

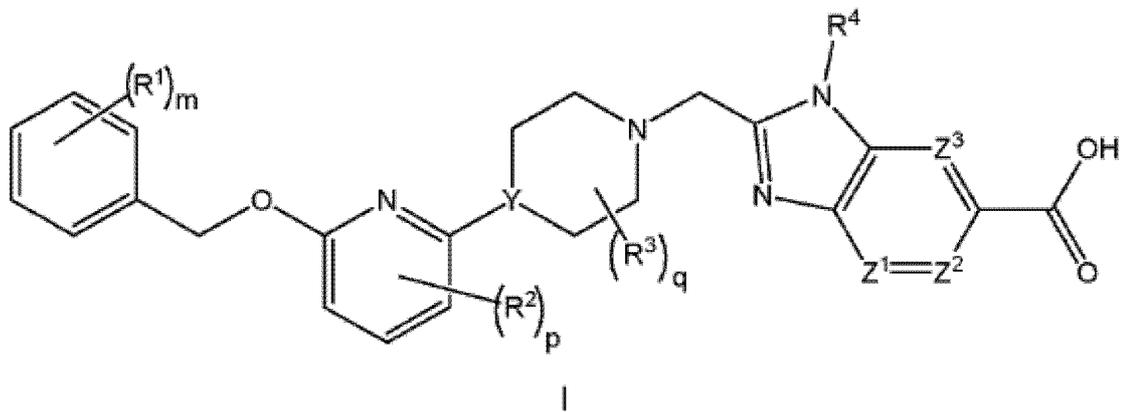
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 56480 B1**
- (43) Date de publication : **30.12.2022**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4427; A61K 31/497; A61P 3/00; C07D 487/04; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 471/04; C07D 401/14**

-
- (21) N° Dépôt : **56480**
- (22) Date de Dépôt : **01.12.2017**
- (30) Données de Priorité : **16.12.2016 US 201662435533 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2017/057577 01.12.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **FUTATSUGI, Kentaro ; HUARD, Kim ; DOWLING, Matthew S. ; BAGLEY, Scott W. ; CURTO, John M. ; EDMONDS, David James ; FLANAGAN, Mark E. ; GRIFFITH, David A. ; LIMBERAKIS, Chris ; MATHIOWETZ, Alan M. ; PIOTROWSKI, David W. ; RUGGERI, Roger B. ; ASPNES, Gary Erik ; INGLE, Gajendra ; JIAO, Wenhua**
- (74) Mandataire : **CHARDY - PATENTMARK**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17817174.0**
-
- (54) Titre : **AGONISTES DU RÉCEPTEUR GLP-1 ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des acides 6-carboxyliques de benzimidazoles et des 4-aza-, 5-aza-, 7-aza- et 4,7-diaza-benzimidazoles en tant qu'agonistes de GLP-1R, des procédés de fabrication desdits composés, et des procédés comprenant l'administration desdits composés à un mammifère en ayant besoin.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I



- 5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,
dans lequel
- chaque R^1 est indépendamment un halogène, $-CN$,
un $-alkyle$ en C_{1-3} , ou un $-O-alkyle$ en C_{1-3} , dans lequel
l' $alkyle$ de l' $alkyle$ en C_{1-3} et de l' $O-alkyle$ en C_{1-3} est
10 substitué avec 0 à 3 atomes F ;
- m est 0, 1, 2 ou 3 ;
- chaque R^2 est indépendamment F, Cl, ou $-CN$;
- p est 0, 1 ou 2 ;
- chaque R^3 est indépendamment F, $-OH$, $-CN$, un $-alkyle$ en
15 C_{1-3} , un $-O-alkyle$ en C_{1-3} , ou un $-cycloalkyle$ en C_{3-4} , ou 2 R^3
peuvent ensemble se cycliser pour former
un $-spirocycloalkyle$ en C_{3-4} , dans lequel l' $alkyle$ de l' $alkyle$

en C₁₋₃ et de l'O-alkyle en C₁₋₃, le cycloalkyle, ou le spirocycloalkyle peuvent être substitués lorsque la valence le permet avec 0 à 3 atomes F et avec 0 à 1 -OH ;

q est 0, 1, ou 2 ;

