

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO-1 SIMILAR AL GLUCAGÓN

Esta invención se relaciona con los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón y los usos terapéuticos de los compuestos para tratar la diabetes mellitus tipo II.

El péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) es un miembro de la familia incretinas de las hormonas peptídicas secretadas por las células enteroendocrinas intestinales L. El GLP-1 induce la liberación de insulina de las células beta de manera dependiente de la glucosa. Sin embargo, el GLP-1 se metaboliza rápidamente, de manera que solo un pequeño porcentaje del GLP-1 puede utilizarse para inducir la secreción de insulina. Para equilibrar esto, se han desarrollado agonistas del receptor del GLP-1 (GLP-1R) para mejorar la secreción de insulina como un tratamiento para la diabetes mellitus tipo II.

La mayoría de los agonistas de GLP-1R, que han sido aprobados para tratar la diabetes mellitus tipo II, son agentes inyectables. Los pacientes, a menudo, prefieren fármacos administrados por vía oral debido a los inconvenientes asociados con la inyección, tales inconvenientes como, dolor y la posibilidad de irritación en el lugar de la inyección.

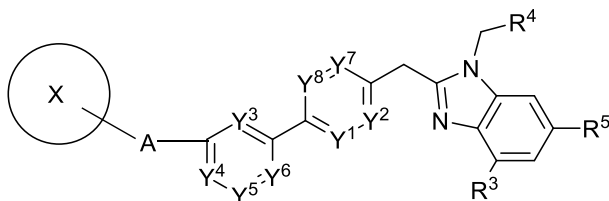
WO2018/109607 describe ciertos derivados de benzimidazol, que se describen como agonistas de GLP-1R.

Otros compuestos agonistas de GLP-1 se describen en WO2019/239371, WO2019/239319, WO2020/103815, WO2020/207474, WO2020/263695, WO2021/018023, WO2021/081207, WO2021/096284, WO2021/096304, WO2021/112538, WO2021/154796, WO2021/160127, 5 WO2021/187886, WO2021/197464, CN113480534, CN113493447, WO2021/219019, WO2021/244645, WO2021/249492, CN113801136, CN113816948, WO2021/254470, WO2021/259309, WO2022/007979, WO2022/031994, WO2022/028572, WO2022/040600, WO2022/042691, WO2022/068772, WO2022/078407, WO2022/078380, WO2022/078152, 10 CN114478497, WO2022/109182, WO2022/111624, CN114591296, WO2022/116693, WO2022/135572, CN114634510, CN114716423, CN114763352, CN114805336, WO2022/165076, CN114907351, WO2022/184849, WO2022/192428, WO2022/192430, WO2022/202864, WO2022/199458, WO2022/199661, WO2022/216094, WO2022/219495, 15 WO2022/225914, WO2022/225941, WO2022/228490 y WO2022/235717.

Sin embargo, existe la necesidad de agonistas alternativos de GLP-1R. En particular, existe la necesidad de agonistas de GLP-1R, los cuales puedan administrarse por vía oral. Además, existe la necesidad de agonistas de GLP- 20 1R de moléculas pequeñas más potentes. Existe especialmente una necesidad de agonistas de GLP-1R que sean más potentes y puedan ser efectivos a una dosis más baja.

Los compuestos descritos en la presente tienen actividad agonista de GLP-1R. Ciertos compuestos de la 25 presente invención tienen una potencia *in vitro* comparable en el receptor GLP-1 al GLP-1 (7-36) NH₂ nativo.

La presente invención proporciona, en consecuencia, un compuesto de la fórmula:

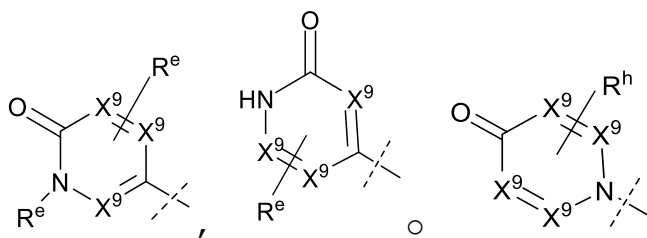


Fórmula I

en donde

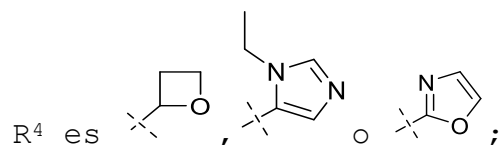


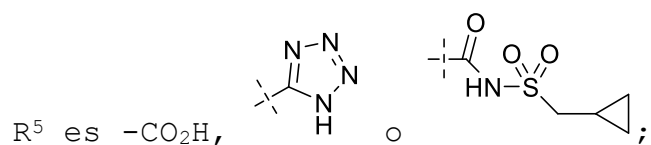
es fenilo, una piridona o heteroarilo 5 o 6 miembros, cuyo fenilo, heteroarilo o piridona se sustituye opcionalmente con uno o dos R¹; R¹ cada vez que aparece es independientemente CN; halo; alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente con OH; haloalquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃; cicloalquilo C₃-C₅; -SO₂ alquilo C₁-C₃; -C(O)NH₂;



en donde cada X⁹ es independientemente CH o N y no más de una X⁹ en el anillo es N, cada R^e se selecciona independientemente de: H, haloalquilo C₁-C₃, halo, cicloalquilo C₃-C₅ y alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con OH, R^h es H, haloalquilo C₁-C₃,

halo, cicloalquilo C₃-C₅, OH, -NR^cR^d o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con OH;
 heteroarilo o fenilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo o fenilo se sustituye
 5 opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de: alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, -CH₂-cicloalquilo C₃-C₅, -SO₂ alquilo C₁-C₃, heterociclilo C₄-C₅, -CH₂-heterociclilo C₄-C₅. halo, haloalquilo C₁-C₃,
 10 haloalcoxi C₁-C₃, CN, -CONR^cR^d, -NR^cR^d o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con OH;
 -A- es -CH₂O-, -OCH₂- o -CH₂NH-;
 Y¹, Y², Y⁷ y Y⁸ son independientemente N, CH o CR², en donde no más de dos de Y¹, Y², Y⁷ y Y⁸ es
 15 N y no más de dos de Y¹, Y², Y⁷ y Y⁸ es CR²;
 Y³, Y⁴, Y⁵ y Y⁶ son independientemente N, CH o CR², en donde no más de dos de Y³, Y⁴, Y⁵ y Y⁶ son
 N y no más de dos de Y³, Y⁴, Y⁵ y Y⁶ son CR²;
 R² cada vez que aparece es independientemente
 20 halo o metilo;
 R³ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₂, hidroxilo o haloalquilo C₁-C₃;



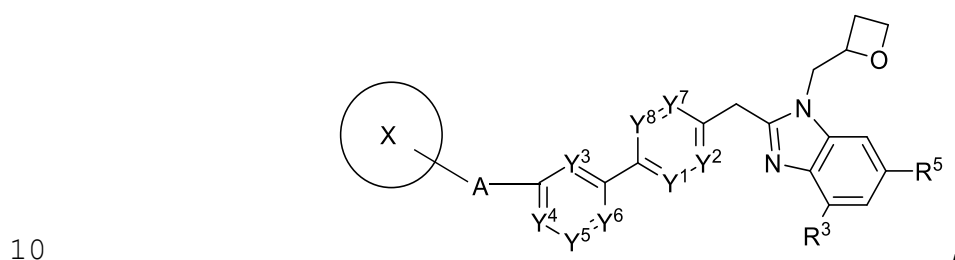


R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 La fórmula I incluye todos los enantiómeros individuales, y mezclas de estos, así como los racematos.

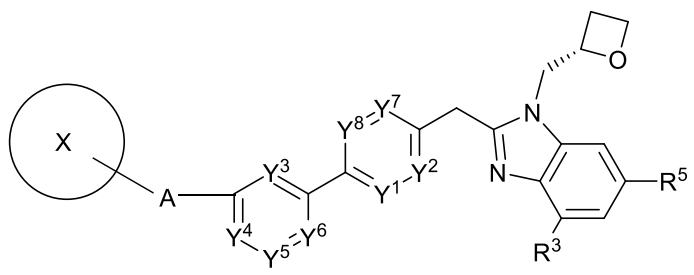
En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula:



Fórmula IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad,  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R¹. En una modalidad particular,

5  es fenilo sustituido con uno o dos R¹ seleccionados independientemente de CN, halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o heteroarilo de 5 miembros. En una modalidad particular,

 es fenilo sustituido con uno o dos R¹ seleccionados independientemente de CN, F, CH₃, OCH₃ o triazol. En una

10 modalidad adicional,  es fenilo sustituido con uno o dos R¹ seleccionados independientemente de CN, F o OCH₃. En

aún otra modalidad adicional,  es fenilo sustituido con CN y F o fenilo sustituido con CN y OCH₃, preferentemente fenilo sustituido con CN y F.

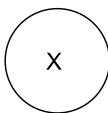
15 En una modalidad alternativa,  es piridina opcionalmente sustituida con uno o dos R¹. En una modalidad

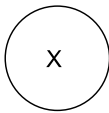
particular,  es piridina sustituida con uno o dos R¹ seleccionados independientemente de CN, alquilo C₁-C₃, halo,

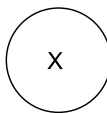
o $-C(O)NH_2$. En una modalidad particular,  es piridina sustituida con uno o dos R^1 seleccionados independientemente de CN , CH_3 o $-C(O)NH_2$.

En una modalidad alternativa adicional,  es
5 piridona opcionalmente sustituta con uno o dos R^1 . En una

modalidad particular,  es piridona sustituida con un R^1 que es alquilo C_1-C_3 .

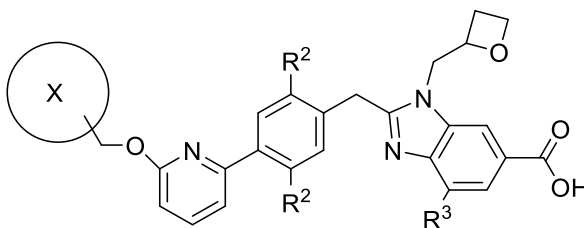
En una modalidad alternativa adicional,  es
un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de: pirazol,
10 isoxazol, tetrazol, triazol o tiofeno opcionalmente
sustituido con uno o dos R^1 . En una modalidad particular,

 es un heteroarilo de 5 miembros seleccionado de:
pirazol, isoxazol, tetrazol, triazol o tiofeno
opcionalmente sustituido con un R^1 seleccionado de: CN y

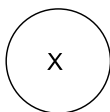
15 alquilo C_1-C_3 . En una modalidad particular,  es un
heteroarilo de 5 miembros seleccionado de: pirazol,
isoxazol, tetrazol, triazol o tiofeno opcionalmente
sustituido con un R^1 seleccionado de: CN y CH_3 .

En una modalidad, $-A-$ es $-CH_2O-$.

- En una modalidad, Y^3 es N.
- En una modalidad, Y^4 es CH.
- En una modalidad, Y^5 es CH.
- En una modalidad, Y^6 es CH.
- 5 En una modalidad, Y^3 es N. y Y^4 , Y^5 y Y^6 son CH.
- En una modalidad, Y^1 es CR^2 .
- En una modalidad, Y^2 es CH.
- En una modalidad, Y^7 es CR^2 .
- En una modalidad, Y^8 es CH.
- 10 En una modalidad, R^2 es F o metilo.
- En una modalidad, Y^1 y Y^7 son CR^2 y Y^2 y Y^8 son CH. En una modalidad adicional, Y^1 y Y^7 son CR^2 ; Y^2 y Y^8 son CH; y R^2 es independientemente F o metilo. En aún otra modalidad adicional, Y^1 es $C(CH_3)$ o $C(F)$; Y^7 es $C(F)$; y Y^2 y Y^8 son CH. Preferentemente, Y^1 es $C(CH_3)$.
- 15 En una modalidad, R^3 es alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_2 . En una modalidad adicional, R^3 es $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_2OCH_3$. Preferentemente, R^3 es $-OCH_3$.
- En una modalidad, R^5 es $-CO_2H$.
- 20 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la fórmula:



III



en donde es fenilo, una piridona o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo fenilo, heteroarilo o piridona se sustituye opcionalmente con uno o dos R^1 ;

R^1 es CN, halo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-C(O)NH_2$ o heteroarilo de 5 miembros;

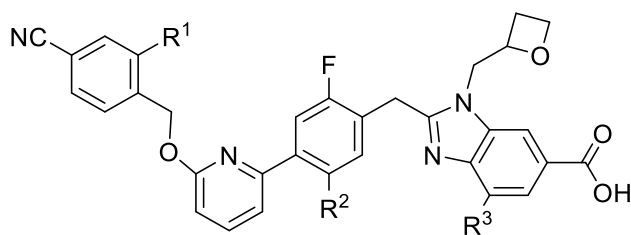
R^2 cada vez que aparece es independientemente halo o metilo;

R^3 es alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_2 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de

la fórmula:



IV

en donde R^1 es F o OCH_3 ;

R^2 es F o CH_3 ; y

R^3 es $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_2OCH_3$,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, en un compuesto con la Fórmula
IV R³ es -OCH₃.

