamente el flujo de iones a través del canal de potasio en las células. Se usó una línea celular CHO-K1 que expresa establemente ADNc hERG humano (Kv11.1, KCNH2). La composición de la
10 solución intracelular (mM) usada para el análisis es 70 KF, 60 KCl, 15 NaCl, 5 HEPES, 5 EGTA, 5 MgATP, pH 7,3 por KOH. La composición de la solución extracelular (mM) usada para el análisis es 137 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl₂, 1,8 CaCl₂, 10 HEPES, 10 glucosa, pH 7,35 por NaOH.

La línea celular CHO-K1 que expresa hERG se trató con cada compuesto a cinco
15 concentraciones (1, 3, 10, 30 y 100 μ M), y se incubó con cada concentración de prueba durante 5 minutos en duplicado. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. El cambio en la amplitud de corriente a través del canal de hERG se registró cada 8 segundos.

La solución madre para cada compuesto se prepara en DMSO a 300x las concentraciones de ensayo finales, y se almacenó a -20°C hasta el día del ensayo. El día del
20 experimento, la solución madre se diluyó en una solución extracelular para realizar la concentración de tratamiento final. Para asegurar la validez del sistema de prueba, se usó una

sustancia de control positivo E-4031 (0,003 a 0,3 μ M) para cada prueba. Se mantuvo una concentración final de 0,33% DMSO para cada concentración de los controles y compuestos de ensayo.

El cambio en la corriente de hERG antes y después del tratamiento con la sustancia de prueba se registró usando fijación automática en parche de célula completa, y el porcentaje (%) de inhibición de hERG se calculó según el grupo de control.

La IC₅₀ (la concentración del compuesto en el que se observó 50% de inhibición del canal) se calculó usando GraphPad Prism según un valor promedio de los porcentajes (%) de inhibición de hERG según las concentraciones de cada sustancia. En este cálculo, se usó una curva de respuesta a la dosis inhibidora analizada usando un programa de ajuste de curvas que usa una ecuación de respuesta a la dosis logística de 4 parámetros. Por ende, se pronosticó un potencial riesgo de prolongación de QT dependiendo de la dosis de cada sustancia. Los resultados de análisis con respecto a los compuestos de algunos de los Ejemplos se muestran en la siguiente Tabla 8. El ejemplo 4A-01 descrito en WO2018109607 de Pfizer se usó como sustancia de control.

[Tabla 8]

n.º ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
Sustancia de control	4,3
1	> 100
2	> 100
3	34,6
4	55,8
6	> 100

11	18,5
13	> 100
14	> 100
16	> 100
17	> 100

El resultado del experimento que el porcentaje de inhibición de hERG de los compuestos de acuerdo con la presente descripción es menor que el de la sustancia de control demuestra que la seguridad de los compuestos de acuerdo con la presente descripción mejora.