

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREAM

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.



No. 09-125396-00007-0000

Fecha: 2013-02-07 16:12:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22 256

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia

Expediente No. 09125396

Asunto

Solicitud de patente para

**DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA ÚTILES COMO
ACTIVADOR/MODULADOR DE RECEPTOR ACTIVADO
POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA (PPAR)_γ**

Solicitante

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Fecha de solicitud 5 de noviembre de 2009

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **17306** notificado por fijación en lista de 2 de octubre de 2012. Mediante memorial del 21 de diciembre de 2012 se solicitó un plazo de treinta días para atender dicho oficio.
2. Mediante oficio No. **17306** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2.1. Título de la invención

El Señor Examinador sugiere modificar el título haciéndolo más concreto según las características estructurales del objeto de la invención.

Atendiendo la objeción hecha, nos permitimos presentar a consideración de su Despacho el siguiente título:

DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA ÚTILES COMO ACTIVADOR/MODULADOR DE RECEPTOR ACTIVADO POR PROLIFERADOR DE PEROXISOMA (PPAR) γ

2.2. Claridad en las reivindicaciones

El Señor examinador indica que (i) cuando se refiera al sustituyente "a" se coloque dicha letra dentro de paréntesis (ii) no es claro a que se refiere el "activador modulador (PPAR) γ " (iii) la reivindicación 1 no es concisa porque los radicales R¹ y R³ incluyen "grupo heterocíclico" sin definirlo y (iv) la reivindicación 9 no es concisa porque se refiere a una composición que no está debidamente caracterizada.

En relación a la objeción planteada por el Examinador, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio de forma tal que:

- (i) El sustituyente "a" se presente entre paréntesis de acuerdo a la sugerencia del examinador.
- (ii) Queremos llamar la atención en relación a que "el activador modulador (PPAR) γ " corresponde a uno de los 48 receptores nucleares humanos conocidos hasta ahora y donde el grupo C refiere "Receptor activado por proliferadores de peroxisomas" y donde específicamente uno de ellos es un "Receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ ". (Ver

http://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_nuclear) En consecuencia, para un técnico versado en la materia es suficientemente conocida dicha expresión, por lo que se considera superada dicha objeción.

- (iii) En la reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio se ha definido claramente el grupo heterocíclico por lo que se considera superada la objeción
- (iv) En relación a la reivindicación 9 nos permitimos insistir en dicha reivindicación y nos apartamos de la opinión del señor examinador. El "Instructivo para examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad" emitido por su Despacho señala que *"Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención."* En el presente caso, primero la característica técnica esencial es el compuesto relacionado en la reivindicación 1 y segundo, el hecho que una formulación farmacéutica incorpore dicho compuesto ya define la invención, la hace diferente del estado de la técnica y constituye una solución al problema técnico establecido. En consecuencia, no encontramos sustento en la objeción hecha por el examinador. Por otra parte, es inaudito que el examinador indique que no se encuentra soporte en la descripción, cuando esta refiere en más de 100 ocasiones el término "farmacéutico (a)", o palabras relacionadas, que indican el objetivo que persigue la invención son composiciones farmacéuticas que permitan cumplir con el objetivo trazado.
- En consecuencia, nos apartamos de lo señalado por el examinador y nos permitimos insistir en la reivindicación objetada.

2.3. Análisis de nivel inventivo

El Examinador refiere que los documentos D1 y D2 se consideran el estado del arte cercano a la invención definida en la reivindicación 1.

El Señor Examinador refiere que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1 es el radical R¹. Además, que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D2 son los sustituyentes de arilo C₆₋₁₀ del R³.

El efecto que logra incluir el radical R¹ en los compuestos del documento D1 o los sustituyentes de arilo C₆₋₁₀ del R³ es la obtención de compuestos alternativos con actividad en el receptor activado por proliferador de peroxisoma.

De acuerdo al Señor Examinador, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar los compuestos de los documentos D1 o D2 para obtener compuestos con actividad en el receptor activado por proliferador de peroxisoma alternativos?"; según el Examinador, el documento D1 ya divulgaba la actividad de los compuestos como activadores de la función de la mitocondria relacionado con PPAR y D2 ya revelaba que los compuestos son activadores del PPAR.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tiene la información suficiente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 para obtener compuestos alternativos con actividad en PPAR.

Al respecto queremos comentar lo siguiente:

2.3.1. Del incorrecto análisis del nivel inventivo.

Su Despacho se ha pronunciado en diversas oportunidades sobre la forma de llevar a cabo el análisis de nivel inventivo, de acuerdo a las directrices dadas por el Tribunal Andino. En efecto, el Tribunal ha dicho que "*Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución*" (Proceso 36-IP-2010) y su Despacho en el "Instructivo Examen de

Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad” sintetiza cómo se lleva a cabo el procedimiento:

Método “problema-solución”

Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”. Este consta de las siguientes etapas:

- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada*

El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.

- Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano*

*Comparar las características técnicas esenciales de la invención, con las del estado de la técnica cercano, mediante una matriz (...)
(...)- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial*

El examinador debe re plantear el problema técnico, que la solicitud había mencionado inicialmente, a la luz del informe de

búsqueda. El problema técnico objetivo se plantea en términos de: De manera que el problema técnico objetivo se formulará así: "¿cómo modificar ó adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?" La definición del problema técnico objetivo se basa en hechos objetivos concretos del estado de la técnica y en los resultados logrados por la invención. La expresión "problema técnico objetivo" deberá interpretarse en sentido amplio; no implica necesariamente que la solución constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares.

- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva. Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.

Dentro de los errores que ha cometido su Despacho en la aplicación del método están:

- El Estado de la Técnica cercano **debe ser un documento** que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. **En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.** El Señor Examinador ha citado **dos documentos** como los más cercanos; en consecuencia no ha utilizado el método de forma correcta pues debe escoger **un documento** de acuerdo a las reglas que dicta el método.
- Dado que se tomaron dos documentos simultáneamente para realizar el examen de nivel inventivo, no es posible que el Señor Examinador determine la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano pues se trata de dos diferencias disímiles procedentes de las anterioridades lo que conlleva incongruencias en el análisis.
- Como se observa, la pregunta desarrollada por el Examinador es una pregunta genérica incongruente e indeterminada, pues no se ha identificado el estado del arte más cercano (el documento que lo representa), lo que demuestra que no se siguió la metodología establecida.
- Dado que no se ha determinado el estado del arte más cercano, no es posible evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.
- Por otra parte, el Tribunal Andino, en la Interpretación prejudicial ya citada, es claro en determinar que en el método problema solución *"Se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente."* Nótese que en el presente caso, el problema a solucionar (*"¿cómo modificar los compuestos de los documentos D1 o D2 para obtener compuestos con actividad en el receptor activado por proliferador de peroxisoma alternativos?"*) incluyen la solución que refiere el examinador al final (*"el documento D1 ya divulgaba la actividad de los compuestos como activadores de la función de la mitocondria relacionado con PPAR y D2 ya*

revelaba que los compuestos son activadores del PPAR). En consecuencia, el examen es totalmente inválido.

- El Tribunal es claro en establecer que *"El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica"*¹ (proceso 36-IP-2010). Como ya se ha demostrado, el Señor Examinador no ha probado la falta de nivel inventivo toda vez que siguió una metodología ajena a lo que dicta la práctica; en consecuencia las conclusiones a las que llega se basan en apreciaciones personales que son totalmente contrarias a lo que debería hacer el Señor Examinador.

En consecuencia, consideramos que el análisis hecho por el señor Examinador carece de validez.

2.3.2. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Los documentos citados por el examinador relacionan lo siguiente:

D1 describe catorce compuestos en la tabla 1 y más de veinticuatro compuestos en los ejemplos.

En relación a los sustituyentes correspondientes a R² (R¹ de acuerdo a la terminología de D1), D1 enseña que es preferible un átomo de hidrógeno a un grupo alquilo. En todos los compuestos de la Tabla 1, los sustituyentes son siempre un átomo de hidrógeno y en todos los ejemplos de D1, el sustituyente correspondiente (llamado R²³ en los ejemplos) es siempre hidrógeno excepto en el ejemplo 11 donde es metilo. Ninguna prueba es hecha para el compuesto del ejemplo 11. Entonces, D1 claramente enseña que dicha posición debería ser preferiblemente no sustituida con un grupo alquilo.

En relación al sustituyente en la posición 2- del grupo bencimidazol, D1 describe solamente un ejemplo del enlace metilenoxy como se exige en la fórmula (I) de la nueva reivindicación 1. Esto se muestra en el ejemplo 10, donde el sustituyente del enlace metilenoxy es un grupo piridil, que es un grupo

heterocíclico. No existen ejemplos en D1 de un grupo arilo metilenoxi arilo, como se indica en la presente reivindicación 1. Entonces D1 solamente enseña la combinación de enlaces metilenoxi con un grupo heterocíclico y no enseña la combinación de un enlace metilenoxi con un grupo arilo. Más aún, el enlace metilenoxi no es el preferido porque ninguna prueba está dada para este compuesto de la reivindicación 10.

Ahora bien, en relación al sustituyente correspondiente a R^1-O- de acuerdo a la fórmula (I) en la presente reivindicación hay pocos ejemplos en D1 con un enlace de oxígeno. En la Tabla 1, solamente el compuesto doce tiene un enlace de oxígeno y no existen datos de prueba para este compuesto. La posición equivalente en los ejemplos de D1 es R^{21}/R^{22} , y solamente los ejemplos 15 y 16 muestran el enlace de oxígeno. Sin embargo, en el ejemplo 16, el sustituyente R^{21} es considerado en combinación con un grupo heterocíclico (piridilo) en la posición 2- del bencimidazol.

Apoyados en el anterior análisis, consideramos que una manipulación de rutina de los sustituyentes apoyados en las enseñanzas de D1, no permiten alcanzar el compuesto de acuerdo a las reivindicaciones aquí presentadas. Más aún consideramos que D1 suministra pocas iniciativas para exploraciones posteriores a lo descrito allí. Por consiguiente, consideramos que las presentes reivindicaciones además de ser nuevas poseen nivel inventivo de acuerdo a lo divulgado por D1.

Por otra parte, de acuerdo a la reivindicación 1 de D2, el grupo fenilo **requiere dos sustituyentes**, i.e. $-OR^2$ y $-(CH_2)_m-COOH-$, **en posiciones específicas**, i.e. en la posición m y en la posición p (con respecto al enlace $-(CH_2)_n-O-$) respectivamente. La estructura particular del grupo fenilo disustituido es esencial de acuerdo a D2. Por otra parte, de acuerdo a la presente invención, los sustituyentes en R^3 son opcionales y, en el evento que R^3 sea sustituido, no se requiere que el número de sustituyentes sea dos, y las posiciones de los sustituyentes no se limitan a posiciones específicas.