En una modalidad, se proporciona un compuesto
5 seleccionado de:

ácido 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-
fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-
fenil]metil]-7-metoxi-3-[[oxetan-2-
il]metil]benzimidazol-5-carboxílico;

10 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-
fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-
1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

ácido 2-(4-(6-((5-cianopiridin-2-
15 il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-
metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-
benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

ácido 2-(4-(6-((6-cianopiridin-3-
il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-
20 metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-
benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-
fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
difluorobencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-(oxetan-2-
25 ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

ácido 2-[[4-[6-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-2,5-difluorofenil]metil]-7-metoxi-3-[[oxetan-2-il]metil]benzimidazol-5-carboxílico;

5 ácido 2-[[4-[6-[(6-carbamoil-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-2,5-difluorofenil]metil]-7-metoxi-3-[[oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico;

10 ácido 2-[[2,5-difluoro-4-[6-[(1-metil-6-oxo-3-piridil)metoxi]-2-piridil]fenil]metil]-7-(2-metoxietoxi)-3-[[oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico;

15 ácido 2-(4-(6-((5-cianotiofen-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

20 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-metilbencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

25 ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

ácido 2-(4-(6-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-

difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-
 1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-(isoxazol-3-
 ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-
 5 2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-
 metoxibencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
 difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-
 1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 10 ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-((1-metil-1H-
 pirazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-
 metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-
 benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-((2-metil-2H-
 15 tetrazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-
 metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-
 benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
 En una modalidad adicional, se proporciona un
 20 compuesto seleccionado de:
 ácido 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-
 fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-
 fenil]metil]-7-metoxi-3-[[oxetan-2-
 il]metil]benzimidazol-5-carboxílico;
 25 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-
 fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-

difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-
 1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-
 fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
 5 difluorobencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-(oxetan-2-
 ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-
 metoxibencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
 difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-
 10 1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En el enlazador A, el grupo terminal de la
 izquierda, tal como está escrito, se une al anillo X y el
 grupo terminal de la derecha se une al anillo que contiene
 15 Y³.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor,
 cloro, bromo o yodo.

El término “alquilo C₁-C_n” se refiere a un
 hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que
 20 contiene de 1 a n átomos de carbono. Los ejemplos de un
 grupo alquilo C₁-C₄ incluyen, pero no se limitan a, metilo,
 etilo, propilo, butilo y terc-butilo. Los ejemplos de un
 grupo alquilo C₁-C₃ incluyen, pero no se limitan a, metilo,
 etilo y propilo. El grupo alquilo C₁-C₂ es metilo o etilo.

25 El término “haloalquilo C₁-C_n” se refiere a un
 grupo alquilo C₁-C_n, como se define aquí, que está

sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo C_1-C_3 incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo y pentafluoroetilo.

El término “alcoxi C_1-C_n ” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a n átomos de carbono que contienen un “O” terminal en la cadena, es decir, $-O(\text{alquilo})$. Ejemplos de grupos alcoxi C_1-C_4 incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término “haloalcoxi C_1-C_n ” se refiere a un grupo alcoxi C_1-C_n , como se define en la presente, que se sustituye con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi C_1-C_3 incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término “cicloalquilo C_3-C_5 ” se refiere a un anillo monocíclico de carbono saturado que contiene entre 3 y 5 átomos de carbono. Específicamente, se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático monocíclico que contiene uno o más heteroátomos, preferentemente seleccionados de: N, S y O. Los ejemplos de heteroarilos de 5 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirazol, triazol y tiazol. Los ejemplos de heteroarilos de 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridina y piridazina.

El término “heterociclilo C₄-C₅” se refiere a un anillo saturado monocíclico de 4 o 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, oxetano.

La Fórmula I abarca las Fórmulas II, IIa, IIb, 5 III, IIIa, IIIb, IV, Iva y IVb la referencia a la Fórmula I, a continuación, por ejemplo, en los métodos de tratamiento y usos terapéuticos, también debe leerse como una referencia a todas y cada una de estas subfórmulas.

En otra modalidad, se proporciona una 10 composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos uno de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad preferida, la composición farmacéuticamente aceptable se 15 formula para la administración oral.

En otra modalidad, se proporciona un método de tratamiento de un paciente para la diabetes mellitus tipo II, el método comprende administrar al paciente en necesidad de tratamiento una composición farmacéuticamente aceptable 20 que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos uno de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición farmacéuticamente aceptable se formula para la administración 25 oral. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar a un paciente para la diabetes mellitus tipo II, el método comprende administrar al paciente en necesidad de tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la
5 Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad preferida, el paciente es un ser humano.

En otra modalidad, se proporciona un método para disminuir los niveles de glucosa en sangre en un paciente, el método comprende administrar al paciente en necesidad
10 de tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad preferida, el paciente es un ser humano.

En otra modalidad, se proporciona un método para tratar la hiperglucemia en un paciente, el método comprende
15 administrar al paciente en necesidad de tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad preferida, el paciente es un ser humano.

En otra modalidad, se proporciona un método para
20 tratar la obesidad en un mamífero, el método comprende administrar al paciente en necesidad de tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad preferida, el paciente es un ser humano.

25 En otra modalidad, se proporciona un método para tratar la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en un

paciente, el método comprende administrar al paciente en
necesidad de tratamiento una cantidad efectiva de un
compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente
aceptable de este. En una modalidad preferida, el paciente
5 es un ser humano.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de
la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de
este, para su uso en la terapia.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto de
10 la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
para usar en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

En otra modalidad, se proporciona un compuesto
de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de
este, para usar en la disminución de los niveles de glucosa
15 en sangre.

En otra modalidad, también se proporciona un
compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente
aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la
hiperglucemia.

20 En otra modalidad, se proporciona un compuesto
de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de
este, para su uso en el tratamiento de la obesidad.

En otra modalidad, también se proporciona un
compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la NASH.

En una modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

5 En una modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para la disminución de los niveles de glucosa en sangre.

En una modalidad, se proporciona el uso de un
10 compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hiperglucemia.

En una modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

En una modalidad, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la fabricación de un medicamento
20 para el tratamiento de la NASH.

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

25 En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o

una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en la disminución de los niveles de glucosa en sangre.

En otra modalidad, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la
5 de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de la hiperglucemia.

En otra modalidad, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
10 para usar en el tratamiento de la obesidad.

En otra modalidad, también se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de la NASH.

15 Los compuestos de la Fórmula I pueden usarse en combinación simultánea, separada, o secuencial con uno o más agentes terapéuticos. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, entre otros, metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureas, inhibidores
20 de la dipeptidil peptidasa 4, cotransportadores de sodio y glucosa e inhibidores de la cetohecinasa.

En una modalidad preferida, el compuesto de la Fórmula I se administra por vía oral. En una modalidad preferida, el compuesto de la Fórmula I se administra una
25 vez al día. En otra modalidad preferida, el uso terapéutico es en un humano.

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención que se considera aceptable para uso clínico y/o veterinario. Se pueden encontrar ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y metodologías comunes para prepararlas en “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use” P. Stahl, et al., 2nd Revised Edition, Wiley-VCH, 2011 and S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66(1), 1-19.

El término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad o dosis de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el cual, tras la administración al paciente en dosis única o múltiple, proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento. El médico tratante, como un experto en la técnica, puede determinar con facilidad una cantidad efectiva usando técnicas convencionales y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Los factores considerados en la determinación de una cantidad o dosis efectiva de un compuesto incluyen: si se administrará el compuesto o su sal; la coadministración de otros agentes, si se usa; el tamaño, edad, y salud general del paciente; el grado de afectación o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las

características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; y otras circunstancias relevantes. Los compuestos de la presente invención son efectivos a una dosificación diaria que cae
5 dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal.

Como se usa en la presente, los términos “que trata”, “tratar” o “tratamiento” se refieren a disminuir, reducir o revertir la progresión o gravedad de un síntoma,
10 trastorno o afección existente, tal como hiperglicemia, que puede incluir el incremento de la secreción de insulina.

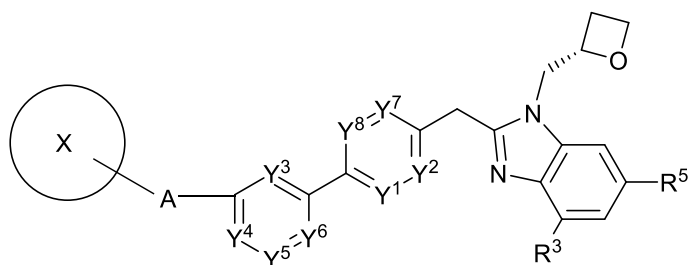
Como se utiliza en la presente, el término “paciente” incluye mamíferos. El paciente es preferiblemente un ser humano.

15 Los compuestos de la Formula I pueden formularse como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier vía la cual haga que el compuesto sea biodisponible. Preferentemente, tales composiciones son para la administración oral. Preferentemente, las
20 composiciones farmacéuticas se formulan como una tableta, cápsula o una solución. La tableta, cápsula o solución pueden incluir un compuesto de la Formula I en una cantidad efectiva para tratar a un paciente en necesidad de tratamiento. En la técnica se conocen tales composiciones
25 farmacéuticas y procesos para preparar las mismas (ver, p.

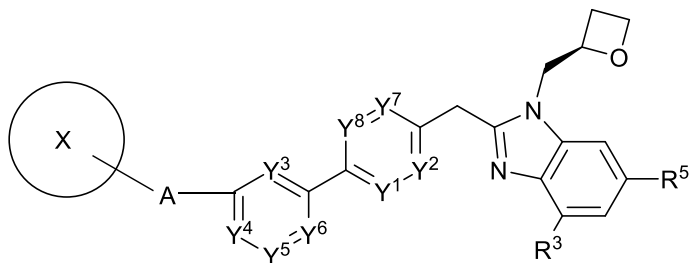
ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Adejare Editor, 23.ª Ed., 2020, Elsevier Science).

Los compuestos de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de estos son útiles en los
5 usos terapéuticos de la invención, siendo preferidas ciertas configuraciones.

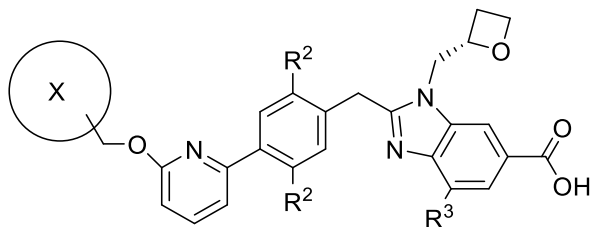
Los compuestos de la presente invención incluyen:



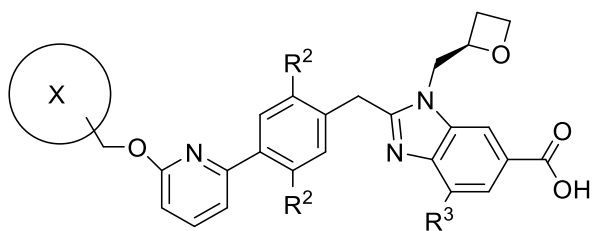
Fórmula IIa,



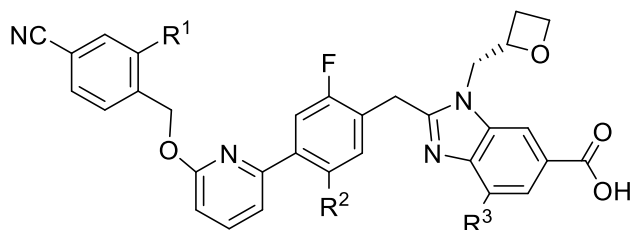
Fórmula IIb,



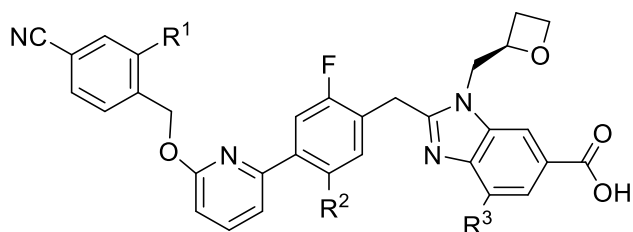
Fórmula IIIa,



Fórmula IIIb,



Fórmula IVa,



Fórmula IVb,

o sales farmacéuticamente aceptables de este.