5 Y est CH ou N ;

R⁴ représente un -alkyle en C₁₋₃, un -alkylène en C₀₋₃-cycloalkyle en C₃₋₆, un -alkylène en C₀₋₃-R⁵, ou un -alkylène en C₁₋₃-R⁶, dans lequel ledit alkyle peut être substitué lorsque la valence le permet avec 0 à 3 substituants
10 sélectionnés indépendamment parmi 0 à 3 atomes F et 0 à 1 substituant sélectionné parmi un -alkylène en C₀₋₁-CN, un -alkylène en C₀₋₁-OR⁰, et -N(R^N)₂, et

dans lequel lesdits alkylène et cycloalkyle peuvent être substitués indépendamment lorsque la valence le permet
15 avec 0 à 2 substituants sélectionnés indépendamment parmi 0 à 2 atomes F et 0 à 1 substituant sélectionné parmi un -alkylène en C₀₋₁-CN, un -alkylène en C₀₋₁-OR⁰, et -N(R^N)₂ ;
et

R⁵ est un hétérocycloalkyle de 4 à 6 chaînons, dans lequel ledit hétérocycloalkyle peut être substitué avec 0 à
20 2 substituants lorsque la valence le permet sélectionnés indépendamment parmi :

0 à 1 oxo (= O),

0 à 1 -CN,

25 0 à 2 atomes F, et

0 à 2 substituants sélectionnés indépendamment parmi un -alkyle en C₁₋₃ et un -O-alkyle en C₁₋₃, dans lequel l'alkyle de l'alkyle en C₁₋₃ et de l'O-alkyle en C₁₋₃ peut être substitué avec 0 à 3 substituants lorsque la valence le
30 permet sélectionnés indépendamment parmi :

0 à 3 atomes F,

0 à 1 -CN et

0 à 1 -OR⁰ ;

R⁶ est un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, dans lequel
35 ledit hétéroaryle peut être substitué avec 0 à 2 substituants

lorsque la valence le permet sélectionnés indépendamment
parmi :

0 à 2 halogènes,

0 à 1 substituant sélectionné parmi $-OR^O$ et $-N(R^N)_2$, et

5 0 à 2 alkyles en C_{1-3} , dans lequel l'alkyle peut être
substitué avec 0 à 3 substituants lorsque la valence le
permet sélectionnés indépendamment parmi :

0 à 3 atomes F, et

0 à 1 $-OR^O$;

10 chaque R^O est indépendamment H, ou un -alkyle en C_{1-3} ,
dans lequel l'alkyle en C_{1-3} peut être substitué avec 0 à
3 atomes F ;

chaque R^N est indépendamment H, ou un -alkyle en C_{1-3} ;

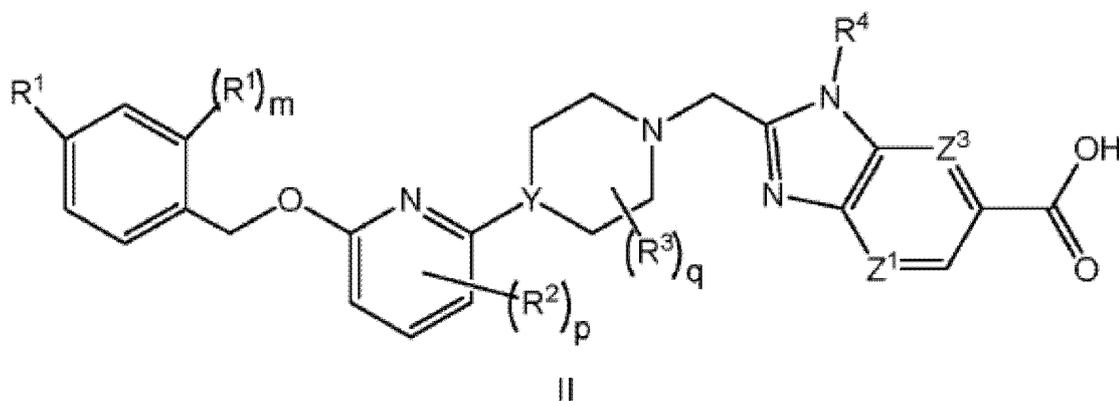
Z^1 est CH ou N ;