Más aún en la reivindicación 1 de D2 cada uno de los sustituyentes del grupo fenilo se seleccionan de $-(CH_2)_2-COOH$ (cuando $m=2$) y $-CH_2-COOH$ (cuando $m=1$) y desde un grupo aralalquil $-O-C_7-C_{16}$, y un grupo alquil aromático heterociclo de 5 10 miembros [O]. De otra parte, la definición de "grupo sustituyente (a)" de acuerdo a la reivindicación 1 de la presente solicitud no permite estos sustituyentes.

Finalmente, aunque la reivindicación 1 del documento D2 describe $-(CH_2)_2-COOH$ (cuando $m=2$) y $-CH_2-COOH$ (cuando $m=1$) en el grupo fenilo, el valor de m es preferiblemente 2 de acuerdo a la página 24 línea 12 de D2 (ver también formula (II) en la reivindicación 7 de D2, y los compuestos listados en las reivindicaciones 13 y 14 de D2). Entonces de acuerdo a D2, se prefiere el grupo ácido carbónico teniendo una cadena larga. De otra parte, en cuanto al grupo correspondiente al ácido carbónico, la definición del "grupo sustituyente" de acuerdo la reivindicación 1 de la presente invención sólo permite un grupo carboxilo $-COOH$, que es una cadena más corta que el ácido acético $-CH_2COOH$ y aún más que el ácido propiónico $-(CH_2)_2-COOH$.

De acuerdo a lo anterior, D2 no suministra ningún incentivo a la persona versada en la materia para modificar los compuestos descritos allí y obtener lo indicado en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Entonces el presente capítulo reivindicatorio es nuevo y con altura inventiva de acuerdo a lo revelado por D2.

Como conclusión, ninguno de los antecedentes citados, solos o en combinación, sugieren ni enseñan el compuesto reivindicado.

En consecuencia, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

3. Modificación de la solicitud en trámite

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio corregido. Además, de acuerdo al artículo 36 de la Decisión 486 el solicitante podrá en cualquier momento del trámite dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, me permito presentar una solicitud divisional que está basada en el documento originalmente presentado.

4. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 17306, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.

- Formulario de división para una (1) solicitud divisional que contiene 41 reivindicaciones
- Comprobante de pago por 31 reivindicaciones adicionales después de la décima por valor de \$930 000.
- Tasa oficial por concepto de presentación de solicitud.
- Copia del documento de poder para la solicitud divisional.

Señor Director,

Luiz Clemencia Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

86
COLO-15869-0841-017-8
RBL\RBL\ID-235419\WPC15869
No. M-2013-235419\RBL

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Tramite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,	Tokyo, 1038426
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 09.125.396****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos****Poder, si fuere el caso.****Documento que contiene las modificaciones o correcciones.****Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.**

6. Firma		
Nombre y apellidos	Firma	
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	<i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555	<i>TP#23555 CSJ</i>

RBLINCAWPC15869ID-235603

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite	
☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión	
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Registro de Diseño Industrial ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2. Datos del solicitante		
Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒		
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED		
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa		
Nombre representante legal		
Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐		
Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____		
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,	Tokyo, 1038426
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 09.125.396
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 13-008986 Fecha 2012/01/30
Comprobante de Pago No 13-0011715 Fecha 2012/02/06

6. Anexos

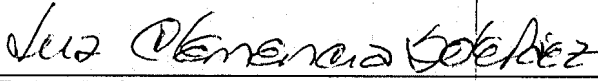
☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 31 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 930.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555 

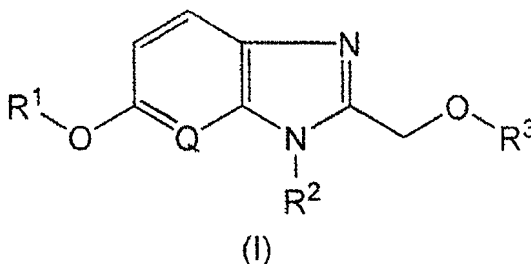
NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **09.125.396**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 17306 notificado por fijación en lista del 02 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2009 y la prioridad que allí se reivindica el 05 de abril de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **09.125.396**.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I):

[Fórmula 1]



En donde

R¹ representa un grupo C₆-C₁₀ arilo el cual puede ser substituido con 1 a 6 grupos independientemente seleccionados de un grupo sustituyente (a), un grupo heterocíclico seleccionado del grupo consistente en grupo piridilo, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahidro-2H-pirano, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo 2,3 dihidro - 1 benzofurano y un grupo 1, 3, benzodioxole, el cual puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Sustituyente (a),

R² representa un grupo C₁-C₆ alquilo,

R³ representa grupo C₆-C₁₀ arilo el cual puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo consistente del grupo carboxilo, alcoxycarbonilo C₂-C₇, y un átomo de halógeno,

Q representa a un grupo representado por la fórmula =CH, y

el Grupo sustituyente (a) representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₁-C₆ hidroxialquilo, un grupo alquilo halogenado C₁-C₆,

un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, grupo C₂-C₇ alquilcarbonilo, grupo C₂-C₇ alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo C₁-C₆ alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C₁-C₆, un grupo C₂-C₇ alquilcarboniloxi, un grupo C₂-C₇ alcoxycarboniloxi, un grupo amino, un grupo C₂-C₇ alquilcarbonilamino, un grupo C₂-C₇ alcoxycarbonilamino, un grupo C₁-C₆ alquilsulfonilamino, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(C₁-C₆ alquil)amino] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, **caracterizado porque** R¹ es un grupo fenilo que puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₁-C₆ alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C₁-C₆ y un grupo amino, o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.
3. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, **caracterizado porque** R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, o un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo.
4. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del

mismo tal como se describe en la reivindicación 1, **caracterizado porque** R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo o un grupo 4-metilfenilo.

5. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, **caracterizado porque** R² es un grupo metilo
6. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, **caracterizado porque** R³ es un grupo fenilo substituido con 1 a 3 átomos de fluoro y/o grupos carboxilo.
7. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque R³ es un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo.
8. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

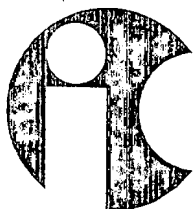
ácido 3-{{6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,

ácido 3-{{6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,

ácido 3-{{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,
 ácido 3-{{6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,
 ácido 3-{{6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,
 ácido 3-{{1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,
 ácido 3-{{6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico ó,
 ácido 3-{{6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico.

9. La composición farmacéutica que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.
10. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para disminuir la glucosa en la sangre.
11. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para la activación de PPAR γ .



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE HETERO AR ILO BICICLICO
FUSIONADOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED

DOMICILIO _____
TOKYO, JAPON

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite
☐	Conversión
☒	División
☐	Fusión
☒	Patente de Invención
☐	Patente de Modelo de Utilidad
☐	Registro de Diseño Industrial
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.	Datos del solicitante		
☐	Persona Natural		
☒	Persona Jurídica		
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED			
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa			
Nombre representante legal			
Tipo de empresa	Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐		
Documento de identificación:	☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____		
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad	
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,	Tokyo, 1038426	
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com		2 11 86 50	3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 09.125.396
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 13-008986

Comprobante de Pago No 13-0011715

Fecha 2012/01/30

Fecha 2012/02/06

6.

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 31 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 930.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma



Tarjeta Profesional 23.555 11423555 CAS

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **09.125.396**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 17306 notificado por fijación en lista del 02 de octubre de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2009 y la prioridad que allí se reivindica el 05 de abril de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **09.125.396**.

DERIVADOS DE HETEROARILO BICÍCLICO FUSIONADOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una medicina, en particular, a un derivado de heteroarilo bicíclico fusionado novedoso o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene un efecto hipoglucémico o trata y/o previene la generación de un trastorno del metabolismo de carbohidratos o lípidos o una enfermedad transmitida por el receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) γ .

La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y/o agente profiláctico para diabetes (especialmente diabetes tipo II), hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, caquexia, psoriasis, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, hipertensión, pancreatitis, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), diabetes melitus gestacional, enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, síndrome metabólico, o similar, que tiene el efecto de mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, un efecto de mejorar la resistencia a insulina, un efecto antiinflamatorio o el efecto para inhibir el crecimiento de células de cáncer, en donde el agente terapéutico y/o profiláctico comprende un derivado de heteroarilo bicíclico fusionado novedoso o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

Antecedentes de la Invención

En años recientes, el número de pacientes con síndrome metabólico tal como diabetes tipo II, hiperinsulinemia,

dislipidemia, adiposidad, hipertensión o enfermedad aterosclerótica ha ido incrementado a nivel mundial debido a razones tales como cambios en los estilos de vida. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo incrementado por mucho de enfermedad de arteria coronaria, infarto cerebral y hemorragia cerebral y se ven afectados en forma adicional por complicaciones crónicas tales como nefropatía, neuropatía y retinopatía. El incremento en el número de pacientes con complicaciones ha sido una causa importante de costos médicos cada vez mayores (Documento de No Patente 1).

Las investigaciones recientes han mostrado que los ligandos que actúan en PPAR γ son útiles para la prevención o mejoría de una patología denominada síndrome metabólico, tal como diabetes tipo II, hiperinsulinemia, dislipidemia, adiposidad, hipertensión, enfermedad aterosclerótica o resistencia a insulina (Documento de No Patente 2). Los ligandos que actúan en PPAR γ inhiben la producción de citocinas inflamatorias (Documentos de No Patente 3 y 4) e inducen apoptosis para inhibir el crecimiento de células de cáncer (Documento de No Patente 5). Por consiguiente los ligandos también son útiles para la prevención o mejoría de enfermedad inflamatoria o cáncer. Los ejemplos específicos de ligandos que activan PPAR γ incluyen pioglitazona (Documento de No Patente 6) y rosiglitazona (Documento de No Patente 7) clasificados en fármacos de tiazolidinediona ya utilizados en forma médica en el tratamiento de diabetes tipo II. Estos fármacos de tiazolidinediona tienen efectos secundarios tales como retención de fluidos, incremento de peso corporal y riesgos incrementados de enfermedad cardíaca. Por consiguiente, es deseable desarrollar farmacéuticos más

seguros (Documento de Patente 1). Muchos investigadores han estado investigando y desarrollando farmacéuticos con el objeto de evitar o mejorar la resistencia a insulina, enfermedades originadas por inflamación o similar, o síndrome metabólico a través de investigaciones de ligandos que activan o inhiben PPAR α , PPAR γ o PPAR δ (Documento de No Patente 8).

Documento de No Patente 1: Reportes Anuales en Química de Medicina (Annual Reports in Medicinal Chemistry), 39, 41-56 (2004)

Documento de No Patente 2: Revisiones Anuales de Medicina (Annual Reviews of Medicine), 53, 409-435 (2002).

Documento de No Patente 3: Nature, 391, 79-82 (1998).