Aunque la presente invención contempla todos los
 10 enantiómeros individuales, las mezclas de estos, y los
 racematos, se prefieren particularmente los compuestos de la
 Fórmula IIa, IIIa y IVa, y las sales farmacéuticamente
 aceptables de estos.

Un experto en la técnica puede separar o resolver
 15 enantiómeros individuales en cualquier momento conveniente
 de la síntesis de los compuestos de la invención, mediante
 métodos tales como técnicas de cristalización selectiva,
 cromatografía quiral (ver, por ejemplo, J. Jacques, *et al.*,

“*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*”, John Wiley and Sons, Inc., 1981. and E.L. Eliel and S.H. Wilen”, *Stereochemistry of Organic Compounds*”, Wiley-Interscience, 1994), o cromatografía de fluido supercrítico (SFC) (Ver, 5 por ejemplo, T. A. Berger; “*Supercritical Fluid Chromatography Primer*,” Agilent Technologies, julio 2015).

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención puede formarse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula I y una 10 base apropiada farmacéuticamente aceptable en un solvente adecuado bajo condiciones estándar bien conocidas en la técnica (ver, por ejemplo, Bastin, R.J., et al.; *Org. Process. Res. Dev.*, 4, 427-435. 2000 y Berge, S.M., et al.; *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977).

15 Ciertas abreviaturas usadas en la presente se definen de acuerdo con Daub GH, et al., “The Use of Acronyms in Organic Chemistry” *Aldrichimica Acta*, 1984, 17(1), 6-23. Ciertas abreviaturas se definen de la siguiente manera: “ACN” se refiere a acetonitrilo; “cAMP” se refiere a 20 adenosina-3',5' monofosfato cíclico; “DCM” se refiere a diclorometano o cloruro de metileno; “DIPEA” se refiere a N,N-diisopropiletilamina; “DMEA” se refiere a 2-dimetilaminoetanol; “DMF” se refiere a N,N-dimetilformamida; “DMSO” se refiere a sulfóxido de 25 dimetilo; “EC₅₀” se refiere a la concentración de un agente

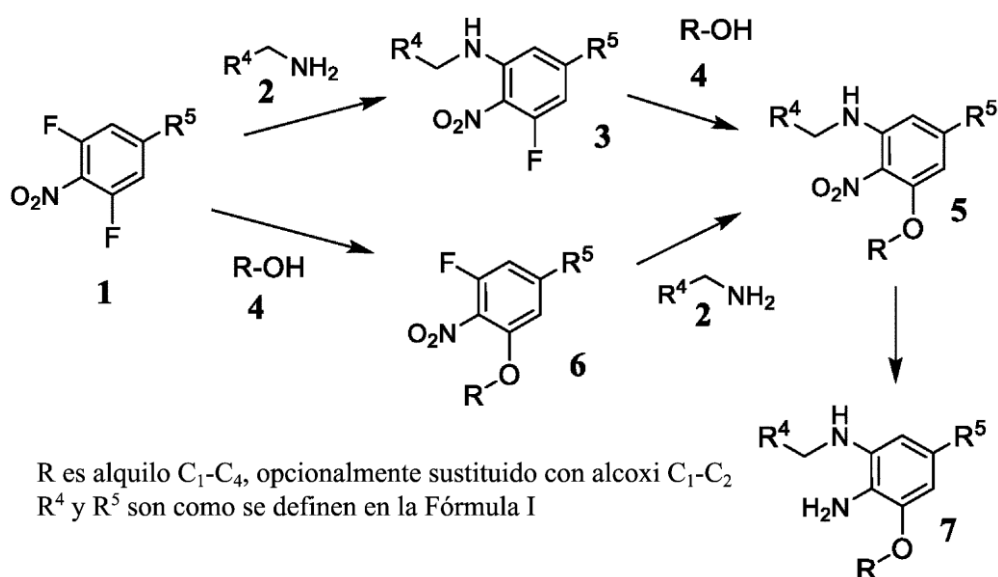
que produce 50 % de respuesta de la actividad diana en comparación con un compuesto de control positivo predefinido (EC_{50} absoluta); “ES/MS” se refiere a la espectrometría de masas por electrorrociado; “EtOAc” se
5 refiere a acetato de etilo; “HATU” se refiere a hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; “HEK” se refiere a riñón embrionario humano; “HEPES” se refiere a ácido 4-(2-hidroxietil)-1-
10 piperazinaetanosulfónico; “h” se refiere a horas u hora; “IPA” se refiere a isopropanol; “MeOH” se refiere a metanol o alcohol metílico; “min” se refiere a minuto o minutos; “RT” se refiere a temperatura ambiente; “ S_NAr ” se refiere a sustitución aromática nucleofílica; “T3P” se refiere al
15 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано-2,4,6-trióxido; “TEA” se refiere a trietilamina; “THF” se refiere a tetrahidrofurano;

Los compuestos de la presente invención, pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, algunos
20 de los cuales se ilustran en Preparaciones y Ejemplos a continuación. Las etapas de síntesis específicas para cada una de las vías descritas pueden combinarse de diferentes maneras para preparar los compuestos de la invención, o las sales de estos. El producto de cada etapa a continuación
25 puede recuperarse mediante métodos convencionales, que

incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica. Los isómeros, enantiómeros y diastereómeros individuales pueden separarse o resolverse en cualquier punto conveniente en la síntesis mediante métodos tales como, técnicas de cristalización selectiva o cromatografía quiral (Ver, por ejemplo, J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. and E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-Interscience, 1994). Sin limitar el alcance de la invención, se proporcionan las siguientes preparaciones y ejemplos para ilustrar adicionalmente la invención.

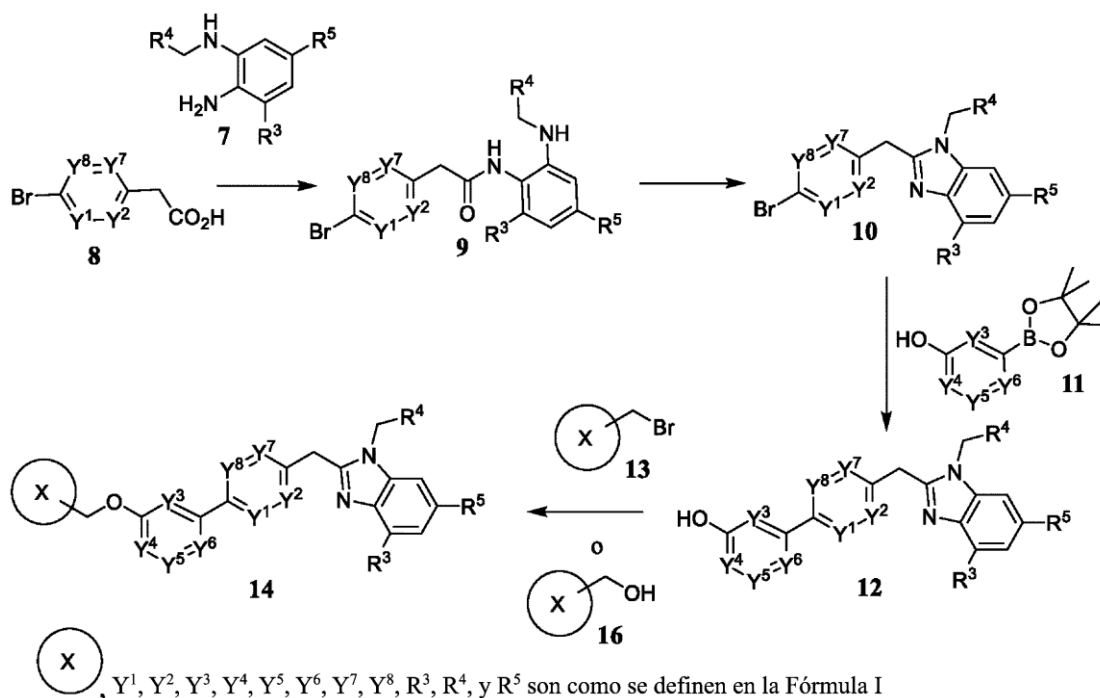
15

Esquema 1



El Esquema 1 muestra dos rutas usadas para preparar el intermediario 7, que se usa para preparar los compuestos de la presente invención. En la primera ruta, el difluoruro de arilo 1 sufre S_NAr con amina 2 usando una base carbonatada a temperatura elevada para dar el intermediario 3, que después sufre un segundo S_NAr con el alcóxido de sodio del alcohol 4 para dar el intermediario 5. En la segunda ruta, estas dos etapas se realizan en el orden opuesto para dar el intermediario 5. El grupo nitro del intermediario 5 se reduce después a diamina intermedia 7 usando un catalizador de paladio y gas hidrógeno.

Esquema 2

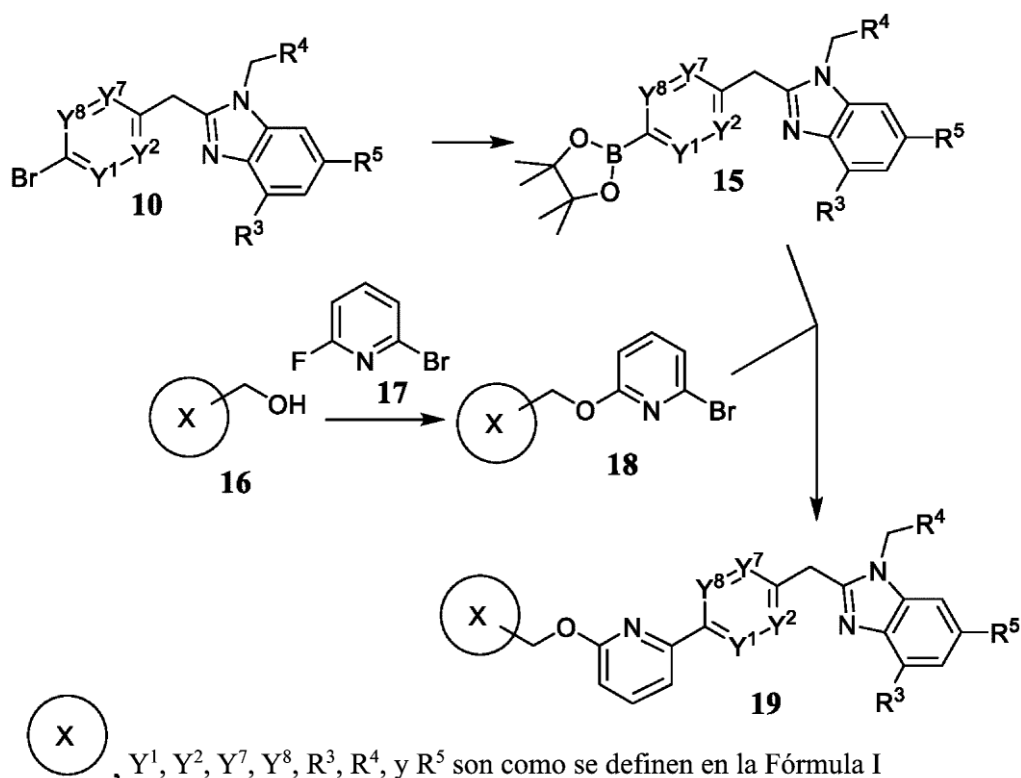


15

El Esquema 2 muestra la preparación del compuesto 14 comenzando con el acoplamiento del intermediario ácido 8 y

el intermedio amino 7 usando T3P y una base orgánica para dar el intermedio amida 9. El intermedio 9 se cicla usando ácido acético a temperatura elevada para dar bencimidazol intermedio 10, que después sufre un acoplamiento de Suzuki con éster borónico 11 usando un catalizador de paladio y una base de carbonato a temperatura elevada para dar el intermedio 12. La alquilación con bromuro de alquilo 13 y una base de carbonato a temperatura elevada da entonces el compuesto 14. Alternativamente, la reacción del intermedio 10 12 y el alcohol 16 en condiciones de Mitsunobu (azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina) da el compuesto 14 (un compuesto de Fórmula I en donde A es $-\text{CH}_2\text{O}-$).