15 Z^2 et Z^3 sont chacun indépendamment $-CR^Z$ ou N, à
condition que quand Z^1 ou Z^3 est N, Z^2 soit $-CR^Z$; et

chaque R^Z est indépendamment H, F, Cl, ou $-CH_3$.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel le
composé est un composé de formule II

20



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,
dans lequel

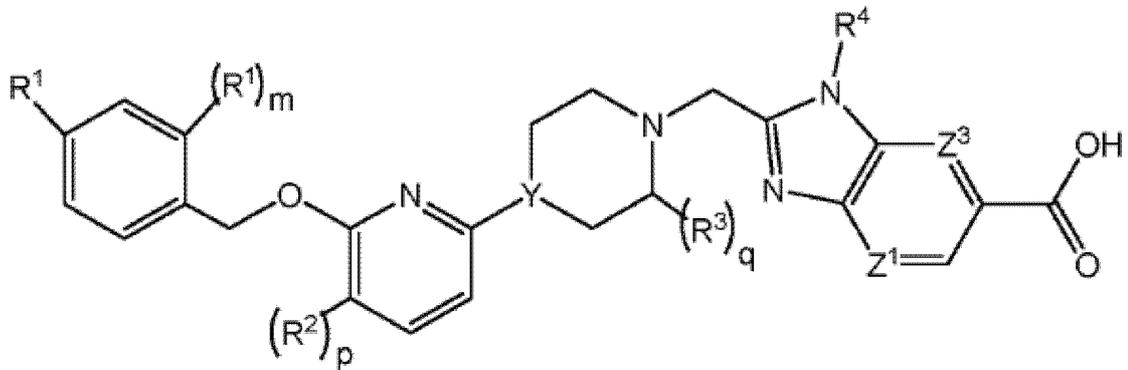
25 m est 0 ou 1 ;

R^2 est F ;

p est 0 ou 1 ; et

q est 0 ou 1.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le composé est un composé de formule III



5

III

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel

m est 0 ou 1 ;

10 R^2 est F ;

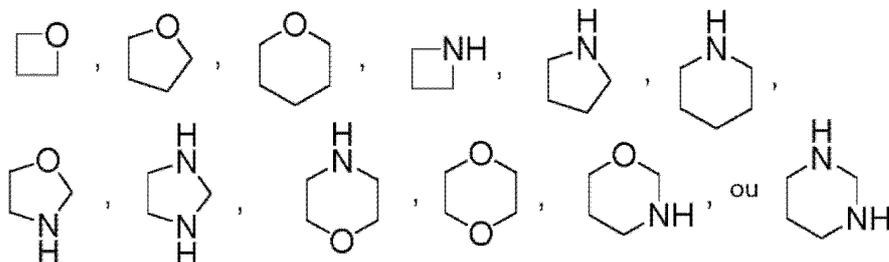
p est 0 ou 1 ;

R^3 est un alkyle en C_{1-2} , dans lequel l'alkyle en C_{1-2} peut être substitué lorsque la valence le permet avec 0 à 3 atomes F ; et

15 q est 0 ou 1.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel chaque R^1 est indépendamment F, Cl, -CN, -CH₃, ou -CF₃, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

20 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel l'hétérocycloalkyle est



dans lequel l'hétérocycloalkyle peut être substitué avec 0 à 2 substituants lorsque la valence le permet
5 sélectionnés indépendamment parmi :

0 à 1 oxo (O=),

0 à 1 -CN,

0 à 2 atomes F, et

0 à 2 substituants sélectionnés indépendamment parmi
10 un -alkyle en C₁₋₃ et un -O-alkyle en C₁₋₃, dans lequel l'alkyle de l'alkyle en C₁₋₃ et de l'O-alkyle en C₁₋₃ peut être substitué indépendamment avec 0 à 3 substituants lorsque la valence le permet sélectionnés indépendamment
parmi :

15 0 à 3 atomes F,

0 à 1 -CN et

0 à 1 -OR^o,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1
20 à 5, dans lequel :