Documento de No Patente 4: Nature, 391, 82-86 (1998).

Documento de No Patente 5: Comunicaciones de Investigación Bioquímica y Biofísica (Biochemical and Biophysical Research Communication), 270, 400-405 (2000).

Documento de No Patente 6: Chem. Pharm. Bull., 39, 1440-1445 (1991).

Documento de No Patente 7: Cartas de Química Bioorgánica y Medicinal (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter), 4, 1181-1184 (1994).

Documento de Patente 1: Publicación de Patente WO 2004/014308.

Documento de No Patente 8: Reporte Anual de Química Medicinal (Annual Report in Medicinal), 38, 71-80 (2003).

Breve Descripción de la Invención

Problemas que serán Resueltos a través de la Invención

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo extensos estudios para desarrollar agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos para trastornos del metabolismo de carbohidratos o lípidos o enfermedades transmitidas por

receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) γ . Por lo tanto, los inventores de la presente invención han descubierto que los derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados que tienen una estructura química específica tienen un excelente efecto hipoglucémico o tienen el efecto de mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, el efecto de mejorar la resistencia a insulina o el efecto de mejorar el denominado, síndrome metabólico, tal como arteriosclerosis, hipertensión, trastorno cardiovascular o complicaciones derivadas de los mismos o una patología originada por diversas inflamaciones. Los inventores han descubierto en forma adicional que los compuestos son ligandos que actúan en PPAR γ y por consiguiente tienen el efecto de inhibir el crecimiento de células de cáncer. Estos descubrimientos han conducido a poder completar la presente invención.

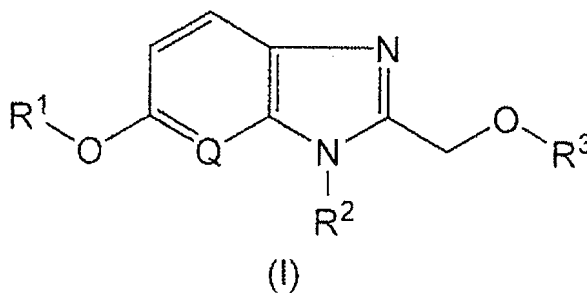
En forma específica, la presente invención proporciona derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados novedosos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para síndrome metabólico, específicamente, enfermedades tales como diabetes (especialmente diabetes tipo II), hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada (IGT), resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada (IFG), hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), complicaciones diabéticas (tal como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arteriosclerosis, diabetes melitus gestacional (GDM) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor o enteritis inflamatoria), acné, quemaduras de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria,

arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad de corazón isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune (tal como lupus eritematosos sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de Addison idiopática, esterilidad en hombres, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, miastenia gravis, poliomiositis, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Behcet o síndrome de CREST), pancreatitis, caquexia, cáncer (tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de hígado), leucemia, sarcoma (tal como liposarcoma), osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, ojos secos o similares.

Medios para Resolver el Problema

La presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto que tiene la fórmula general (I):



[en donde

R¹ representa un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₆-C₁₀ arilo el cual puede ser substituido con 1 a 6 grupos independientemente seleccionados de un Grupo Substituyente a, un grupo heterocíclico el cual puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a, o un grupo C₃-C₆ cicloalquilo,

R² representa un grupo C₁-C₆ alquilo,

R³ representa grupo C₆-C₁₀ arilo el cual puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a o un grupo heterocíclico que puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a,

Q representa a un grupo representado por la fórmula =CH- o un átomo de nitrógeno, y

El Grupo Substituyente a representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₁-C₆ hidroxialquilo, un grupo alquilo halogenado C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, grupo C₂-C₇ alquilcarbonilo, grupo C₂-C₇ alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo C₁-C₆ alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C₁-C₆, un grupo C₂-C₇ alquilcarboniloxi, un grupo C₂-C₇ alcoxycarboniloxi, un grupo amino, un grupo C₂-C₇ alquilcarbonilamino, un grupo C₂-C₇ alcoxycarbonilamino, un grupo C₁-C₆ alquilsulfonilamino, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(C₁-C₆ alquil)amino] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Las modalidades preferidas de la presente invención incluyen:

(2) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque R¹ es un grupo 1-etilpropilo, un grupo fenilo que puede

ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₁-C₆ alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C₁-C₆ y un grupo amino, o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo;

5 (3) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque R¹ es un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-10 4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo;

15 (4) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-20 metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo;

(5) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (4), caracterizado porque R² es un grupo metilo y Q es un grupo representado por la fórmula =CH-;

25 (6) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (5), caracterizado porque R³ es un grupo fenilo substituido con 1 a 3 átomos de fluoro y/o grupos carboxilo;

(7) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del 30 mismo tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (5), caracterizado porque R³ es un grupo 3-carboxilfenilo

o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo;

(8) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque R^1 es un grupo 1-etilpropilo, un grupo fenilo el cual
5 puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6 alquilo, un grupo C_1-C_6 alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6 y un grupo amino, o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un grupo fenilo substituido con 1 a
10 3 átomos de fluoro y/o grupos carboxilo, y Q es un grupo representado por la fórmula $=CH-$ o un átomo de nitrógeno;

(9) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque R^1 es un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-fluorofenilo, un
15 grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, un grupo
20 4-amino-3,5-dimetilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo, y Q es un grupo representado por la fórmula $=CH-$ o un átomo de nitrógeno;

(10) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado
25 porque R^1 es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, R^2 es un
30 grupo metilo, R^3 es un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo, y Q es un grupo representado por la

fórmula =CH-;

(11) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

- 5 ácido 3-{{6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- 10 ácido 3-{{6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- 15 ácido 3-{{6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- 20 ácido 3-{{6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- 25 ácido 3-{{1-metil-6-{{3-(trifluorometoxi)fenoxi}-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- ácido 3-{{6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
- 30 ácido 3-{{6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico o

ácido 3-{[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-d]piridin-2-il]metoxi}benzoico;

(12) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es.

ácido 3-{[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico o

ácido 3-{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico;

(13) El compuesto tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

ácido 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico,

ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi]benzoico,

5 ácido 3-[[6-(4-cloro-3-fluorófenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico,

ácido 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico,

10 ácido 3-[[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico,

ácido 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico,

ácido 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico o

15 ácido 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico;

(14) La composición farmacéutica que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(15) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para disminuir la glucosa en la sangre, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(16) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para el tratamiento y/o prevención de diabetes, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un

ingrediente activo;

(17) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(18) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para la activación de PPAR γ , caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(19) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir la inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(20) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad originada por síndrome metabólico, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(21) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para el tratamiento y/o prevención de hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa

dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes melitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico, 5 caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(22) La composición farmacéutica tal como se describe en 10 el inciso (14) para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos 15 del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(23) La composición farmacéutica tal como se describe en el inciso (14) para el tratamiento y/o prevención de acne, quemadura de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, 20 asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria 25 periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma u ojos resecaos, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

30 (24) Un activador/modulador PPAR γ que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos

del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

(25) El uso del compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal
5 farmacológicamente aceptable del mismo para producir una composición farmacéutica;

(26) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para disminuir la glucosa en la sangre;

10 (27) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes;

(28) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una
15 composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II;

(29) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para activar PPAR γ ;

20 (30) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer;

25 (31) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad originada por síndrome metabólico;

(32) El uso tal como se describe en el inciso (25),
30 caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de

hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis,
5 diabetes melitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico;

(33) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional,
10 enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia;

(34) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de acne,
15 quemaduras de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca
20 isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma u ojos resecaos;

(35) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es un
25 activador/modulador PPAR γ ;

(36) Un método para disminuir la glucosa en la sangre, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal
30 farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente;

(37) Un método para activar PPAR γ , caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente;

(38) Un método para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente;

(39) Un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (13) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente;

(40) El método tal como se describe en el inciso (39), caracterizado porque la enfermedad es diabetes;

(41) El método tal como se describe en el inciso (39), caracterizado porque la enfermedad es diabetes tipo II;

(42) El método tal como se describe en el inciso (39), caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad originada por síndrome metabólico;

(43) El método tal como se describe en el inciso (39), caracterizado porque la enfermedad es hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones

diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes melitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico;

(44) El método tal como se describe en el inciso (39), caracterizado porque la enfermedad es enfermedad
5 inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia;

(45) El método tal como se describe en el inciso (39), caracterizado porque la enfermedad es acné, quemadura de sol,
10 psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular,
15 perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma u ojos secos; y

(46) El método tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (36) al (45), caracterizado porque el animal de sangre caliente es un humano.

20 El "grupo C₁-C₆ alquilo" en la presente invención, es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo,
25 un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo y un grupo 3,3-dimetilbutilo. El grupo es preferentemente un
30 grupo 1-etilpropilo para R¹ y es preferentemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono

(grupo C_1-C_4 alquilo), más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo (grupo C_1-C_2 alquilo), y más preferentemente un grupo metilo para otros sustituyentes.

El "grupo C_3-C_6 cicloalquilo" en la presente invención, es
5 un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, y es preferentemente un grupo ciclopentilo.

El "átomo de halógeno" en la presente invención, es un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un
10 átomo de yodo. El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de fluoro o un átomo de cloro.

El "grupo C_1-C_6 hidroxialquilo" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo hidroxilo está enlazado al "grupo C_1-C_6 alquilo" mencionado anteriormente. El grupo es por
15 ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo o un grupo hidroxipropilo, y es preferentemente un grupo en el cual un grupo hidroxilo está unido a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono (grupo C_1-C_4 alquilo substituido con un grupo hidroxilo), más preferentemente
20 un grupo hidroximetilo o un grupo 2-hidroxietilo, y aún más preferentemente un grupo hidroximetilo.

El "grupo alquilo halogenado C_1-C_6 " en la presente invención, es un grupo en el cual los mismos o diferentes 1 a 5
25 "átomos de halógeno" mencionados anteriormente están enlazados al "grupo C_1-C_6 alquilo" mencionado anteriormente. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo
30 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo y un grupo 2-fluoroetilo. El grupo es preferentemente un grupo en el cual los mismos o

diferentes 1 a 5 "átomos de halógeno" mencionados anteriormente están enlazados al "grupo C₁-C₄ alquilo" mencionado anteriormente (grupo alquilo halogenado C₁-C₄), más preferentemente un grupo en el cual los mismos o
5 diferentes 1 a 5 "átomos de halógeno" mencionados anteriormente están unidos al "grupo C₁-C₂ alquilo" mencionado anteriormente (grupo alquilo halogenado C₁-C₂), y aún más preferentemente un grupo trifluorometilo.