Esquema 3

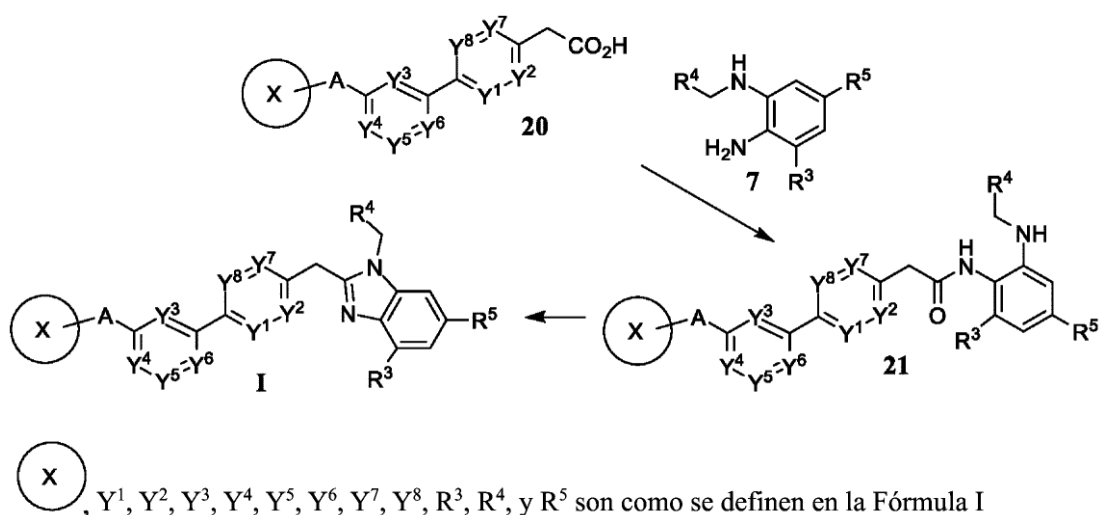


15

El Esquema 3 muestra la preparación del compuesto 19 comenzando con la conversión del bromuro de arilo 10 en éster borónico 15 usando bis(pinacolato)diboro, acetato de potasio, y un catalizador de paladio a temperatura elevada. Por separado, el alcohol 16 sufre una reacción de sustitución aromática nucleofílica (S_NAr) con 2-bromo-6-fluoropiridina 17 usando una base alcóxido a temperatura elevada para dar el intermedio 18. Los intermedios 15 y 18 se acoplan después usando un catalizador de paladio, acetato de potasio, y temperatura elevada para dar el compuesto 19 (un compuesto de Fórmula I en donde A es $-CH_2O-$; Y^3 es N y Y^4 , Y^5 y Y^6 son CH).

15

Esquema 4



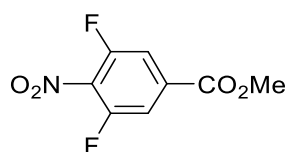
El Esquema 4 muestra la preparación de compuestos de la Fórmula I comenzando con el intermedio ácido 20, que

se acopla con el intermedio de anilina 7 usando condiciones de acoplamiento de amida p. ej., HATU y una base amina para dar amida 21. La amida 21 se cicliza después usando ácido acético a temperatura elevada para dar el compuesto 5 de Fórmula I.

En cada uno de los Esquemas 1-4, para preparar compuestos de la presente invención en los que R^5 como se define en la Fórmula I es $-CO_2H$, las etapas sintéticas descritas en los Esquemas 1-4 se llevan a cabo con R^5 protegido como un éster metílico o etílico ($-CO_2CH_3$ o $-CO_2CH_2CH_3$). Como última etapa, el éster se hidroliza con una base de guanidina a temperatura elevada para dar el compuesto en el que $R^5 = -CO_2H$.

15 Preparación 1

3,5-difluoro-4-nitro-benzoato de metilo



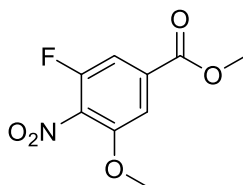
20 Una solución de cloruro de tionilo (37 ml, 74 mmol) en MeOH (110 ml) se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió 3,5-difluoro-4-nitro-benzonitrilo (2,8 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h y después la temperatura se incrementó gradualmente a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2

h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml) y los orgánicos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml). La fase
5 orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10 % de EtOAc en éter de petróleo para dar 2,24 g del compuesto del título (66 %).
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, 2H), 4,0 (s, 3H).

10

Preparación 2

3-fluoro-5-metoxi-4-nitro-benzoato de metilo



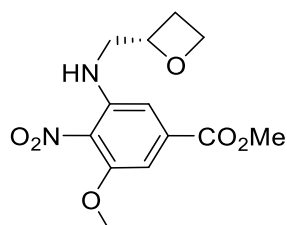
15

A una solución de 3,5-difluoro-4-nitro-benzoato de metilo (0,3 g, 1,38 mmol) en MeOH (4 ml), se añadió una solución de metilato de sodio (25 % en masa en MeOH, 0,33 ml, 1,44 mmol), y la reacción se calentó a 65 °C
20 durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 × 5 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, después se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de EtOAc en heptano (0 a 10 %) para dar 245 mg (76 %) del compuesto del título como aceite amarillo. ES/MS m/z 230 (M+H).

5 Preparación 3

(S)-3-metoxi-4-nitro-5-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoato de metilo



10

A una solución de 3-fluoro-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (1,0 g, 4,4 mmol) en THF (20 ml) y DMF (10 ml) se añadió TEA (1,5 ml, 1,09 g, 11 mmol) a ta. A la solución ligeramente amarilla se añadió [(2S)-oxetan-2-il]metanamina (0,42 g, 4,8 mmol, 100 % en masa) y la solución de color óxido se agitó a ta bajo nitrógeno durante la noche, después se calentó a 35 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente; después se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío. El residuo se

15

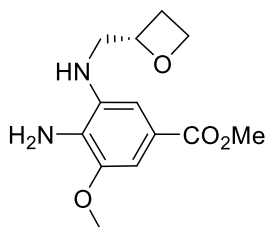
20

purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 5 a 30 % de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (0,99 g, 73 %) como un aceite amarillo. Muestra analizada mediante ^1H RMN y LC/MS. ES/MS m/z 296 (M+H).

5

Preparación 4

4-amino-3-metoxi-5-[(2S)-oxetan-2-ilmetil]amino]benzoato de metilo



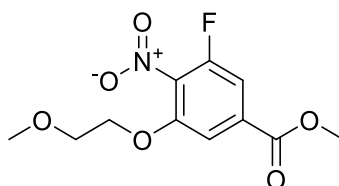
10

A una lechada de platino sulfurado sobre carbono al 5 % (211 mg, 1,08 mmol) en EtOAc (25 ml) en una botella Parr de 250 ml se añadió una solución de (S)-3-metoxi-4-nitro-5-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoato de metilo (0,98 g, 3,3 mmol) en EtOAc (25 ml). El recipiente de reacción se selló, se purgó con nitrógeno, se purgó con hidrógeno, después se presurizó a 60 psig con hidrógeno. La reacción se selló a esta presión y se sacudió a ta-
15 durante 4 h. La suspensión se filtró sobre una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,90 g,
20

rendimiento cuantitativo) como un aceite que cristalizó al estar en pie. ES/MS m/z 267 (M+H).

Preparación 5

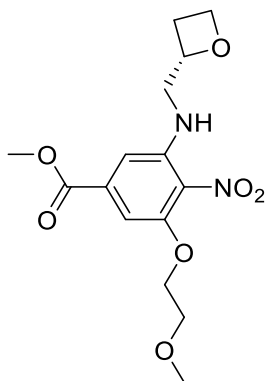
5 3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-4-nitro-benzoato de metilo



A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite
10 mineral, 92 mg, 2,30 mmol) en THF (10 ml) se añadió 2-
metoxietanol (0,18 ml, 2,31 mmol) y la mezcla se agitó a
ta durante 30 min. A continuación, se añadió 3,5-difluoro-
4-nitro-benzoato de metilo (0,5 g, 2,30 mmol) y la mezcla
se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con
15 agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los
extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron,
y se concentraron. El residuo se purificó mediante
cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a
20 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título
20 (225 mg, 40 %) como un aceite amarillo. ES/MS m/z 274 (M+H).

Preparación 6

3-(2-metoxietoxi)-4-nitro-5-[[[(2S)-oxetan-2-il]metil]amino]benzoato de metilo



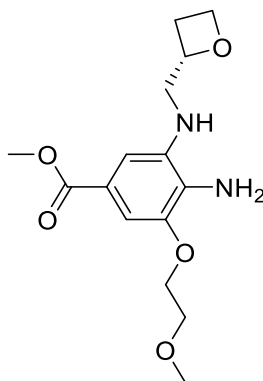
5

A una solución de 3-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-4-nitro-benzoato de metilo (0,34 g, 1,23 mmol) en DMF seco (4 ml), se añadió TEA (428 μ l, 3,07 mmol) y (S)-oxetan-2-ilmetanamina (109,3 mg, 1,229 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante la noche. Se añadieron TEA (100 μ l 0,717 mmol) y (S)-oxetan-2-ilmetanamina (32,8 mg, 0,369 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 35 °C. La reacción se diluyó con agua y se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 30 % de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título (228 mg, 55 %) como un aceite naranja. ES/MS m/z 341 (M+H).

10
15
20

Preparación 7

4-amino-3-(2-metoxietoxi)-5-[[[(2S)-oxetan-2-il]metil]amino]benzoato de metilo



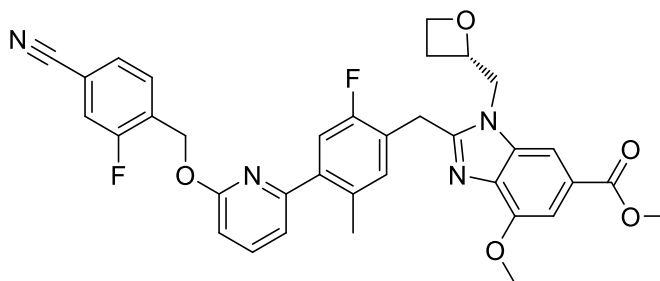
5

A un recipiente de reacción con hierro (0,325 g, 5,82 mmol), cloruro de amonio (0,015 g, 0,28 mmol) suspendido en agua (4,36 ml) se añadió ácido acético
10 (0,073 ml, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 min. Después, se añadió una solución de 3-(2-metoxietoxi)-4-nitro-5-[[[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (0,198 g, 0,582 mmol) en DMF (1,45 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C
15 durante 20 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado al filtrado, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título
20 (0,181 g, rendimiento cuantitativo) como un de un aceite

amarillo que se llevó adelante sin purificación adicional de la reacción. ES/MSm/z311 (M+H)

Preparación 8

5 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-fenil]metil]-7-metoxi-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo



10

A una mezcla de ácido 2-[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-fenil]acético (preparado esencialmente como se describe en WO 2020/263695, 500 mg, 1,3 mmol) y 4-amino-3-metoxi-5-[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (375 mg, 1,4 mmol) en DIPEA (0,73 ml, 4,2 mmol) y DMF (5 ml) se añadió HATU (800 mg, 2,1 mmol) a ta. Después de agitar a ta durante 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (5 ml), la mezcla se agitó a 35 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el

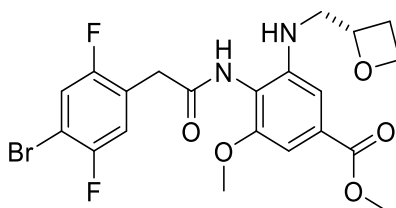
15

20

residuo se disolvió en EtOAc (25 ml). La mezcla orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 20-100 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (500 mg, rendimiento de 57 %). ES/MS (m/z): 625 (M+H).

Preparación 9

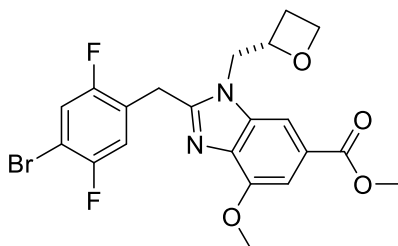
10 (S)-4-(2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)acetamido)-3-metoxi-5-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoato de metilo



15 Una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)acético (5,0 g, 20 mmol), 4-amino-3-metoxi-5-[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (5,8 g, 22 mmol), DMF (40 ml), piridina (8,0 ml, 99 mol) y T3P (50 % en THF, 30 ml, 50 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla
20 se diluyó con 100 ml de agua y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío para dar 9,9 g del compuesto del título (100 %). ES/MS m/z 499 y 501 (M+H).