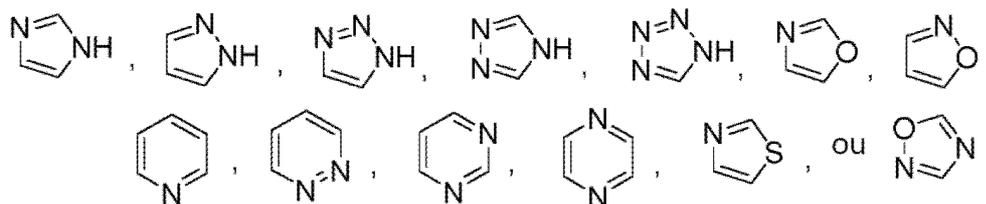
R₄ est -CH₂-R⁵, dans lequel R⁵ est l'hétérocycloalkyle à 4 ou 5 chaînons, dans lequel ledit hétérocycloalkyle peut être substitué avec 0 à 2 substituants lorsque la valence le permet sélectionnés indépendamment parmi :

25 0 à 2 atomes F, et

0 à 1 substituant sélectionné parmi -OCH₃ et -CH₂OCH₃ ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel ledit hétéroaryle est



et dans lequel ledit hétéroaryle peut être substitué avec 0 à 2 substituants lorsque la valence le permet sélectionnés indépendamment parmi :

- 5 0 à 2 halogènes,
 0 à 1 substituant sélectionné parmi $-OR^O$ et $-N(R^N)_2$, et
 0 à 2 alkyles en C_{1-3} , dans lequel l'alkyle peut être substitué avec 0 à 3 substituants lorsque la valence le permet sélectionnés indépendamment parmi :

- 10 0 à 3 atomes F, et
 0 à 1 $-OR^O$;
 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, et 7, dans lequel :

- 15 R_4 est $-CH_2-R^6$, dans lequel R^6 est l'hétéroaryle à 5 chaînons, dans lequel ledit hétéroaryle peut être substitué avec 0 à 2 substituants lorsque la valence le permet sélectionnés indépendamment parmi :

- 20 0 à 2 halogènes, dans lequel l'halogène est sélectionné indépendamment parmi F et Cl,
 0 à 1 $-OCH_3$, et
 0 à 1 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, ou $-CH_2CH_2OCH_3$;
 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

9. Composé selon la revendication 1 qui est

- 25 l'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

- l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;
- 30

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2R)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

10 1'acide 2-{[4-(6-{[(4-cyano-2-fluorophényl)(méthyl-d2)]oxy}pyridin-2-yl)pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]-5-fluoropyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-3-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ;

20 1'acide 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-tétrahydrofuran-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

30 1'acide 2-[(4-{6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-3-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-
pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-3-[(2S)-oxétan-2-
ylméthyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-
5 pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(3R)-
tétrahydrofuran-3-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-
carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-
pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-3-[(2S)-oxétan-2-
10 ylméthyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-
2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-3-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-3H-
imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-
15 2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-tétrahydrofuran-2-
ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-
2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(3R)-tétrahydrofuran-3-
ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-
20 2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(3S)-tétrahydrofuran-3-
ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-fluoropyridin-
2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-
25 benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-fluoropyridin-
2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-tétrahydrofuran-2-
ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-fluoropyridin-
30 2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2R)-tétrahydrofuran-2-
ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-
yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-
benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-tétrahydrofuran-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

5 l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2R)-tétrahydrofuran-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-5-fluoropyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl}-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

10 l'acide 2-{[(2S)-4-{6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl}-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

15 l'acide 2-{[(2S)-4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl}-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