El "grupo C₂-C₇ alquilcarbonilo" en la presente invención,
10 es un grupo en el cual el "grupo C₁-C₆ alquilo" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pentanoilo, un grupo pivaloilo, un grupo valerilo y un grupo isovalerilo. El
15 grupo es preferentemente un grupo en el cual el "grupo C₁-C₄ alquilo" antes mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo C₂-C₅ alquilcarbonilo), más preferentemente un grupo acetilo o un grupo propionilo (grupo C₂-C₃ alquilcarbonilo), y aún más preferentemente un grupo acetilo.

20 El "grupo C₁-C₆ alcoxi" en la presente invención, es un grupo en el cual el "grupo C₁-C₆ alquilo" antes mencionado se une a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo
25 propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentoxi y un grupo 2-metilbutoxi. El grupo es preferentemente un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono (grupo C₁-C₄ alcoxi), y más preferentemente un grupo metoxi o
30 un grupo isopropoxi.

El "grupo C₂-C₇ alcoxicarbonilo" en la presente invención,

es un grupo en el cual el "grupo C_1-C_6 alcoxi" antes mencionado se une a un grupo carbonilo. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo 5 butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo s-butoxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo y un grupo pentoxycarbonilo. El grupo es preferentemente un grupo en el cual el "grupo C_1-C_4 -alcoxi" antes mencionado se une a un grupo carbonilo (grupo C_2-C_5 alcoxycarbonilo), más 10 preferentemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo etoxycarbonilo (grupo C_2-C_3 alcoxycarbonilo), y aún más preferentemente un grupo metoxycarbonilo.

El "grupo alcoxi halogenado C_1-C_6 " en la presente invención, es un grupo en el cual los mismos o diferentes 1 a 5 15 "átomos de halógeno" antes mencionados están unidos al "grupo C_1-C_6 alcoxi" antes mencionado. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo 2-bromoetoxi, un grupo 2-cloroetoxi y un grupo 2-fluoroetoxi. El 20 grupo es preferentemente un grupo en el cual los mismos o diferentes 1 a 5 "átomos de halógeno" antes mencionados están unidos al "grupo C_1-C_4 alcoxi" antes mencionado (grupo alcoxi halogenado C_1-C_4), más preferentemente un grupo en el cual 25 los mismos o diferentes 1 a 5 "átomos de halógeno" antes mencionados están unidos al "grupo C_1-C_2 alcoxi" antes mencionado (grupo alcoxi halogenado C_1-C_2), y aún más preferentemente un grupo trifluorometoxi.

El "grupo C_2-C_7 alquilcarboniloxi" en la presente 30 invención, es un grupo en el cual el "grupo C_2-C_7 alquilcarbonilo" antes mencionado está unido a un átomo de

oxígeno. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo acetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi. El grupo es preferentemente un grupo en el cual el "grupo C₂-C₅ alquilcarbonilo" antes mencionado está enlazado a un átomo de oxígeno (grupo C₂-C₅ alquilcarboniloxi), más preferentemente un grupo acetoxi o un grupo propioniloxi (grupo C₂-C₃ alquilcarboniloxi), y aún más preferentemente un grupo acetoxi.

El "grupo C₂-C₇ alcoxicarboniloxi" en la presente invención, es un grupo en el cual el "grupo C₂-C₇ alcoxicarbonilo" antes mencionado está enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxicarboniloxi, un grupo etoxicarboniloxi, un grupo propoxicarboniloxi, un grupo isopropoxicarboniloxi, un grupo butoxicarboniloxi y un grupo isobutoxicarboniloxi. El grupo es preferentemente un grupo en el cual el "grupo C₂-C₅ alcoxicarbonilo" antes mencionado está enlazado a un átomo de oxígeno (grupo C₂-C₅ alcoxicarboniloxi), más preferentemente un grupo metoxicarboniloxi o un grupo etoxicarboniloxi (grupo C₂-C₃ alcoxicarboniloxi), y aún más preferentemente un grupo metoxicarboniloxi.

El "grupo C₂-C₇ alquilcarbonilamino" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo carbonilo con el "grupo C₁-C₆ alquilo" antes mencionado enlazado al mismo está enlazado a un grupo amino. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo acetamido, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino y un grupo butilcarbonilamino. El grupo es preferentemente un grupo en el cual el grupo carbonilo con el "grupo C₁-C₄ alquilo" antes mencionado enlazado al mismo, está enlazado a un grupo amino (grupo C₂-C₅ alquilcarbonilamino), y más preferentemente un

grupo acetamido o un grupo etilcarbonilamino (grupo C₂-C₃ alquilcarbonilamino).

El "grupo C₂-C₇ alcoxycarbonilamino" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo carbonilo con el
5 "grupo C₁-C₆ alcoxi" antes mencionado enlazado al mismo está enlazado a un grupo amino. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo propoxycarbonilamino, un grupo isopropoxycarbonilamino, un grupo butoxycarbonilamino, un
10 grupo isobutoxycarbonilamino y un grupo s-butoxycarbonilamino. El grupo es preferentemente un grupo en el cual un grupo carbonilo con el "grupo C₁-C₄ alcoxi" antes mencionado enlazado al mismo, está enlazado a un grupo amino (grupo C₂-C₅ alcoxycarbonilamino), más preferentemente un grupo
15 metoxycarbonilamino o un grupo etoxycarbonilamino (grupo C₂-C₃ alcoxycarbonilamino), y aún más preferentemente un grupo metoxycarbonilamino.

El "grupo C₁-C₆ alquilsulfonilamino" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo sulfonilo con el
20 "grupo C₁-C₆ alquilo" antes mencionado enlazado al mismo está enlazado a un grupo amino. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino y un grupo butilsulfonilamino. El grupo es preferentemente un
25 grupo en el cual el grupo sulfonilo con el "grupo C₁-C₄ alquilo" antes mencionado enlazado al mismo, está enlazado a un grupo amino (grupo C₁-C₄ alquilsulfonilamino), más preferentemente un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino (grupo mono-C₁-C₂ alquilsulfonilamino), y aún más preferentemente un
30 grupo metilsulfonilamino.

El "grupo di-(C₁-C₆ alquil)amino" en la presente invención,

es un grupo en el cual los mismos o diferentes dos "grupos C₁-C₆ alquilo" antes mencionados están enlazados a un grupo amino. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo diisopentilamino, un grupo dineopentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-butyl-N-metilamino, un grupo N-isobutyl-N-metilamino, un grupo N-metil-N-pentilamino, un grupo N-isopentil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino, un grupo N-etil-N-isopropilamino, un grupo N-butyl-N-etilamino y un grupo N-etil-N-isopentilamino. El grupo es preferentemente un grupo en el cual los mismos o diferentes dos "grupo C₁-C₄ alquilo" antes mencionado están unidos a un grupo amino (grupo di-(C₁-C₄ alquil)amino), más preferentemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino un grupo N-etil-N-metilamino (grupo di-(C₁-C₂ alquil)amino), y aún más preferentemente un grupo dimetilamino.

El "grupo C₆-C₁₀ alquilo" en la presente invención, es un grupo de hidrocarburo aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono. El grupo es preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo, y más preferentemente un grupo fenilo.

El "grupo heterocíclico" en la presente invención, es un grupo heterocíclico de cuatro a siete miembros que contiene de 1 a 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno y/o átomos de nitrógeno y puede contener además 1 ó 2 átomos de nitrógeno y en el cual dos átomos de oxígeno pueden estar enlazados al átomo de azufre. Los ejemplos de dicho grupo incluyen "un grupo heterocíclico aromático" tal como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo

pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo
5 piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo; y "grupo heterocíclico parcial o completamente saturado reducido" tal como un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo
10 pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo dioxolanilo y un grupo dioxanilo. El grupo heterocíclico antes mencionado puede ser fusionado con otro grupo cíclico tal como un anillo de
15 benceno ("grupo heteroarilo bicíclico fusionado"). Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo 1,3-dihidroisobenzofuranilo, un grupo quinolilo, un grupo 1,3-benzodioxolanilo, un grupo 1,4-
20 benzodioxanilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo y un grupo indolinilo. El grupo es preferentemente un grupo heterocíclico de seis miembros o un grupo heteroarilo bicíclico fusionado que contiene 1 a 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno y/o átomos de nitrógeno, más preferentemente un
25 grupo piridilo, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahydro-2H-pirano, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofurano o un grupo 1,3-benzodioxole, aún más preferentemente un grupo 3-piridilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-4-ilo, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo o un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo,
30 y particularmente, preferentemente un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

El "grupo C₆-C₁₀ arilo el cual puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a" en la presente invención, es el "grupo C₆-C₁₀ arilo" antes mencionado que puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a. Dicho grupo para R¹ es preferentemente un grupo fenilo el cual puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₁-C₆ alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C₁-C₆ y un grupo amino, más preferentemente un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo o un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo, y aún más preferentemente un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo o un grupo 4-metilfenilo. Dicho grupo para R³ es preferentemente un grupo fenilo substituido con 1 a 3 átomos de fluoro y/o grupos carboxilo, y más preferentemente un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo.

El "grupo heterocíclico el cual puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a" en la presente invención, es el "grupo heterocíclico" antes mencionado el cual puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a. Dicho grupo es preferentemente un grupo piridilo substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo C₁-C₆

alcoxi, un grupo piridilo, un grupo tetrahydro-2H-piran-4-ilo, un grupo tetrahydrofuran-3-ilo, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo o un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo, y más preferentemente un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

5 En la presente invención, R^1 es preferentemente un grupo 1-etilpropilo, un grupo fenilo el cual puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6 alquilo, un grupo C_1-C_6 alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6 y un grupo amino, o un grupo
10 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo. R^1 es más preferentemente un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-
15 dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo. R^1 es aún más preferentemente un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-
20 difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

En la presente invención, R^2 es preferentemente un grupo metilo.

25 En la presente invención, R^3 es preferentemente un grupo fenilo substituido con 1 a 3 átomos de fluoro y/o grupos carboxilo. R^3 es más preferentemente un grupo 3-carboxifenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo.

En la presente invención, Q es preferentemente un grupo
30 representado por la fórmula $=CH-$.

El derivado de heteroarilo bicíclico fusionado o sal

farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención incluye todos los isómeros (tal como isómero de ceto-enol, un diastereómero, un isómero óptico, un rotámero, etc.).

5 El derivado de heteroarilo bicíclico fusionado o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I), de acuerdo con la presente invención tiene varios isómeros debido a que el átomo(s) de carbono asimétrico existe en la molécula. Estos isómeros y mezclas de estos isómeros de
10 la presente invención están todos representados por una fórmula simple, específicamente, la fórmula general (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

15 Los estereoisómeros antes mencionados pueden ser obtenidos sintetizando los compuestos de la presente invención utilizando un compuesto de material sin procesar ópticamente activo o utilizando una síntesis asimétrica o una técnica de síntesis asimétrica o mediante aislamiento del compuesto
20 sintetizado de la presente invención a través de una resolución óptica común o método de separación, si así se desea.