Preparación 10

(S)-2-(4-bromo-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo



5

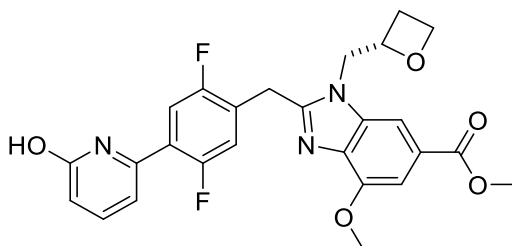
Una solución de (S)-4-(2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)acetamido)-3-metoxi-5-(oxetan-2-ilmetil)amino)benzoato de metilo (9,9 g, 20 mmol) en ácido acético (100 ml) se agitó a 55 °C durante 18 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 10 a 100 % de EtOAc en hexanos seguido de 5 % de MeOH en DCM para dar 8,3 g del compuesto del título (87 %). ES/MS m/z 481 y 483 (M+H).

15

Preparación 11

(S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-hidroxipiridin-2-il)bencil)-4-
metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-
carboxilato de metilo

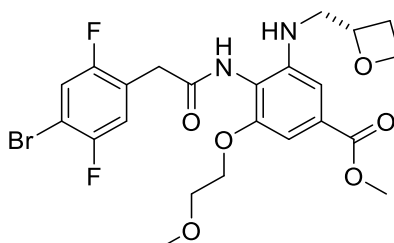
5



Una mezcla de (S)-2-(4-bromo-2,5-difluorobencil)-
4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-
10 carboxilato de metilo (4,3 g, 8,9 mmol), 6-(4,4,5,5-
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (2,7 g,
12 mmol), [1,1'-bis
(difenilfosfino)ferroceno]dicoloropaldio(II) (0,37 g,
0,50 mmol), y carbonato de potasio (4,0 g, 29 mmol) en 1,4-
15 dioxano (45 ml) y agua (11 ml) se agitó a 70 °C durante 6,5
h. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se agitó
vigorosamente a ta durante 5 min. El sólido se recogió el
sólido por filtración al vacío y se lavó con EtOAc (6 x
50 ml) para proporcionar 3,0 g del compuesto del título
20 (68 %). ES/MS m/z 496 (M+H).

Preparación 12

(S)-4-(2-(4-bromo-2,5-difluorofenil)acetamido)-3-(2-metoxietoxi)-5-((oxetan-2-ilmetil)amino)benzoato de metilo



5

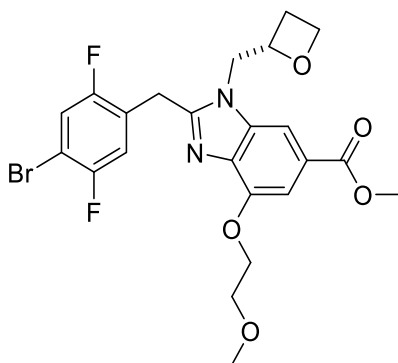
Una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2,5-difluoro-
fenil)acético (2,1 g, 8,3 mmol), 4-amino-3-(2-metoxietoxi)-
5-[(2S)-oxetan-2-il]metilamino]benzoato de metilo (2,3 g,
10 7,4 mmol), DMF (15 ml), piridina (3,2 ml, 40 mol) y T3P
(50 % en THF, 12 ml, 20 mmol) se agitó a ta durante 1 h. La
mezcla se diluyó con 100 ml de agua y el sólido resultante
se recogió por filtración al vacío para dar 4,3 g del
compuesto del título (95 %). ES/MS m/z 543 y 545 ($M+H$).

15

Preparación 13

(S)-2-(4-bromo-2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-
(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de
metilo

5

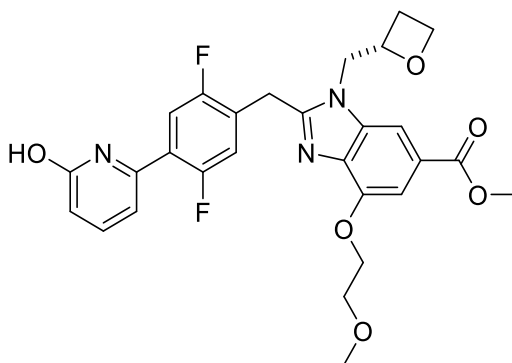


Una solución de (S)-4-(2-(4-bromo-2,5-
difluorofenil)acetamido)-3-(2-metoxietoxi)-5-((oxetan-2-
10 ilmetil)amino)benzoato de metilo (4,3 g, 7,9 mmol) en
ácido acético (40 ml) se agitó a 55 °C durante 18 h. La
solución se concentró y el residuo se purificó mediante
cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 20
a 100 % de EtOAc en hexanos para dar 3,2 g del compuesto
15 del título (78 %). ES/MS m/z 525 y 527 (M+H).

Preparación 14

(S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-hidroxipiridin-2-il)bencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo

5



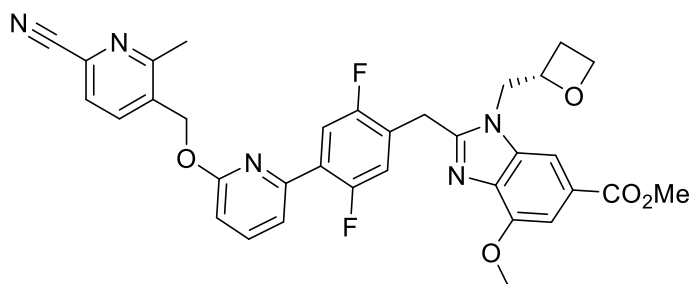
Una mezcla de (S)-2-(4-bromo-2,5-difluorobencil)-4-(2metoxietoxi)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6carboxilato de metilo (975 mg, 1,86 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol (632 mg, 2,86 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dichloropaladio (II) (0,098 g, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (826 mg, 5,98 mmol) en 1,4-dioxano (9,3 ml) y agua (2,3 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua y se agitó vigorosamente a ta durante 5 min. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con EtOAc (5 x 20 ml) para dar 885 mg del compuesto del título (88 %). ES/MS m/z 540 (M+H).

20

Preparación 15

2-[[4-[6-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-
2,5-difluoro-fenil]metil]-7-metoxi-3-[[(2S)-oxetan-2-
il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo

5



A una solución agitada de 5-(hidroximetil)-6-metil-piridin-2-carbonitrilo (112 mg, 0,718 mmol) en THF anhidro (3,5 ml) a 0 °C se añadió trifenilfosfina (245 mg, 0,934 mmol), (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-hidroxipiridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (300 mg, 0,605 mmol), y finalmente azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,96 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a ta y se agitó durante la noche. Después de 16 h, la reacción se diluyó con EtOAc y agua desionizada, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando

10

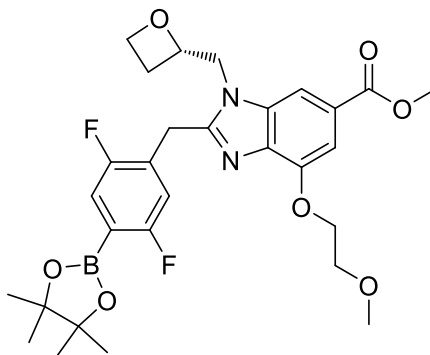
15

20

un gradiente de 0-20 % de MeOH en EtOAc y se concentró a presión reducida para dar 82 mg del compuesto del título (22 %). ES/MS m/z 626 (M+H).

5 Preparación 16

2-[[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-7-(2-metoxietoxi)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo



10

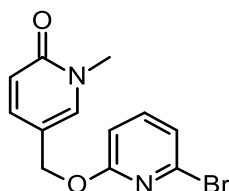
A una solución agitada de (S)-2-(4-bromo-2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (150 mg, 0,286 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (148 mg, 0,577 mmol), acetato de potasio (86 mg, 0,88 mmol), y la mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Después se añadió el complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro DCM (24 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta, se

diluyó con EtOAc y agua desionizada, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se
5 concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de MeOH en EtOAc y se concentró a presión reducida para dar 168 mg del compuesto del título (72 %). ES/MS m/z 491 (M+H de ácido borónico).

10

Preparación 17

5-[(6-bromo-2-piridil)oximetil]-1-metil-piridin-2-ona



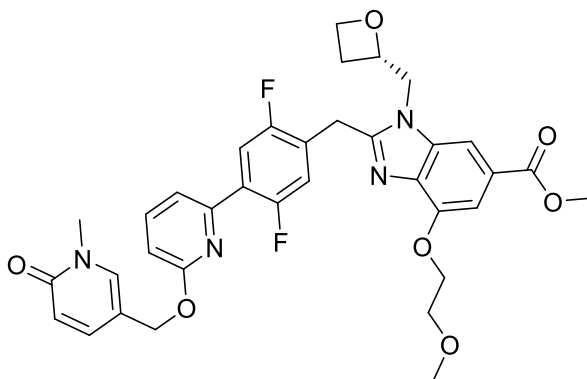
15

A una solución agitada de 5-(hidroximetil)-1-metil-piridin-2-ona (367 mg, 2,64 mmol) y 2-bromo-6-fluoropiridina (565 mg, 3,15 mmol) en THF anhidro (4 ml) a ta se añadió *t*-butóxido de potasio (358 mg, 3,16 mmol). La
20 reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactiva con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se calentó a ta, se diluyó con EtOAc y agua desionizada, las capas se separaron y la capa acuosa

se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-10 % de MeOH en EtOAc y se concentró a presión reducida para dar 213 mg del compuesto del título (26 %). ES/MS m/z 294 y 296 (M+H).

Preparación 18

2-[[[2,5-difluoro-4-[6-[(1-metil-6-oxo-3-piridil)metoxi]-2-piridil]fenil]metil]-7-(2-metoxietoxi)-3-[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo



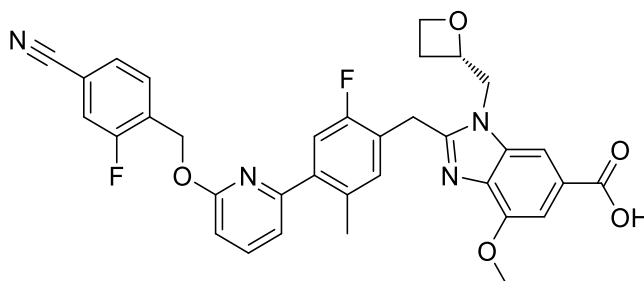
15

A una solución agitada de 5-[(6-bromo-2-piridil)oximetil]-1-metil-piridin-2-ona (108 mg, 0,366 mmol), y 2-[[[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]-7-(2-metoxietoxi)-3-[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (168 mg, 0,293 mmol), y acetato de potasio (91 mg, 0,93 mmol)

en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml) se añadió complejo
 de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-
 paladio(II) DCM (25 mg, 0,030 mmol). La mezcla de reacción
 se agitó a 90 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Después de 2 h,
 5 la reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y agua
 desionizada, las capas se separaron y la capa acuosa se
 extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas
 se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con sulfato
 de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión
 10 reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel
 de sílice usando un gradiente de 0-10 % de MeOH en EtOAc y
 se concentró a presión reducida para dar 81 mg del compuesto
 del título (42 %). ES/MS m/z 661 (M+H).

15 Ejemplo 1

Ácido 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-
piridil]-2-fluoro-5-metil-fenil]metil]-7-metoxi-3-[[(2S) -
oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico

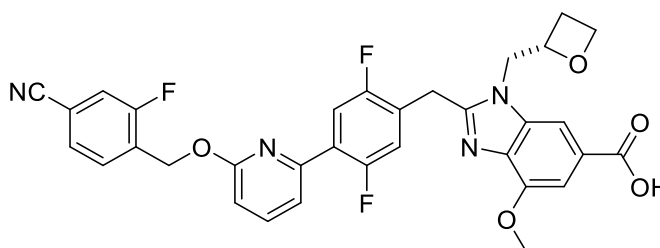


20

A una mezcla de 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-fenil]metil]-7-metoxi-3-[[2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 0,80 mmol), THF (5 ml), ACN (10 ml) y agua (1 ml) se añadió 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (340 mg, 2,4 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h, después se agitó a ta durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico acuoso y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 10 a 100 % de ACN en 10 mM de bicarbonato de amonio acuoso (pH 10) para obtener el compuesto del título (398 mg, 81 %). ES/MS (m/z): 611 (M+H).