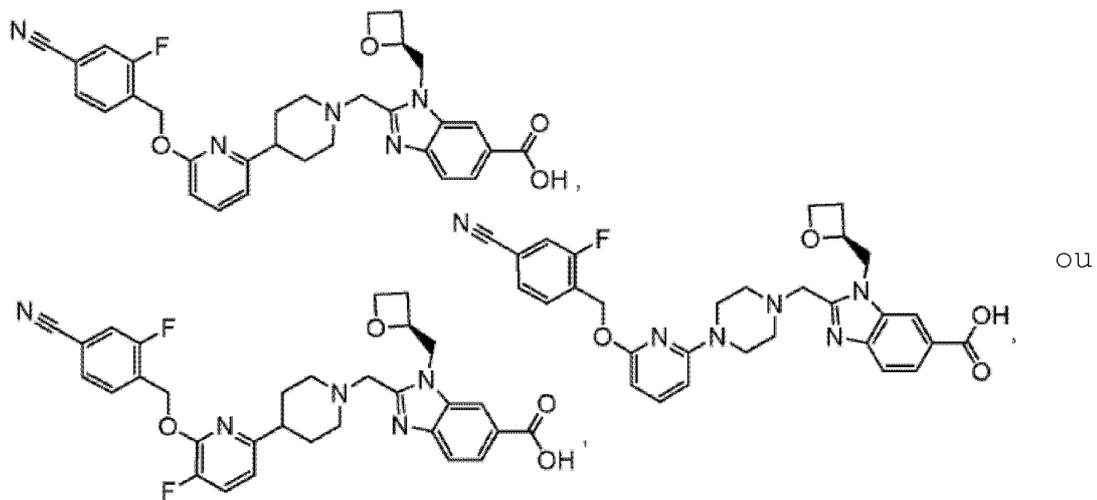
l'acide 2-{[(2S)-4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl}-3-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ;

20 l'acide 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl}-3-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ; ou

25 l'acide 2-{[(2S)-4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl}-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

10. Composé selon la revendication 1 qui est



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

11. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide
 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-
 5 benzimidazole-6-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

12. Composé selon la revendication 11, qui est un acide libre.

10 13. Composé selon la revendication 11, qui est un sel pharmaceutiquement acceptable.

14. Composé selon la revendication 13, qui est un sel tris.

15 15. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

20 16. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]-5-fluoropyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

25 17. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-[[4-(6-[[4-cyano-2-fluorophényl] (méthyl-d₂)]oxy)pyridin-2-yl]pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(2S)-oxétan-2-ylméthyl]-1H-

benzimidazole-6-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

18. Composé selon la revendication 1 qui est

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

10 1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

20 1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-méthyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

25 1'acide 2-[[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[[(2S)-4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[[(2S)-4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

35 1'acide 2-[(4-{6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-éthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

5 1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(1-éthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

10 1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

15 1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-4-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

20 1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

25 1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

30 1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(1-éthyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

1'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,2-oxazol-5-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

35 1'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,2-oxazol-3-yl)méthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-éthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(2S)-4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-1-[(1-éthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-éthyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-éthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

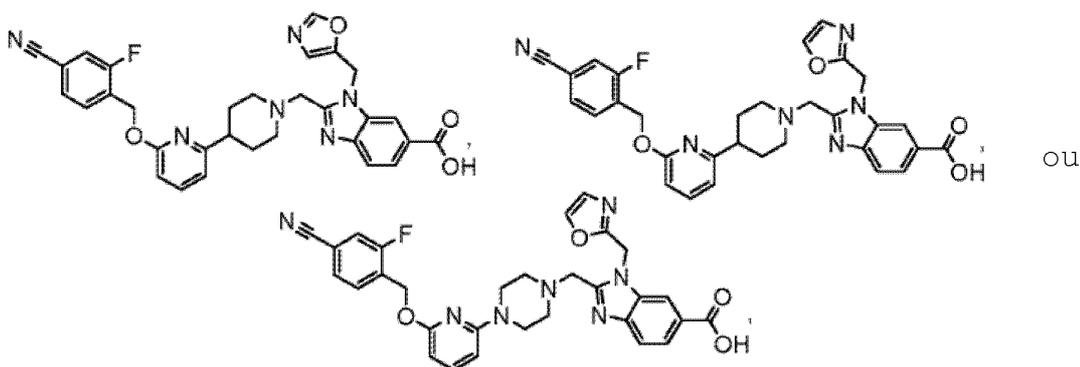
l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ; ou

l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-3-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

19. Composé selon la revendication 1 qui est



25

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

20. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-

pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-5-ylméthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

21. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide
5 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-
pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-1H-
benzimidazole-6-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

22. Composé selon la revendication 1 qui est l'acide
10 2-[(4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2-yl}-
pipérazin-1-yl)méthyl]-1-(1,3-oxazol-2-ylméthyl)-1H-
benzimidazole-6-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