La "sal farmacológicamente aceptable del mismo" representa una sal que puede ser obtenida haciendo reaccionar el derivado de heteroarilo bicíclico fusionado que tiene la
25 fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención que tiene un grupo básico tal como un grupo amino con un ácido o hacer reaccionar el derivado que tiene un grupo ácido tal como un grupo carboxilo con una base.

Los ejemplos preferidos de la sal basada en el grupo
30 básico, incluyen hidrohaluros tal como hidrofluoruros, hidroccloruros, hidrobromuros e hidroyoduros; sales de ácido

inorgánico tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sulfatos de alquilo tal como metanosulfonatos y etanosulfonatos; sulfonatos de haloalquilo tal como trifluorometanosulfonatos; sulfonatos de arilo tal como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y sales de ácido orgánico tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos,

Por otra parte, los ejemplos preferidos de la sal basada en un grupo ácido incluyen sales de metal alcali tal como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metal de tierra alcali tales como sales de calcio y sales de magnesio; y sales de metal tal como sales de aluminio y sales de hierro.

El derivado de heteroarilo bicíclico fusionado o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, pueden absorber humedad o absorber agua para formar un hidrato cuando se deja asentar en el aire o en un paso de purificación o preparación, y dicho hidrato también está incluido en la sal de la presente invención.

El derivado de heteroarilo bicíclico fusionado o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, puede absorber otro solvente(s) específico para formar un solvato, y dicho solvato también está incluido en la sal de la presente invención.

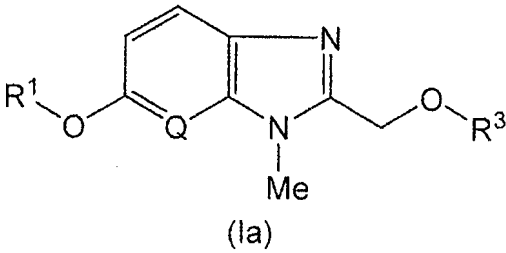
Los ejemplos específicos del compuesto que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, incluyen compuestos mostrados en la siguiente Tabla 1; sin embargo, la presente invención no está limitada a estos grupos.

Las abreviaturas en la siguiente Tabla 1 son como se indican. En forma específica,

- Me representa un grupo metilo,
- Et representa un grupo etilo,
- 1-Et-Pr representa un grupo 1-etilpropilo,
- Cicpent representa un grupo ciclopentilo,
- 5 Ph representa un grupo fenilo,
- 3-CO₂H-Ph representa un grupo 3-carboxifenilo,
- 4-Mor representa un grupo 4-morfolinilo,
- 5-CO₂H-3-Py representa un grupo 5-carboxi-3-piridilo,
- Het (A) representa un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilo,
- 10 Het (B) representa un grupo tetrahidrofuran-3-ilo,
- Het (C) representa un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, y
- Het (D) representa un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo.

(Tabla 1)

15 [Fórmula 2]



20	Compound No.	R ¹	Q	R ³
	1-1	Et	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
	1-2	Et	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
	1-3	Et	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-4	Et	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
	1-5	Et	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
	1-6	Et	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
25	1-7	Et	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
	1-8	Et	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-9	Et	N	2-CO ₂ H-Ph
	1-10	Et	N	2-CO ₂ Et-Ph
	1-11	Et	N	3-CO ₂ H-Ph
	1-12	Et	N	3-CO ₂ Me-Ph
	1-13	Et	N	4-CO ₂ H-Ph
30	1-14	Et	N	4-CO ₂ Et-Ph
	1-15	Et	N	5-CO ₂ H-3-Py
	1-16	Et	N	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-17	Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph

5	1-18	Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
	1-19	Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-20	Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
	1-21	Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
	1-22	Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
10	1-23	Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
	1-24	Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-25	Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
	1-26	Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
	1-27	Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
15	1-28	Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
	1-29	Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
	1-30	Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
	1-31	Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
	1-32	Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
20	1-33	3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
	1-34	3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
	1-35	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-36	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
	1-37	3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
25	1-38	3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
	1-39	3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
	1-40	3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-41	3-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
	1-42	3-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
30	1-43	3-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
	1-44	3-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
	1-45	3-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
	1-46	3-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
	1-47	3-F-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
	1-48	3-F-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-49	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
	1-50	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
	1-51	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-52	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
	1-53	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
	1-54	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
	1-55	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
	1-56	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-57	3-Cl-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
	1-58	3-Cl-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
	1-59	3-Cl-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
	1-60	3-Cl-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
	1-61	3-Cl-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
	1-62	3-Cl-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
	1-63	3-Cl-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py

5

10

15

20

25

30

1-90	2,4-Cl ₂ -Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-91	2,4-Cl ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-92	2,4-Cl ₂ -Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-93	2,4-Cl ₂ -Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-94	2,4-Cl ₂ -Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-95	2,4-Cl ₂ -Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-96	2,4-Cl ₂ -Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-97	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-98	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-99	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-100	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-101	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-102	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-103	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-104	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-105	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-106	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-107	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-108	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph

5				
10				
15	1-126	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
	1-127	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
	1-128	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-129	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
	1-130	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
	1-131	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-132	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
20	1-133	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
	1-134	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
	1-135	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
	1-136	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-137	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
	1-138	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
	1-139	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
25	1-140	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
	1-141	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
	1-142	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
	1-143	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
	1-144	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-145	3-Py	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
	1-146	3-Py	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
	1-147	3-Py	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
30	1-148	3-Py	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
	1-149	3-Py	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
	1-150	3-Py	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
	1-151	3-Py	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
	1-152	3-Py	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
	1-153	3-Py	N	2-CO ₂ H-Ph

5

10

15

20

25

30

1-162	Cycpent	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-163	Cychex	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-164	2-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-165	4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-166	2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-167	3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-168	4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-169	2-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-170	3-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-171	4-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-172	2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-173	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-174	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-175	3-CF ₃ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-176	3-OCF ₃ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-177	3-NMe ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-178	2,4-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-179	2,5-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-180	3,4-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-181	3,5-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-182	2-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-183	4-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-184	2-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-185	5-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-186	3-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-187	4-F-3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-188	3-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-189	2-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-190	4-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-191	2-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-192	5-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-193	3-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-194	4-F-3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-195	3-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-196	2,4-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-197	2,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph

	1-198	3,4-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-199	3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
5	1-200	2-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-201	4-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-202	2-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-203	5-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-204	3-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-205	4-OMe-3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-206	3-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
10	1-207	3-Cl-5-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-208	Het (A)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-209	Het (B)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-210	Het (C)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-211	Het (D)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
	1-212	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-213	4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
15	1-214	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-215	4-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-216	3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-217	4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-218	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-219	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-220	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
20	1-221	4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
	1-222	4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-223	3,4-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
	1-224	3,4-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-225	3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
	1-226	3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
	1-227	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
25	1-228	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph

En la Tabla 1, los compuestos preferidos son los compuestos Nos. 1 a 19, 1 a 27, 1 a 35, 1 a 43, 1 a 50, 1 a 59, 1 a 99, 1 a 107, 1 a 115, 1 a 123, 1 a 131, 1 a 139, 1 a 161, 1 a 164, 1 a 168, 1 a 170, 1 a 173, 1 a 175, 1 a 176, 1 a 179, 1 a 188, 1 a 198, 1 a 204, 1 a 210, 1 a 217, 1 a 220, 1 a 221, 1 a 222, 1 a 223, 1 a 224 y 1 a 227.

Los compuestos más preferidos son

- ácido 3-{{6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 35),
- 5 ácido 3-{{6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 51),
- ácido 3-{{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 99),
- ácido 3-{{6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 115),
- 10 ácido 3-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 131),
- ácido 3-{{6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 161),
- ácido 3-{{6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 164),
- 15 ácido 3-{{1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 168),
- ácido 3-{{6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 170),
- 20 ácido 3-{{6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 173),
- ácido 3-{{1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 176),
- ácido 3-{{6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 179),
- 25 ácido 3-{{6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 198),
- ácido 3-{{6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 204),
- 30 ácido 3-{{6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 210),

ácido 3-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 221),

ácido 3-fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 222) y

5 ácido 3-{[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 223).

Los compuestos aún más preferidos son

ácido 3-{[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 35),

10 ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 51),

ácido 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 99),

15 ácido 3-{[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 115),

ácido 3-{[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 164),

ácido 3-{[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 168),

20 ácido 3-{[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 179) y

ácido 3-{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1 a 210).

Ventajas de la Invención

25 Los derivados de heteroarilo bicíclico fusionados o sales farmacológicamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que tienen un excelente efecto hipoglucémico, el efecto de mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, el

30 efecto de mejorar la resistencia a insulina o el efecto de mejorar el denominado, síndrome metabólico tal como

arteriosclerosis, hipertensión, enfermedad cardiovascular o complicaciones derivadas de los mismos o una patología originada por diversas inflamaciones. También se ha descubierto que los compuestos son ligandos que actúan en

5 PPAR γ y por consiguiente tienen el efecto de inhibir el crecimiento de las células cancerígenas. Los compuestos son útiles en un agente terapéutico o agente profiláctico para síndrome metabólico, específicamente, una enfermedad tal como diabetes, hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad,

10 tolerancia a glucosa dañada (IGT), resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada (IFG), hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arteriosclerosis, diabetes melitus gestacional (GDM) o síndrome

15 de ovario poliquístico (PCOS), enfermedades inflamatorias (tales como osteoartritis, dolor o enteritis inflamatoria), acné, quemaduras de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis,

20 aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune (tal como lupus eritematoso sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis

25 sistémica, enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad idiopática de Addison, esterilidad masculina, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, miastenia gravis, poliomiositis,

30 esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Behcet o síndrome

de CREST), pancreatitis, caquexia, cáncer (tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de hígado), leucemia, sarcoma (tal como liposarcoma), osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, ojos resecaos. Los compuestos también se pueden utilizar como un fármaco para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades antes mencionadas.

10 **Breve Descripción de las Figuras**

La figura 1 es un diagrama esquemático de un plásmido de expresión PPAR γ el cual es referido como el Ejemplo de Prueba 1;

La figura 2 es un diagrama esquemático de un plásmido reportero PPRE el cual es referido como el Ejemplo de Prueba 1; y

La figura 3 es un diagrama conceptual de una curva dependiente de la dosis la cual es referida como el Ejemplo de Prueba 1.

20 En la figura 3, la actividad de luciferasa del grupo de control positivo se define como el 100%, y la actividad de luciferasa del grupo de control se define como el 0%. La actividad de luciferasa máxima exhibida por el compuesto de prueba solo, se define como E_{max} (%) y la inhibición máxima de la actividad de luciferasa exhibida por el compuesto de prueba en la presencia del Compuesto A se define como I_{max} (%). La concentración de fármaco del agonista parcial representado por E_{max}/2 se define como EC₅₀, y la concentración de fármaco de un antagonista parcial representado mediante (100-I_{max})/2 se define como IC₅₀. _____ indica una concentración en la presencia del Compuesto A y indica una concentración

en la ausencia del Compuesto A.