15 Ejemplo 2

Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



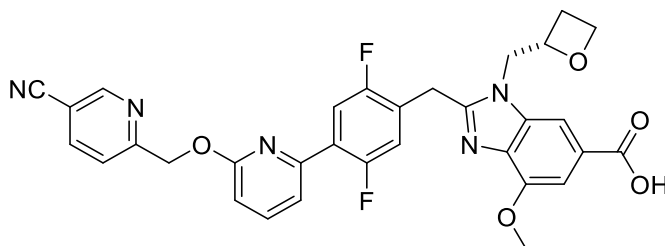
20

Una mezcla de (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-hidroxipiridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-

1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,30 mmol), carbonato de potasio (0,18 g, 1,3 mmol) y 4-(bromometil)-3-fluoro-fluoro-benzonitrilo (80 mg, 0,37 mmol) en ACN (3,0 ml) se agitó a 45 °C durante 4,5 h. A la mezcla se le añadió 1,5,7-triazabibiciclo[4,4.0]dec-5-eno (215 mg, 1,51 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró sobre tierra de diatomeas y se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 0 a 100 % de ACN en 10 mM de bicarbonato amónico acuoso que contiene 5 % de MeOH para dar 27 mg del compuesto del título (15 %). ES/MS *m/z* 615 (M+H).

Ejemplo 3

15 Ácido (S)-2-(4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



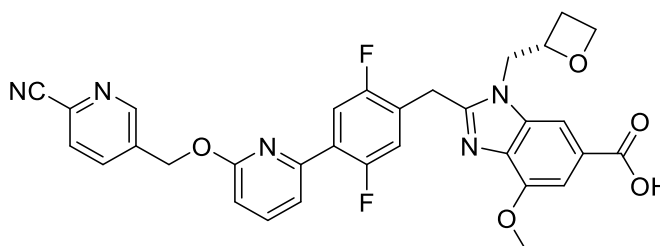
20

Una mezcla de (S)-2-(2,5-difluoro-4-6-hidroxipiridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (0,20 g, 0,40 mmol),

carbonato de potasio (0,17 g, 1,3 mmol) y 6-(bromometil)piridina-3-carbonitrilo (99 mg, 0,50 mmol) en ACN (4,0 ml) se agitó a 45 °C durante 5 h y a 50 °C durante 2 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y al filtrado se añadió 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (300 mg, 2,11 mmol) en agua (0,7 ml). La mezcla se agitó a 55 °C durante 35 min y después se inactivó con una 1M solución acuosa de ácido cítrico 2 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 14 a 48 % de ACN en 10 mM de bicarbonato de amonio acuoso que contenía 5 % de MeOH para dar 23 mg del compuesto del título (10 %). ES/MS m/z 598 (M+H).

Ejemplo 4

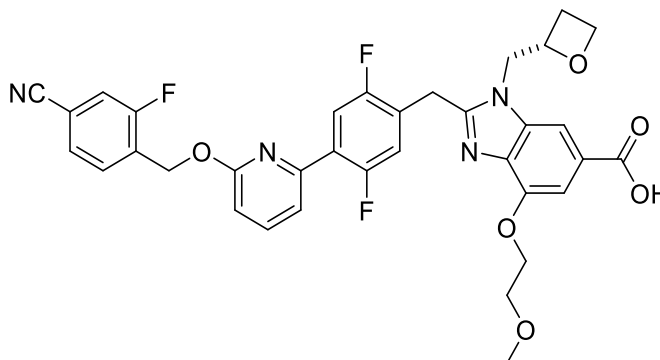
Ácido (S)-2-(4-(6-((6-cianopiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 usando 5-(bromometil)piridina-2-carbonitrilo y purificando por cromatografía de fase inversa en una columna C18 usando un
5 gradiente de 23 a 58 % de ACN en 10 mM de bicarbonato amónico acuoso que contiene 5 % de MeOH seguido de purificación por SFC en una columna Chiralpak® AS-H con 40 % de IPA en CO₂. ES/MS *m/z* 598 (M+H).

10 Ejemplo 5

Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



15

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 usando 4-(bromometil)-3-fluoro-benzonitrilo y (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-hidroxipiridin-2-il)bencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-(oxetan-
20 2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo, la

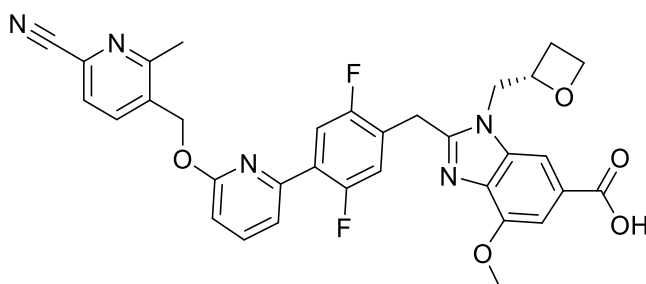
purificación por cromatografía en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 23 a 58 % de ACN en 10 mM de bicarbonato amónico acuoso que contiene 5 % de MeOH. ES/MS m/z 659 (M+H).

5

Ejemplo 6

Ácido 2-[[4-[6-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-2,5-difluoro-fenil]metil]-7-metoxi-3-[[(2S) - oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 6a)

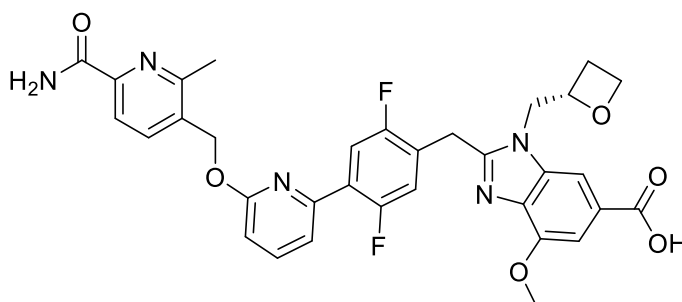
10



Y

ácido 2-[[4-[6-[(6-carbamoil-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-2,5-difluoro-fenil]metil]-7-metoxi-3-[[(2S) - oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico (Ejemplo 6b)

15

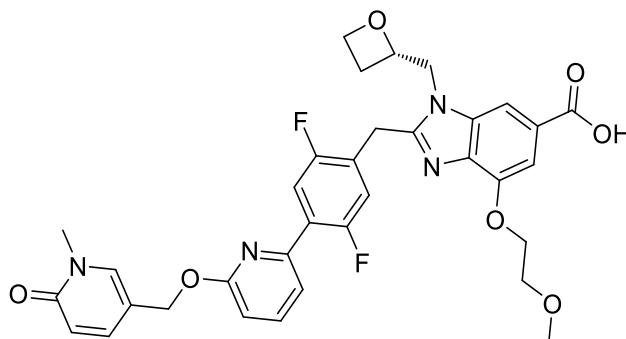


Una mezcla de ACN (0,6 ml), 1,4-dioxano (0,6 ml), agua (0,2 ml) y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (65 mg, 0,46 mmol) se roció durante 10 min y se transfirió a un recipiente de reacción que contenía 2-[4-[6-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-2,5-difluoro-fenil]metil]-7-metoxi-3-[[2S]-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (47 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h. Después de 2 h, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía EtOAc, se lavó con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, NaCl acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 0-100 % de ACN:10 mM de ácido fórmico acuoso. Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron a presión reducida para eliminar disolventes orgánicos volátiles, después la capa acuosa restante se acidificó con 0,1 N ácido clorhídrico acuoso y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se repurificó por cromatografía de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 0-100 % de ACN con 0,1 % de ácido fórmico: 0,1 % de ácido fórmico en agua, separando los dos compuestos del título: el compuesto nitrilo

(Ejemplo 6a, 15 mg, 33 %), MS m/z 612 (M+H); y el compuesto amida (Ejemplo 6b, 11 mg, 23 %), ES/MS m/z 630 (M+H).

Ejemplo 7

5 Ácido 2-[[2,5-difluoro-4-[6-[(1-metil-6-oxo-3-piridil)metoxi]-2-piridil]fenil]metil]-7-(2-metoxietoxi)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico



10

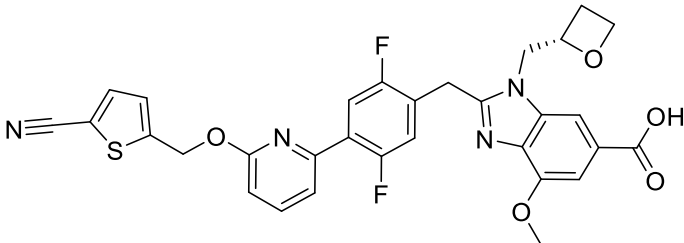
Se roció una mezcla de ACN (0,8 ml), 1,4-dioxano (0,8 ml), agua (0,3 ml) y 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (49 mg, 0,34 mmol) durante 10 min y después se añadió a un recipiente de reacción que contenía 2- [2,5-difluoro-
15 4-[6-[(1-metil-6-oxo-3-piridil)metoxi]-2-piridil]fenil]metil]-7-(2-metoxietoxi)-3-[[(2S)-oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxilato de metilo (75 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h, después se diluyó con EtOAc y 0,1 M ácido clorhídrico acuoso. Las
20 capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

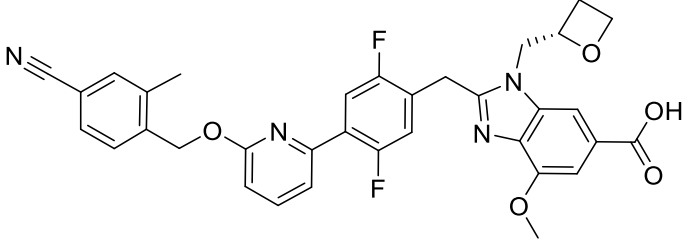
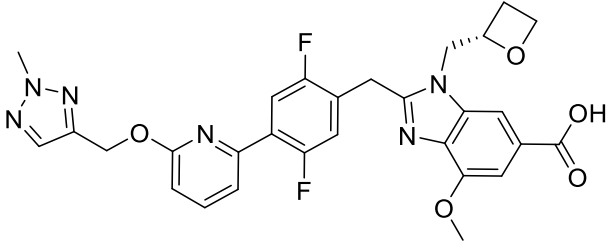
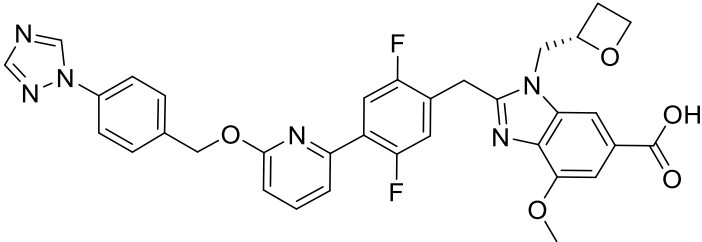
NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 0-100 % de ACN con 0,1 % de ácido fórmico:0,1 % de ácido fórmico en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos volátiles. La capa acuosa restante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se repurificó por cromatografía de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 0-100 % de ACN con 0,1 % de ácido fórmico:0,1 % de ácido fórmico en agua para dar 18,7 mg del compuesto del título (26 %). ES/MS m/z 647 (M+H).

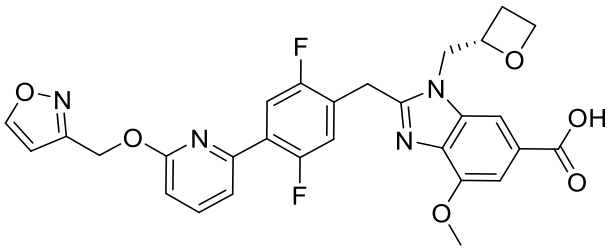
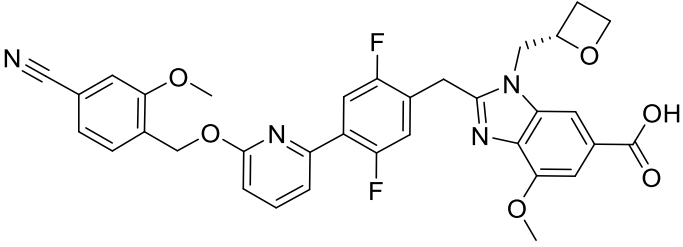
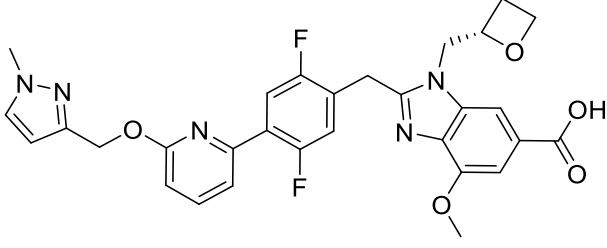
Procedimiento general: O-alquilación seguida de hidrólisis de éster: Una mezcla de (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-hidroxipiridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (75 mg, 0,15 mmol), haluro (1,2 eq, 0,18 mmol) y carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) en ACN (1,5 ml) se agita a 50 °C durante 5 h. Se añade agua (1 ml) y la mezcla se extrae con DCM (1 ml). La capa orgánica se filtra a través de tierra de diatomeas, lavando con DCM. La capa orgánica se concentra y al residuo se añade 3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (0,11 g, 0,76 mmol), ACN (1,5 ml)

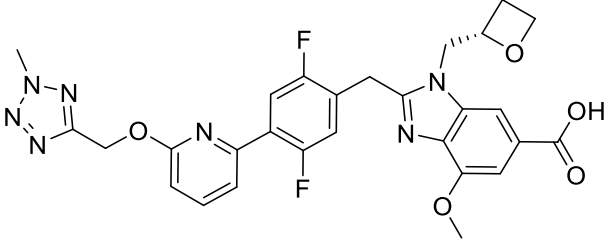
y agua (0,25 ml). La mezcla se agita a 50 °C durante 1 h, después se añade agua (3 ml) y la mezcla se extrae con DCM (1 ml). La capa orgánica se filtra a través de tierra de diatomeas, lavando con DCM, se concentra, después se somete a las condiciones de cromatografía especificadas.