23. Composé selon la revendication 1 qui est
15 l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-
yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-7-fluoro-1-(2-méthoxyéthyl)-1H-
benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-
pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-7-fluoro-1-(2-
20 méthoxyéthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-
yl}pipérazin-1-yl)méthyl]-1-(2-méthoxyéthyl)-1H-
benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[[(2S)-4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]pyridin-2-
25 yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]-1-(2-méthoxyéthyl)-1H-
benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[[(2S)-4-{6-[(4-cyano-2-fluorobenzyl)oxy]-
pyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]-1-(2-
méthoxyéthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

30 l'acide 2-[[(2S)-4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-
5-fluoropyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]-1-(2-
méthoxyéthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[[(2S)-4-{6-[(4-cyanobenzyl)oxy]-5-
fluoropyridin-2-yl}-2-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]-1-(2-
35 méthoxyéthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

l'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-(2-méthoxyéthyl)-1H-benzimidazole-6-carboxylique ; ou

l'acide 2-[(4-{6-[(4-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-pyridin-2-yl}pipéridin-1-yl)méthyl]-1-[(1-méthoxy-
5 cyclobutyl)méthyl]-1H-benzimidazole-6-carboxylique ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

24. Composition pharmaceutique comprenant le composé de
formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 23,
10 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un
excipient pharmaceutiquement acceptable.

25. Composé selon l'une quelconque des revendications 1
à 23 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour
une utilisation dans un procédé de traitement des maladies
15 cardiométaboliques et associées comprenant l'administration
à un mammifère ayant besoin d'un tel traitement d'une
quantité thérapeutiquement efficace, dans lequel la maladie
est sélectionnée parmi un T1D, un T2DM, les prédiabètes, un
T1D idiopathique, un LADA, un EOD, un YOAD, un MODY, un
20 diabète lié à la malnutrition, un diabète gestationnel, une
hyperglycémie, une insulino-résistance, une insulino-
résistance hépatique, une intolérance au glucose, une
neuropathie diabétique, une néphropathie diabétique, une
maladie rénale, une rétinopathie diabétique, un
25 dysfonctionnement des adipocytes, un dépôt adipeux viscéral,
une apnée du sommeil, une obésité, les troubles de
l'alimentation, un gain de poids par l'utilisation d'autres
agents, une envie excessive de sucre, une dyslipidémie, une
hyperinsulinémie, un NAFLD, un NASH, une fibrose, une
30 cirrhose, un carcinome hépatocellulaire, une athérosclérose,
une maladie coronarienne, une maladie vasculaire
périphérique, l'hypertension, un dysfonctionnement
endothélial, une compliance vasculaire altérée, une
insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde,
35 un accident vasculaire cérébral, un accident vasculaire
cérébral hémorragique, un accident vasculaire cérébral

ischémique, une lésion cérébrale traumatique, une hypertension pulmonaire, une resténose après angioplastie, une claudication intermittente, une lipémie post-prandiale, une acidose métabolique, une cétose, une arthrite, une
5 ostéoporose, la maladie de Parkinson, une hypertrophie ventriculaire gauche, une maladie artérielle périphérique, une dégénérescence maculaire, une cataracte, une glomérulosclérose, une insuffisance rénale chronique, un syndrome métabolique, le syndrome X, un syndrome
10 prémenstruel, une angine de poitrine, une thrombose, une athérosclérose, les attaques ischémiques transitoires, une resténose vasculaire, un métabolisme altéré du glucose, les états de glycémie veineuse à jeun altérée, une hyperuricémie, la goutte, un dysfonctionnement érectile, les troubles des
15 tissus cutanés et conjonctifs, un psoriasis, les ulcères du pied, une rectocolite hémorragique, une hyper-apo-B-lipoprotéïnémie, la maladie d'Alzheimer, une schizophrénie, une cognition altérée, une affection abdominale inflammatoire, le syndrome de l'intestin court, la maladie
20 de Crohn, une colite, le syndrome du côlon irritable, la prévention ou le traitement du syndrome des ovaires polykystiques et le traitement des addictions.

26. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans un procédé de traitement,
25 selon la revendication 25, dans lequel la maladie est un T2DM, un NASH, un NAFLD ou une obésité.

27. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour une utilisation dans un procédé de traitement, selon la revendication 25 ou 26, dans lequel le mammifère
30 est un humain.