Descripción Detallada de la Invención

El compuesto que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede ser producido de acuerdo con
5 los Procesos del A al C que se describen a continuación.

El solvente utilizado en la reacción en cada paso de los siguientes Procesos del A al C no está particularmente limitada ya que no inhibe la reacción y disuelve el material de partida hasta cierto punto. El solvente es seleccionado del siguiente
10 grupo de solventes, por ejemplo. El grupo de solvente consiste en hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroin y ciclohexano; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida
15 hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol,
20 octanol, ciclohexanol y celosolvato de metilo; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas tales como sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de
25 dietilo; cetonas tales como acetona, cetona de metil etilo, 4-metil-2-pentanona, cetona de metil isobutilo, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitro tales como nitroetano y nitrobenceno; hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo y
30 tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; ácidos carboxílicos tales como ácido

acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico y ácido trifluoroacético; agua; y solventes mezclados de los mismos.

Los ejemplos de la base utilizada en la reacción en cada paso de los siguientes procesos del A al C incluyen bases

5 inorgánicas tales como carbonatos de metal alcali tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio; bicarbonatos de metal alcali tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metal alcali tales como hidruro de litio, hidruro

10 de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metal alcali tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; y fluoruros de metal alcali tales como fluoruro de sodio y fluoruro de potasio; alcóxidos de metal alcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de

15 sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; trialquilsilanolatos de metal alcali tales como trimetilsilanolato de sodio, trimetilsilanolato de potasio y trimetilsilanolato de litio; mercaptanos de metal alcali tal mercaptano de metil de sodio y mercaptano de etil de sodio;

20 bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripopilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-

25 dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y bases organometálicas tales como butillitio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

30 En la reacción en cada paso de los siguientes Procesos del A al C, la temperatura de reacción varía de acuerdo con el

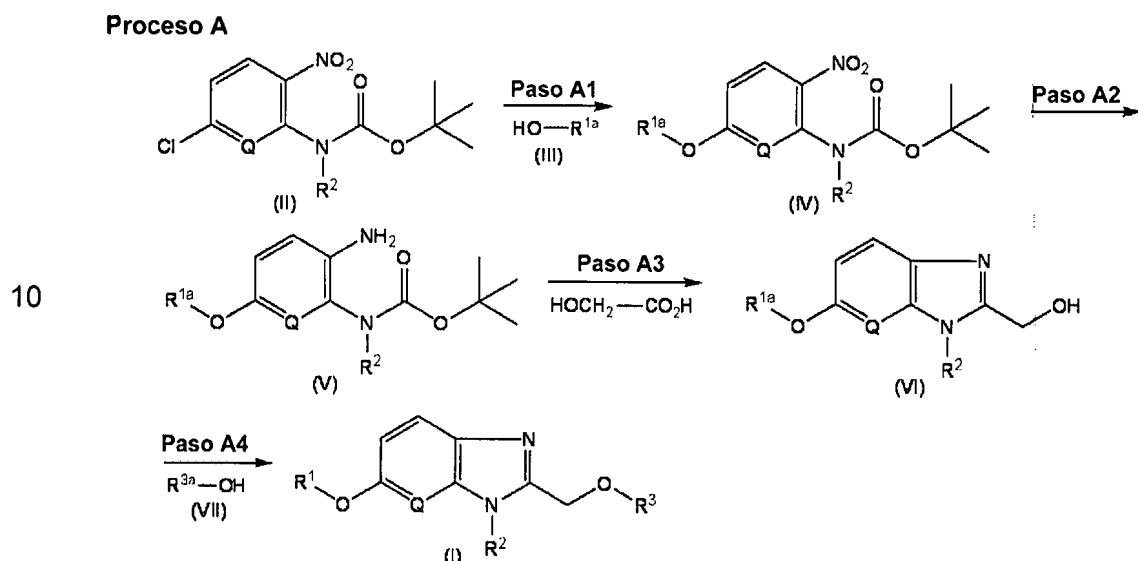
solvente, el material de partida, el reactivo y similar, y el tiempo de reacción varía de acuerdo con el solvente, el material de partida, el reactivo, la temperatura de reacción y similar.

En la reacción en cada paso de los siguientes Procesos del A al C, cada compuesto deseado es recolectado de la mezcla de reacción de acuerdo con métodos convencionales al término de la reacción. El compuesto deseado es obtenido como se indica a continuación, por ejemplo. La mezcla de reacción se neutraliza en forma adecuada y se elimina mediante filtración, si está presente, la materia insoluble. Posteriormente, se agrega agua y un solvente orgánico no mezclable tal como acetato de etilo, y la capa orgánica que contiene el compuesto deseado es separada. La capa orgánica se lava con agua y similar y posteriormente se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, bicarbonato de sodio anhidro o similar y se filtra. Posteriormente el solvente es evaporado. El compuesto deseado resultante puede ser aislado y purificado si es necesario mediante métodos usuales de combinación adecuada, por ejemplo, métodos utilizados en forma adecuada para el aislamiento y purificación de compuestos orgánicos tales como recristalización y reprecipitación y eluyendo con un eluyente adecuado mediante aplicación de cromatografía. El compuesto deseado insoluble en un solvente, puede ser purificado mediante lavado del producto crudo sólido resultante con un solvente. El compuesto deseado en cada grupo también puede ser utilizado como esta para la siguiente reacción sin purificación.

En la reacción en cada paso de los siguientes Procesos del A al C, se describirá más adelante.

El Proceso A es un proceso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I).

5 [Fórmula 3]



15 En la presente invención, R¹, R², R³ y Q son como se definió anteriormente, y R^{1a} y R^{3a} son los mismos grupos que R¹ y R³ definidos, excepto que el grupo amino, el grupo hidroxilo y/o el grupo carboxilo contenidos como un sustituyente(s) en los grupos R¹ y R³ son un grupo amino, un grupo hidroxilo y/o un grupo carboxilo el cual puede ser protegido.

Paso A1

Este paso es un paso para producir el compuesto que tiene la fórmula general (IV).

Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (II), el cual es un compuesto conocido o se puede obtener fácilmente de un compuesto conocido como un material de partida a través de un método similar al método conocido, con un compuesto que tiene la fórmula general (III), el cual es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido como un material de partida a través de un método similar a un método conocido,

en un solvente en la presencia de una base.

El solvente utilizado en este paso es preferentemente una amida, y más preferentemente N,N-dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona.

- 5 La base utilizada en este paso es preferentemente un carbonato de metal alcali o un hidruro de metal alcali, y más preferentemente carbonato de cesio o hidruro de sodio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de 50°C a 150°C, y preferentemente de 80°C a 120°C.

- 10 El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 a 48 horas, y preferentemente de 1 a 30 horas.

Paso A2

En este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (V).

- 15 Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (IV) con hierro en un solvente en la presencia de cloruro de amonio o reduciendo el compuesto que tiene la fórmula general (IV) en un solvente en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de
- 20 hidrógeno.

El solvente utilizado en este paso es preferentemente un éter, un alcohol o agua, más preferentemente tetrahidrofurano, metanol, etanol o agua, y aún más preferentemente etanol o un solvente mezclado de etanol y agua.

- 25 El catalizador de paladio utilizado en este paso, es por ejemplo, un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, preferentemente carbono activo-paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de carbono, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro
- 30 de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II),

diclorobis(acetonitrilo)paladio (II),
diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-
ciclooctadieno)paladio (II), paladio de acetilacetona (II), sulfuro
de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0),
5 tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo)paladio (II) o un
dímero de paladio-cloruro de arilo, y más preferentemente
carbono activo-paladio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es
de -20°C a 120°C, y preferentemente de 0°C a 100°C.

10 El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 1 a
48 horas, y preferentemente de 2 a 24 horas.

Paso A3

En este paso es un paso para producir un compuesto que
tiene la fórmula general (VI).

15 Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el
compuesto que tiene la fórmula general (V) con un ácido
glucólico en un solvente en la presencia de ácido hidroclicórico
(preferentemente un ácido hidroclicórico 4N).

El solvente utilizado en este paso es preferentemente un
20 éter o agua, más preferentemente dioxano o agua, y aún más
preferentemente etanol o un solvente mezclado de dioxano y
agua.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es
de 50°C a 150°C, y preferentemente de 80°C a 120°C.

25 El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5
a 48 horas, y preferentemente de 1 a 24 horas.

Paso A4

En este paso es un paso para producir un compuesto que
tiene la fórmula general (I).

30 Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el
compuesto que tiene la fórmula general (VI) con un compuesto

que tiene la fórmula general (VII), el cual es un compuesto conocido o se obtiene fácilmente de un compuesto conocido en la forma de un material de partida a través de un método similar a un método conocido, en un solvente en la presencia de un agente de condensación, y posteriormente eliminando el grupo(s) de protección para el grupo amino, el grupo hidroxilo y/o el grupo carboxilo en R^{1a} y/o R^{3a} tal como se desea.

El solvente utilizado en este paso es preferentemente un hidrocarburo aromático, y más preferentemente tolueno.

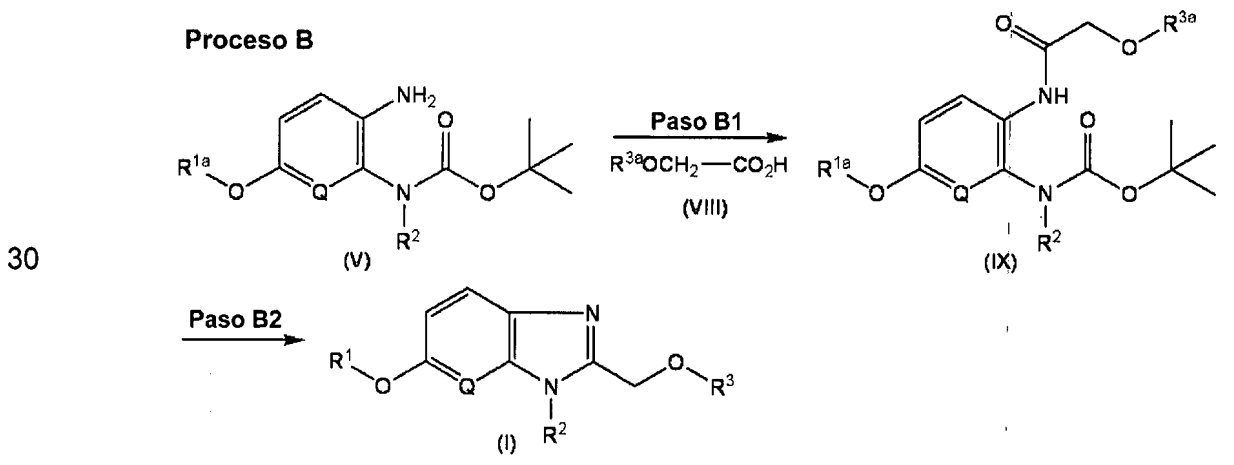
Los ejemplos del agente de condensación utilizados en este paso incluyen una combinación de un azodicarboxilato y una fosfina terciaria, una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y (trialquilfosforanilideno)acetonitrilo. El agente de condensación es preferentemente una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y más preferentemente una combinación de tributilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -78°C a 120°C, y preferentemente de 0°C a 50°C.