Los siguientes ejemplos se prepararon siguiendo el anterior Procedimiento general para O-alquilación seguido de hidrólisis de éster, usando los haluros enumerados como materiales de partida y usando las condiciones de cromatografía como se especifican.

Número de ejemplo	Detalles del compuesto	
8	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(4-(6-((5-cianotiofen-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico	
	Estructura del compuesto:	
		
	Halogenuro utilizado: 5-(bromometil)tiofeno-2-carbonitrilo	Producto ES/MS m/z 603 (M+H).
9	Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa, columna C18, gradiente de 30 a 60 % de ACN en 20 mM NH ₄ CO ₃ acuoso (pH 9)	
	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-metilbencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico	
	Estructura del compuesto:	

			
	<table border="1"> <tr> <td>Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-3-metil-benzonitrilo</td><td>Producto ES/MS m/z 611 (M+H)</td></tr> </table>	Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-3-metil-benzonitrilo	Producto ES/MS m/z 611 (M+H)
Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-3-metil-benzonitrilo	Producto ES/MS m/z 611 (M+H)		
	Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa, columna C18, gradiente de 25 a 55 % de ACN en 20 mM NH_4CO_3 acuoso (pH 9)		
10	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico Estructura del compuesto: 		
	<table border="1"> <tr> <td>Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-2-metil-triazol</td><td>Producto ES/MS m/z 577 (M+H).</td></tr> </table>	Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-2-metil-triazol	Producto ES/MS m/z 577 (M+H).
Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-2-metil-triazol	Producto ES/MS m/z 577 (M+H).		
	Condiciones de purificación: cromatografía de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 50 a 80 % de ACN en agua que contiene ácido fórmico al 0,1 %		
11	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(4-(6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico Estructura del compuesto: 		
	<table border="1"> <tr> <td>Halogenuro utilizado: 1-[4-(bromometil)fenil]-1,2,4-triazol;hidrobromuro</td><td>Producto ES/MS m/z 639 (M+H)</td></tr> </table>	Halogenuro utilizado: 1-[4-(bromometil)fenil]-1,2,4-triazol;hidrobromuro	Producto ES/MS m/z 639 (M+H)
Halogenuro utilizado: 1-[4-(bromometil)fenil]-1,2,4-triazol;hidrobromuro	Producto ES/MS m/z 639 (M+H)		
	Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa, columna C18, usando un gradiente de 25 a 55 % de ACN en 20 mM NH_4CO_3 acuoso (pH 9)		
12	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-(isoxazol-3-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico Estructura del compuesto:		

			
	<table border="1"> <tr> <td>Halogenuro utilizado: 3-(clorometil)isoxazol</td><td>Producto ES/MS m/z 563 (M+H)</td></tr> </table>	Halogenuro utilizado: 3-(clorometil)isoxazol	Producto ES/MS m/z 563 (M+H)
Halogenuro utilizado: 3-(clorometil)isoxazol	Producto ES/MS m/z 563 (M+H)		
	Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa, columna C18, usando un gradiente de 30 a 60 % de ACN en 20 mM NH_4CO_3 acuoso (pH 9)		
13	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico Estructura del compuesto: 		
	<table border="1"> <tr> <td>Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-3-metoxi-benzonitrilo</td><td>Producto ES/MS m/z 627 (M+H)</td></tr> </table>	Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-3-metoxi-benzonitrilo	Producto ES/MS m/z 627 (M+H)
Halogenuro utilizado: 4-(bromometil)-3-metoxi-benzonitrilo	Producto ES/MS m/z 627 (M+H)		
	Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa, columna C18, usando un gradiente de 30 a 60 % de ACN en 20 mM NH_4CO_3 acuoso (pH 9)		
14	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico Estructura del compuesto: 		
	<table border="1"> <tr> <td>Halogenuro utilizado: 3-(clorometil)-1-metil--pirazol</td><td>Producto ES/MS m/z 576 (M+H)</td></tr> </table>	Halogenuro utilizado: 3-(clorometil)-1-metil--pirazol	Producto ES/MS m/z 576 (M+H)
Halogenuro utilizado: 3-(clorometil)-1-metil--pirazol	Producto ES/MS m/z 576 (M+H)		
	Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa, columna C18, usando un gradiente de 30 a 60 % de ACN en 20 mM NH_4CO_3 acuoso (pH 9)		
15	Nombre del compuesto: Ácido (S)-2-(2,5-difluoro-4-(6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico Estructura del compuesto:		

		
Halogenuro utilizado: 5-(clorometil)-2-metil-tetrazol		Producto ES/MS m/z 578 (M+H)
Condiciones de purificación: cromatografía en fase inversa, columna C18, usando un gradiente de 35 a 70 % de ACN en 20 mM NH_4CO_3 acuoso (pH 9)		

Ensayos biológicos

Ensayo de AMPc en células HEK293 para el Receptor del

5 GLP-1 humano

La actividad funcional del receptor del GLP-1 se determina usando la formación de AMPc en una línea celular clonal HEK293 que expresa el GLP-1R humano (número de acceso NCBI NP_002053) con una densidad de expresión de 581 ± 94 (n=6) y 104 ± 12 (n=5) fmol/mg de proteína (determinada usando análisis de unión de competición homóloga de [^{125}I]GLP-1(7-36) NH_2). Las células que expresan el receptor hGLP-1R se tratan con un compuesto (curva de concentración-respuesta de 20 puntos en DMSO, dilución directa de 2,75 veces de Labcyte Echo, placa Corning de 384 pocillos Cat núm. 3570) en DMEM (Gibco Cat núm. 31053) suplementado con 1X de GlutaMAX™ (Gibco Cat núm. 35050), 0,1 % de caseína bovina (Sigma C4765-10 ml), 250 μM IBMX (3-isobutil-1-metilxantina, Acros Cat núm. 228420010) y 20 mM de HEPES (Gibco Cat núm. 15630) en un volumen de ensayo de 20 μl (concentración final de DMSO

es 0,5 %). Después de una incubación de 30 minutos a 37 °C, el incremento resultante en AMPc intracelular se determina cuantitativamente mediante el uso del kit de ensayo CisBio cAMP Dynamic 2 HTRF (62AM4PEJ). Brevemente, los niveles de AMPc dentro de la célula se detectan al adicionar el conjugado cAMP-d2 en el tampón de lisis celular (10 µL) seguido del anticuerpo anti-cAMP-Criptato de Eu³⁺, también en el tampón de lisis celular (10 µL). El ensayo competitivo resultante se incuba durante al menos 60 minutos a RT y luego se detecta mediante el uso de un instrumento PerkinElmer Envision® con una excitación a 320 nm y una emisión a 665 nm y 620 nm. Las unidades en Envision (emisión a 665 nm/620 nm*10.000) son inversamente proporcionales a la cantidad de AMPc presente y se convierten a nM de AMPc por pocillo usando una curva estándar de AMPc. La cantidad de AMPc generado (nM) en cada pocillo se convierte en un por ciento de la respuesta máxima observada con GLP-1(7-36)NH₂ humano. El valor relativo de EC₅₀ y el máximo porcentual (E_{máx}) se derivan por análisis de regresión no lineal mediante el uso del por ciento de respuesta máxima vs. la concentración de compuesto añadido, ajustado a una ecuación logística de cuatro parámetros. Los datos de EC₅₀ y E_{máx} cuando los compuestos de los Ejemplos 1 a 14 se prueban en el ensayo de cAMP descrito anteriormente, mediante el uso de las células HEK293 que expresan 581 y 104 fmol/mg de GLP-1R se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente. Estos datos indican que los compuestos de

los Ejemplos 1 a 14 son agonistas del receptor GLP-1 humano. Los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 5 y 13 muestran una potencia comparable en el ensayo de 104 fmol/mg al péptido GLP-1 (7-36) NH 2 nativo.

5

Tabla 1. Línea celular HEK293 con 581 fmol/mg de densidad de expresión de GLP-1R, respuesta de AMPc intracelular, EC_{50} relativa y % de est. máx.

Ejemplo	EC_{50} nM (SEM, n)	% de est. máx. (SEM, n)
1	0,291 (0,0681, n = 4)	125 (3,95, n = 4)
2	0,221 (0,0317, n = 5)	120 (3,39, n = 5)
3	2,16 (0,346, n = 4)	123 (2,13, n = 4)
4	1,91 (0,124, n = 5)	118 (2,96, n = 5)
5	0,297 (0,0315, n = 4)	123 (3,72, n = 4)
6a	3,18 (0,982, n = 4)	121 (4,77, n = 4)
6b	35,2 (8,11, n = 4)	104 (6,13, n = 4)
7	113 (24,6, n = 4)	105 (4,63, n = 4)
8	0,785 (0,132, n = 3)	116 (3,39, n = 3)
9	0,3 (0,025, n = 3)	117 (6,8, n = 3)
10	37,5 (1,26, n = 3)	126 (4,66, n = 3)
11	0,402 (0,0499, n = 3)	117 (3,04, n = 3)
12	52,4 (6,96, n = 4)	110 (2,04, n = 4)
13	0,167 (0,0191, n = 5)	125 (5,29, n = 5)
14	25,7 (4,76, n = 4)	118 (4,46, n = 4)

10

Tabla 2. Línea celular HEK293 con 104 fmol/mg de densidad de expresión de GLP-1R, respuesta de AMPc intracelular, EC_{50} relativa, est. máx. y $E_{máx}$

Ejemplo	EC_{50} nM (SEM, n)	% de est. máx. (SEM, n)	$E_{máx}$ % $\pm$ SEM
1	0,499 (0,104, n = 4)	82,7 (3,85, n = 4)	74 $\pm$ 3
2	0,682 (0,12, n = 5)	90,9 (2,98, n = 5)	80 $\pm$ 2

3	6,96 (2,6, n = 4)	89,2 (2,36, n = 4)	80 ± 1
4	4,45 (1,34, n = 5)	87,5 (1,54, n = 5)	81 ± 3
5	0,724 (0,173, n = 4)	91,6 (6,35, n = 4)	79 ± 3
6a	10,6 (1,94, n = 4)	87,9 (3,76, n = 4)	70 ± 5
6b	131 (8,87, n = 4)	77,4 (4,52, n = 4)	66 ± 3
7	495 (72,7, n = 4)	74,7 (5,06, n = 4)	70 ± 5
8	3,37 (0,51, n = 4)	75,6 (1,62, n = 4)	68 ± 2
9	1,37 (0,17, n = 5)	82,9 (3,52, n = 5)	75 ± 3
10	147 (11,4, n = 3)	84,3 (2,62, n = 3)	71 ± 3
11	1,44 (0,26, n = 5)	84,4 (5,15, n = 5)	75 ± 4
12	220 (11,6, n = 4)	76 (1,83, n = 4)	68 ± 2
13	0,480 (0,065, n = 6)	87,6 (3,51, n = 6)	78 ± 4
14	125 (15,2, n = 4)	81,9 (2,95, n = 4)	72 ± 3
GLP-1(7-36) NH ₂	0,652 (0,039, n = 48)		101 ± 2

EC₅₀, nM = media geométrica de la concentración produciendo la mitad de la estimulación máxima (la mitad de la E_{máx}), seguida de SEM (método delta) y el número de observaciones entre paréntesis.

5 % de est. máx. = media aritmética del porcentaje de estimulación por el punto que da estimulación máxima en la curva concentración-respuesta relativa a la respuesta máxima producida por GLP-1(7-36)NH₂, seguido del SEM y el número de observaciones entre paréntesis.