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 a 24 horas, y preferentemente de 1 a 12 horas.

El Proceso B es otro proceso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I).

[Fórmula 4]



En la presente invención, R^1 , R^2 , R^3 , Q, R^{1a} y R^{3a} son como se definió anteriormente.

5 Paso B1

En este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (IX).

Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (V) con un compuesto
10 que tiene la fórmula general (VIII), el cual es un compuesto conocido o se puede obtener fácilmente de un compuesto conocido tal como un material de partida a través de un método similar a un método conocido, en un solvente en la presencia de un agente de condensación y una base.

15 El solvente utilizado en este paso es preferentemente una amida o un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente N,N-dimetilformamida o diclorometano.

Los ejemplos del agente de condensación utilizados en este paso incluyen hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-
20 il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P), dicitcloexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), cloroformato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazole
25 (CDI), cianofosfonato de dietilo (DEPC), azida de difenilfosforilo (DPPA), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida y disulfuro de dipiridilo. El agente de condensación se puede utilizar en la presencia de hidrato de 1-hidroxibenzotriazole o 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) según sea
30 necesario. El agente de condensación es preferentemente EDCI.

La base utilizada en este paso es preferentemente trietilamina, N-metilmorfolina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -50°C a 100°C , y preferentemente de -20°C a 60°C .

- 5 El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.1 a 24 horas, y preferentemente de 0.5 a 10 horas.

Paso B2

En este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I).

- 10 Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (IX) con ácido hidrocórico y posteriormente eliminando el grupo(s) de protección para el grupo amino, el grupo hidroxí y/o el grupo carboxilo en R^{1a} y/o R^{3a} según se desea.

- 15 La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20°C a 150°C , y preferentemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 a 150 horas, y preferentemente de 1 a 72 horas.

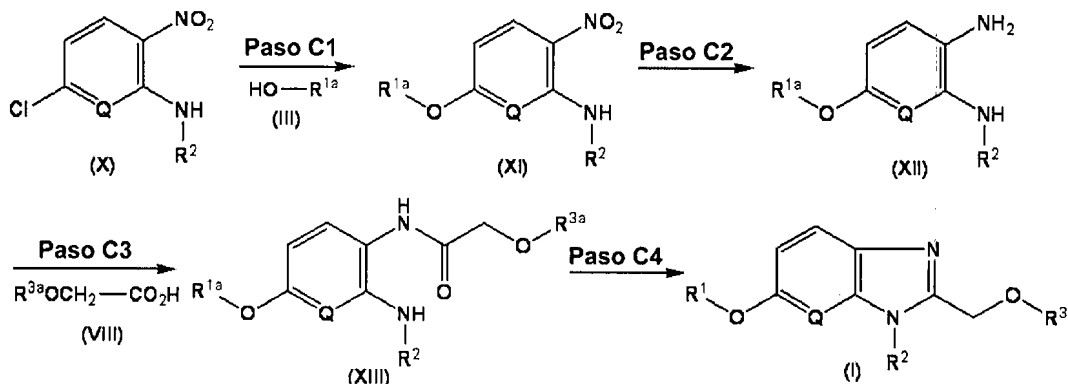
- 20 El Proceso C es otro proceso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I).

[Fórmula 5]

25

Proceso C

30



En la presente invención, R^1 , R^2 , R^3 , Q, R^{1a} y R^{3a} son como se definió anteriormente.

Paso C1

En este paso es un paso para producir un compuesto que
5 tiene la fórmula general (XI).

Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (X), el cual es un compuesto conocido o se puede obtener fácilmente de un compuesto conocido como un material de partida a través de un
10 método similar a un método conocido, con un compuesto que tiene la fórmula general (III) en un solvente en la presencia de una base.

El solvente utilizado en este paso es preferentemente una amida y más preferentemente N,N-dimetilformamida o N-metil-2-
15 pirrolidona.

La base utilizada en este paso es preferentemente un hidruro de metal alcali, y más preferentemente un hidruro de sodio.

La temperatura de reacción en este paso normalmente es
20 de -78°C a 150°C , y preferentemente de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción en este paso normalmente es de 0.5 a 48 horas, y preferentemente de 1 a 24 horas.

Paso C2

En este paso es un paso para producir un compuesto que
25 tiene la fórmula general (XII).

Este paso se lleva a cabo en la misma forma que en el Paso A2 del Proceso A anterior, haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XI) con hierro en un solvente en la presencia de cloruro de amonio o reduciendo el
30 compuesto que tiene la fórmula general (XI) en un solvente en la presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de

hidrógeno.

Paso C3

En este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (XIII).

- 5 Este paso se lleva a cabo en la misma forma que en el Paso B1 del Proceso B anterior, haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XII) con un compuesto que tiene la fórmula general (VIII) en un solvente en la presencia de un agente de condensación y una base.

10 Paso C4

En este paso es un paso para producir un compuesto que tiene la fórmula general (I).

- Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XIII) con un ácido acético en la misma forma que en el Paso B2 del Proceso B anterior y posteriormente eliminando el grupo(s) de protección para el grupo amino, el grupo hidroxil y/o el grupo carbonilo en R^{1a} y/o R^{3a} según se desee.

- El compuesto del material sin procesar que tiene la fórmula general (II), (III), (VII), (VIII) ó (X) es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida a través de un método conocido o un método similar al método.

- El grupo de protección para el "grupo amino el cual puede ser protegido", "grupo hidroxil el cual puede ser protegido" y "grupo carbonilo el cual puede ser protegido" tal como se definió anteriormente para R^{1a} y R^{3a} se refiere a un grupo de protección que puede ser disociado a través de un método químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis y representa un grupo de protección generalmente utilizado en química de síntesis orgánica (ver publicación de T.

W. Greene y asociados, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, 3^o Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999), por ejemplo).

El "grupo de protección" para el "grupo hidroxilo que puede ser protegido" como se definió anteriormente para R^{1a} y R^{3a} no está particularmente limitado ya que es un grupo de protección para un grupo hidroxilo utilizado en el campo de la química de síntesis orgánica; el grupo de protección es un "grupo de protección general para un grupo hidroxilo el cual es un éster", por ejemplo. Los ejemplos preferidos del grupo de protección incluyen un grupo formilo; "grupos alquilcarbonilo" tal como "grupos C_2-C_7 alquilcarbonilo" anteriores, grupos alquilcarbonilo halogenados tales como grupos cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo, grupos alcoxi alquilcarbonilo tal como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como acrililoilo, propioloilo, metacrililoilo, crotonoilo, isocrotonoilo y (E)-2-metil-2-buteniloilo; los "grupos arilcarbonilo" tal como grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, α -naftoilo y β -naftoilo, grupos arilcarbonilo halogenados tales como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos arilcarbonilo alquilados C_1-C_6 tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, grupos arilcarbonilo alcoxilados C_1-C_6 tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo alcóxicarbonilados C_2-C_7 tales como 2-(metoxycarbonil)benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-fenilbenzoilo; los "grupos alcóxicarbonilo" tales como los "grupos alcóxiarbenilo C_2-C_7 " anteriores, y grupos C_2-C_7 alcóxicarbonilo substituidos con halógeno o grupos tri- $(C_1-C_6$ alquil)sililo tales como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2-trimetilsililetoxycarbonilo; "grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" tales como tetrahidropiran-2-ilo, 3-

bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" tales como tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo" tales como grupos tri-(C₁-C₆ alquil)sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo y triisopropilsililo, y grupos (C₁-C₆ alquil)diarilsililo o di-(C₁-C₆ alquil)arilsililo tales como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; "grupos alcoximetilo" tales como grupos (C₁-C₆ alcoxi)metilo tal como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo, grupos (C₁-C₆ alcoxi)-(C₁-C₆ alcoxi)metilo tales como 2-metoxietoximetilo, y grupos (alcoxi)metilo halogenados C₁-C₆ tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo substituidos" tales como grupos (C₁-C₆ alcoxi)etilo tales como 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; y grupos etilo halogenados tales como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo" tales como grupos C₁-C₆ alquilo substituidos con 1 a 3 grupos arilo tales como bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo, y grupos C₁-C₆ alquilo substituidos con 1 a 3 grupos arilo que tienen un anillo arilo substituido con C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, nitro, halógeno o un grupo ciano tal como 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; "grupos alqueniloxicarbonilo" tales como viniloxicarbonilo y aliloxicarbonilo; y "grupos aralquiloxicarbonilo" que tienen un anillo arilo el cual puede ser substituido con 1 ó 2 grupos C₁-C₆

alcoxi o nitro tales como benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo. Los grupos alquilcarbonilo, grupos sililo o grupos aralquilo son los más
5 preferidos.

El "grupo de protección" para el "grupo carboxilo el cual puede ser protegido" tal como se definió anteriormente para R^{1a} y R^{3a} no está particularmente limitado, ya que es un grupo de protección para un grupo carboxilo utilizado en el campo de
10 química de síntesis orgánica; el grupo de protección es un "grupo de protección general para un grupo carboxilo el cual es un éster", por ejemplo. Los ejemplos preferidos del grupo de protección incluyen los "grupos C_1-C_6 alquilo" anteriores; "grupos C_2-C_6 alquenilo" tales como etenilo, 1-propenilo y 2-
15 propenilo; "grupos C_2-C_6 alquinilo" tales como etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo; los "grupos alquilo halogenados C_1-C_6 " anteriores; los "grupos C_1-C_6 hidroxialquilo" anteriores; grupos $(C_2-C_7$ alquilcarbonil)-(C_1-C_6 alquilo) tales como acetilmetilo; los "grupos aralquilo" anteriores; y los "grupos sililo" anteriores.
20 Los grupos C_1-C_6 alquilo o grupos aralquilo son los más preferidos.

El "grupo de protección" para el "grupo amino el cual puede ser protegido" tal como se definió anteriormente para R^{1a} y R^{3a} no está particularmente limitado, ya que es un grupo de
25 protección para un grupo amino utilizado en el campo de química de síntesis orgánica; el grupo de protección es el mismo "grupo alquilcarbonilo"; "grupo arilcarbonilo"; "grupo alcóxicarbonilo"; "grupo sililo"; "grupo aralquilo"; "grupo alqueniloxycarbonilo"; o "grupo aralquiloxycarbonilo" que en el
30 "grupo de protección general para un grupo hidróxido el cual es un éster" o un "grupo metileno sustituido que forma una base

de Schiff" tal como N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 4-metoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, salicilideno, 5-clorosalicilideno, difenilmetileno o (5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetileno, por ejemplo, y es preferible un grupo
5 alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo o un grupo alcoxycarbonilo, y más preferible un grupo alcoxycarbonilo.