E_{máx}, %, = media aritmética de la parte superior ajustada de la curva concentración-respuesta relativa al porcentaje de respuesta máxima a GLP-1(7-36)NH₂ ± SEM.

10

Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal *in vivo* en ratones sustituidos con GLP-1R humano

La potencia de los compuestos ejemplos para disminuir la concentración de glucosa en sangre *in vivo* se determina mediante el uso de ratones que expresan el GLP-1R humano (número de acceso NCBI NP_002053) a partir del locus genético *Glp-1r* de ratón (Jun, LS, y otros, PLoS One. 2014 9: e93746). A ratones que ayunaron durante toda la noche se les administra, por vía oral, el compuesto de prueba solubilizado en Kolliphor® al 10 % (HS15) en polietilenglicol de 400 (PEG400). Una hora después de la dosis, a los animales se les administra glucosa por

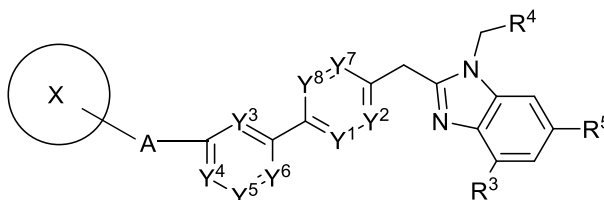
inyección intraperitoneal (2 g/kg), y los niveles de glucosa en sangre se miden de forma intermitente durante las siguientes dos horas mediante el uso de glucómetros. Se suministra un rango de dosis del compuesto de prueba, y se determina el área bajo la curva de los cálculos para cada grupo de dosis y se ajusta a un modelo logístico de cuatro parámetros para calcular la potencia in vivo como una ED₅₀ con un intervalo de confianza del 95 %. Cuando los compuestos de los Ejemplos 1-3 se probaron en la prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal *in vivo* descrita anteriormente, estos exhiben potencia para disminuir la concentración de glucosa en sangre en ratones que expresan el GLP-1R humano con valores de ED₅₀ (e intervalo de confianza del 95 %) como se muestra en la Tabla 3, que indica que estos compuestos son potentes agonistas de GLP-1R disponibles por vía oral en ratones.

Tabla 3. Eficacia de disminución de glucosa en sangre en ratones que expresan el GLP-1R humano

Ejemplo	Disminución de la glucosa en sangre ED ₅₀ (mg/kg)	Intervalo de confianza del 95 %
1	0,008	0,0045-0,0155

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5

en donde

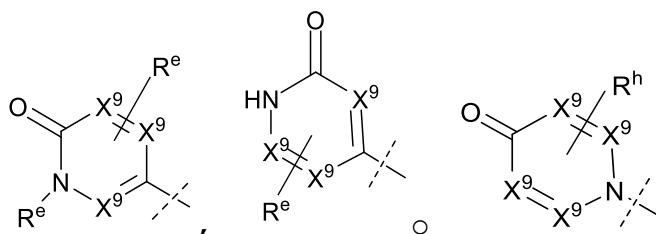


es fenilo, una piridona o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo fenilo, heteroarilo o piridona se sustituye opcionalmente con uno o dos R¹;

10

R¹ cada vez que aparece es independientemente CN; halo; alquilo C₁-C₃ sustituido opcionalmente con OH; haloalquilo C₁-C₃; alcoxi C₁-C₃; cicloalquilo C₃-C₅; -SO₂ alquilo C₁-C₃; -C(O)NH₂;

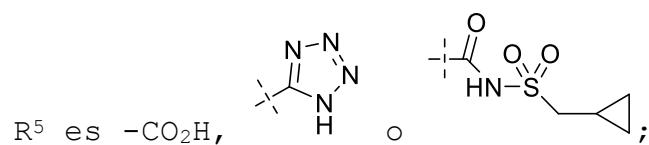
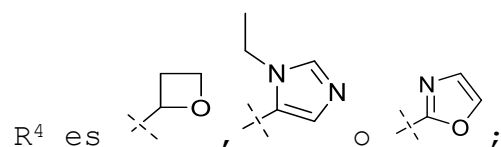
15



en donde cada X⁹ es independientemente CH o N y no más de una X⁹ en el anillo es N, cada R^e se selecciona independientemente de: H,

20

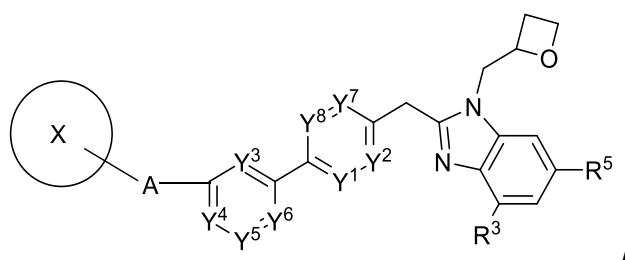
haloalquilo C₁-C₃, halo, cicloalquilo C₃-C₅ y
alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con
OH, R^h es H, haloalquilo C₁-C₃, halo,
cicloalquilo C₃-C₅, OH, -NR^cR^d o alquilo C₁-C₃
5 opcionalmente sustituido con OH;
heteroarilo o fenilo de 5 o 6 miembros, en
donde el heteroarilo o fenilo se sustituye
opcionalmente con uno o dos sustituyentes
independientemente seleccionados de: alcoxi
10 C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, -CH₂-cicloalquilo C₃-
C₅, -SO₂ alquilo C₁-C₃, heterociclilo C₄-C₅, -
CH₂-heterociclilo C₄-C₅. halo, haloalquilo C₁-
C₃, haloalcoxi C₁-C₃, CN, -CONR^cR^d, -NR^cR^d o
alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con OH;
15 -A- es -CH₂O-, -OCH₂- o -CH₂NH-;
Y¹, Y², Y⁷ y Y⁸ son independientemente N, CH o
CR², en donde no más de dos de Y¹, Y², Y⁷ y Y⁸
es N y no más de dos de Y¹, Y², Y⁷ y Y⁸ es CR²;
Y³, Y⁴, Y⁵ y Y⁶ son independientemente N, CH
20 o CR², en donde no más de dos de Y³, Y⁴, Y⁵ y
Y⁶ son N y no más de dos de Y³, Y⁴, Y⁵ y Y⁶
son CR²;
R² cada vez que aparece es independientemente
halo o metilo;
25 R³ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido
con alcoxi C₁-C₂, hidroxilo o haloalquilo C₁-C₃;



R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

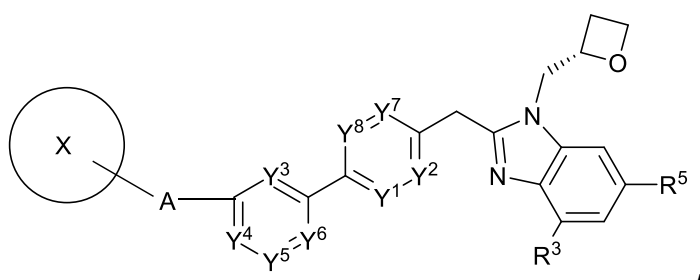
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

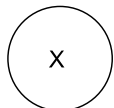
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de la fórmula:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde



es fenilo opcionalmente sustituido con
5 uno o dos R^1 , o una sal farmacéuticamente
aceptable de este.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación
4, en donde el fenilo está sustituido con uno o dos R^1
seleccionados independientemente de CN, halo, alquilo C_1 -
10 C_3 , alcoxi C_1 - C_3 o heteroarilo de 5 miembros, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este.

6. El compuesto de acuerdo con la
reivindicación 5, en donde el uno o dos R^1 se seleccionan
independientemente de CN, F, CH_3 , OCH_3 o triazol, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación
6, en donde el uno o dos R^1 se seleccionan independientemente
de CN, F, o OCH_3 , o una sal farmacéuticamente aceptable de
este.

20 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 7, en donde -A- es $-CH_2O-$, o
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 8, en donde Y^1 y Y^7 son CR^2 y Y^2 y
25 Y^8 son CH, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R² es F o metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y³ es N; y Y⁴, Y⁵ y Y⁶ son CH, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R³ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₂, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R³ es -OCH₃, o -OCH₂CH₂OCH₃, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R⁵ es -CO₂H, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:

ácido 2-[[4-[6-[(4-ciano-2-fluoro-
fenil)metoxi]-2-piridil]-2-fluoro-5-metil-
fenil]metil]-7-metoxi-3-[[oxetan-2-
il]metil]benzimidazol-5-carboxílico;
ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-
fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-
ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

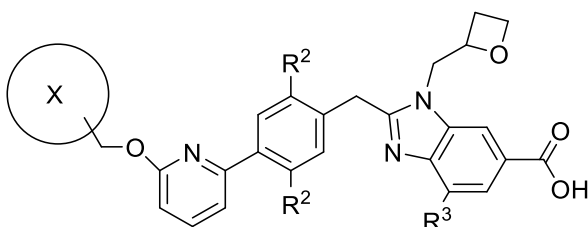
ácido 2-(4-(6-((5-cianopiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 5 ácido 2-(4-(6-((6-cianopiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 10 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-4-(2-metoxietoxi)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 15 ácido 2-[[4-[6-[(6-ciano-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-2,5-difluorofenil]metil]-7-metoxi-3-[[oxetan-2-il]metil]benzimidazol-5-carboxílico;
 20 ácido 2-[[4-[6-[(6-carbamoil-2-metil-3-piridil)metoxi]-2-piridil]-2,5-difluorofenil]metil]-7-metoxi-3-[[oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico;
 25 ácido 2-[[2,5-difluoro-4-[6-[(1-metil-6-oxo-3-piridil)metoxi]-2-piridil]fenil]metil]-7-(2-metoxietoxi)-3-[[oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico;
 ácido 2-(4-(6-((5-cianotiofen-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2,5-

difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-metilbencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
 5 difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-
 10 1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(4-(6-((4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
 difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 15 ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-(isoxazol-3-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-
 20 difluorobencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;
 ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-
 25 metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

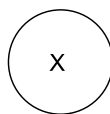
ácido 2-(2,5-difluoro-4-(6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)metoxi)piridin-2-il)bencil)-4-metoxi-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cuya fórmula es:



10



en donde es fenilo, una piridona o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cuyo fenilo, heteroarilo o piridona se sustituye opcionalmente con uno o dos R¹;

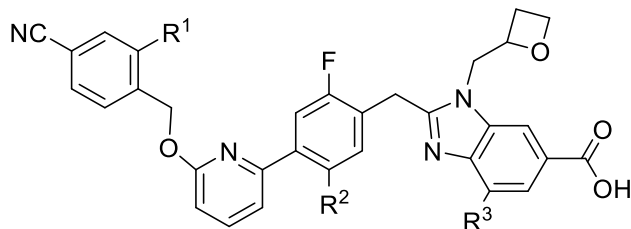
15 R¹ es CN, halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -C(O)NH₂ o heteroarilo de 5 miembros;

R² cada vez que aparece es independientemente halo o metilo;

20 R³ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, cuya fórmula es:



5

en donde R^1 es F o OCH_3 ;

R^2 es F o CH_3 ; y

R^3 es $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_2OCH_3$,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y al menos un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 19. Un método para tratar la diabetes mellitus tipo II en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 20. Un método para reducir los niveles de glucosa en sangre en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo

con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

21. Un método para tratar la hiperglicemia en un paciente que comprende administrar al paciente una
5 cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

22. Un método para tratar la hiperglicemia en un paciente que comprende administrar al paciente una
10 cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

23. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 en donde el compuesto se
15 administra por vía oral.

24. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para usar en la terapia.

25. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para usar en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

26. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 a 17 para usar en la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

27. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para usar en el tratamiento de la hiperglucemia.

5 28. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para usar en el tratamiento de la obesidad.

29. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable de este, para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, en donde el compuesto se administra por vía oral.

30. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

31. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una
20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la elaboración de un medicamento para la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

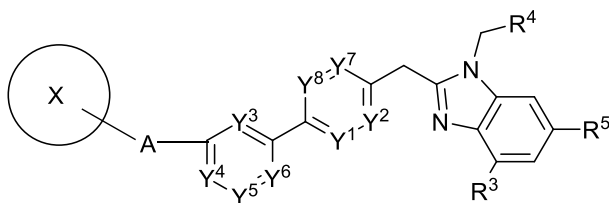
32. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la hiperglucemia.

33. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

RESUMEN

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y métodos para usar este compuesto en el tratamiento de la diabetes

10 mellitus tipo II.