Los pasos que implican la protección y desprotección se llevan a cabo de acuerdo con métodos conocidos (tal como el método descrito en la publicación de "Grupos de Protección en
10 Síntesis Orgánica" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 1999, publicado por A Wiley-Interscience Publication)).

El derivado de heteroarilo bicíclico fusionado o sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención utilizado como
15 una medicina puede ser administrado en forma oral como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabe o administrarse en forma parenteral tal como una inyección o un supositorio, por ejemplo, solo o en una mezcla con un excipiente, diluyente o similar farmacológicamente aceptable, adecuado.

20 Estas preparaciones se producen a través de métodos conocidos utilizando aditivos tales como excipientes (cuyos ejemplos incluyen excipientes orgánicos tales como derivados de azúcar tal como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz,
25 almidón de papa, α -almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, goma arábica; dextrano; y pululan; y excipientes inorgánicos tales como derivados de silicato tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminometasilicato de magnesio;
30 fosfatos tales como hidrogenfosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; y sulfatos tales como sulfato de

calcio), lubricantes (cuyos ejemplos incluyen ácido esteárico y sales de metal de ácido esteárico tal como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como Veegum y espermaceti; ácido borónico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; sales de sodio de ácido graso; sulfatos de laurilo tales como sulfato laurilo de sodio y sulfato laurilo de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico e hidrato de ácido silícico; y los derivados de almidón antes mencionados), enlazadores (cuyos ejemplos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que los excipientes antes mencionados), desintegrantes (cuyos ejemplos incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa substituida-baja, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio reticulada en forma interna, y almidones modificados químicamente tales como almidón de carboximetilo y almidón de carboximetilo de sodio), estabilizadores (cuyos ejemplos incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), correctores (cuyos ejemplos incluyen los edulcorantes, acidulantes y sabores comúnmente utilizados) y diluyentes.

La dosis de la preparación varía de acuerdo con los síntomas, la edad y similares del paciente (un animal de sangre caliente, en particular, un humano). Sin embargo, la preparación se administra preferentemente en forma oral en 0.0015 mg/kg de peso corporal (preferentemente 0.008 mg/kg

de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior a 70 mg/kg de peso corporal (preferentemente 7 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior o se administra en forma intravenosa en 0.00015 mg/kg de peso corporal (preferentemente 0.0008 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior a 8.5 mg/kg de peso corporal (preferentemente 5 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior para un adulto, de una a seis veces por día de acuerdo con los síntomas.

10 Ejemplos

La presente invención se describirá con mayor detalle más adelante con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Prueba y Ejemplos de Preparación; sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita a éstos.

15 Se llevó a cabo elución cromatográfica en los Ejemplos bajo observación mediante TLC (Cromatografía de Capa Delgada). En la observación TLC, el gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck & Co., Inc., fue utilizado como la placa TLC, el solvente utilizado como el solvente de elución en cromatografía de columna fue utilizado como el solvente de desarrollo, y se utilizó un detector de UV como el método de detección. El gel de sílice SK-85 (malla 230 a 400) o gel de sílice SK-34 (malla 70 a 230) también fabricado por Merck & Co., Inc., o Chromatorex NH (malla 200 a 350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., se utilizó como el gel de sílice de columna. El sistema de cromatografía automática fabricado por Biotage SB (SP-1) se utilizó en forma adecuada además de un sistema de cromatografía de columna común. Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

30 mg: miligramo, g: gramo, mL: mililitro, MHz: megahertz.

En los siguientes Ejemplos, en el espectro de resonancia

magnética nuclear (en lo sucesivo ^1H RMN), se describen los cambios químicos en valores δ (ppm) utilizando tetrametilsilano como una sustancia de referencia. Para patrones de división, s representa singlete, d representa dobleto, t representa triplete, q representa cuarteto, quint representa quinteto, y sep representa septeto.

Se llevó a cabo espectrometría de masa (en lo sucesivo MS) mediante FAB (Bombardeo Rápido de Átomo), EI (Ionización de Electrones) o ESI (Ionización de Rocío de Electrones).

(Ejemplo 1) Diclorhidrato de 3-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 132)

(1a) [6-(4-ter-Butoxicarbonilamino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se disolvieron [6-(4-Amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol ((13 g, 43.7 mmol) Patente Japonesa Abierta No. 2004-123711) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (19 g, 87 mmol) en 150 mL de isopropanol, seguido de agitación durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Posteriormente, el solvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (10% de metanol-acetato de etilo). La espuma resultante se cristalizó a partir de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto deseado (4.5 g, rendimiento: 26%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.26 (9H, s), 2.21 (6H, s), 3.75 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.67 (2H, s), 6.93 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 2, 9$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 9$ Hz).

(1b) Diclorhidrato de 3-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.41 g, 2.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.50 g, 2.0 mmol) a una solución de {6-[4-(ter-butiloxicarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metanol (0.40 g, 1.0 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.23 g, 1.5 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante 2 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.32 g, rendimiento: 63%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.25 (6H, s), 3.87 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.60 (2H, s), 6.74 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.8, 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 432 (M+H)⁺.

HRMS (ESI+) m/z: 432.19037 (M+H)⁺, calculado 432.19233 (-1.96 mmu).

(Ejemplo 2) Diclorhidrato de ácido 3-{[6-(4-Amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

(diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 131)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 3-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo sintetizada en el Ejemplo 1 (0.22 g, 0.4 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción

se trató con ácido hidroclicórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.12 g, rendimiento: 5 61%).

Pf 235-239°C,

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.30 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.65 (2H, s), 6.78 (2H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.51 (1H, d, 10 $J = 2.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 418 ($M+H$) $^+$, 440 ($M+Na$) $^+$, 462 ($M+2Na-H$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 418.18023 ($M+H$) $^+$, calculado 418.17668 (3.55 mmu).

(Ejemplo 3) Diclorhidrato de 4- $\{[6-(4\text{-amino-3,5-dimetilfenoxi})-1\text{-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}\}$ benzoato de etilo 15 (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 134)

Se agregaron tri- n -butilfosfina (0.41 g, 2.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.50 g, 2.0 mmol) a una solución de $\{6-[4-(\text{ter-butiloxycarbonilamino})-3,5\text{-dimetilfenoxi}]-1\text{-metil-1H-bencimidazol-2-il}\}$ metanol (0.40 g, 1.0 mmol) y 4- 20 hidroxibenzoato de etilo (0.25 g, 1.5 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: 25 hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.35 g, rendimiento: 30 67%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),

2.12 (6H, s), 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.66 (2H, s), 6.71 (2H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 446 (M+H)⁺.

5 HRMS (ESI+) m/Z: 446.20801 (M+H)⁺, calculado 446.20798 (0.03 mmu).

(Ejemplo 4) Diclorhidrato de ácido 4-{[6-(4-Amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

(diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 133)

10 Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 4-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de etilo (0.26 g, 0.4 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos
15 horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroclicórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.15 g, rendimiento: 77%).

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.30 (6H, s), 3.89 (3H, s), 5.64 (2H, s), 6.77 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 418 (M+H)⁺.

25 HRMS (ESI+) m/Z: 418.17523 (M+H)⁺, calculado 418.17668 (-1.45 mmu).

(Ejemplo 5) Diclorhidrato de 2-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de etilo (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 130)

30 Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.41 g, 2.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.50 g, 2.0 mmol) a una solución de

{6-[4-(ter-butiloxycarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metanol (0.40 g, 1.0 mmol) y 2-hidroxibenzoato de etilo (0.23 g, 1.5 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se
5 concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se
10 recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.34 g, rendimiento: 65%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.33 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.23 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.64 (2H, s),
15 6.79 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 7.3, 7.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, ddd, $J = 1.4, 7.3, 8.4$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 446 ($M+H$) $^+$, 468 ($M+Na$) $^+$.

20 HRMS (ESI+) m/z : 446.21002 ($M+H$) $^+$, calculado 446.20798 (2.04 mmu).

(Ejemplo 6) Diclorhidrato de ácido 2-{[6-(4-Amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico
(diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 129)

25 Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 3-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de etilo (0.26 g, 0.4 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos
30 horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroc্লórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido

resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.13 g, rendimiento: 66%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.30 (6H, s), 3.92 (3H, s),
5 5.62 (2H, s), 6.87 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 1.4$, 7.6 Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 418 ($M+H$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 418.17421 ($M+H$) $^+$, calculado 418.17668
10 (-2.47 mmu).

(Ejemplo 7) Clorhidrato de 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto No. 1 a 36)

(7a) [5-(3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-
15 Butilo

Se agregó ter-butóxido de potasio (3.93 g, 35.0 mmol) a una solución de 3-fluorofenil (3.53 g, 31.5 mmol) y (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (8.60 g, 30.0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 mL) y tetrahidrofurano (60 mL) bajo
20 enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a una temperatura de 100°C durante 30 horas. La solución de reacción se concentró, y se agregaron a esto acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL), seguido de extracción. La capa orgánica se secó y concentró para obtener el compuesto del título deseado
25 (9.21 g, rendimiento: 81%).

(7b) (6-Fluoro-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanol

Se agregó polvo de hierro (7.53 g, 135.0 mmol) a una solución de [5-(3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo (9.21 g, 25.4 mmol) y cloruro de amonio (0.80 g, 15.0
30 mmol) en agua (30 mL) y etanol (120 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante nueve horas. La solución de

reacción se concentró, y se agregó ácido hidroclicórico 4 N (90 mL) al sólido color café resultante. La mezcla se agitó a una temperatura de 120°C durante 30 minutos para obtener una solución homogénea. Se agregó ácido glicólico (6.84 g, 90.0 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a una temperatura de 120°C durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró, y posteriormente se hizo básica mediante la adición gradual de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N para precipitar un sólido. El sólido resultante se recristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto del título deseado (4.90 g, rendimiento: 71%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.59 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.75-6.82 (2H, m), 6.87-6.97 (2H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(7c) Clorhidrato de 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se agregaron tri-*n*-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de [6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol (0.41 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.43 g, rendimiento: 64%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.87 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.82 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.4, 8.2$ Hz), 6.86 (1H, ddd,

J = 2.4, 2.4, 8.2 Hz), 6.96 (1H, dddd, J = 0.8, 2.4, 8.4, 8.4 Hz),
7.14 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 6.9, 8.2, 8.4
Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 7.5,
8.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 1.1, 1.5,
5 7.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 1.5, 2.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 407 (M+H)⁺, 429 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 407.13957 (M+H)⁺, calculado 407.14071
(-1.14 mmu).

(Ejemplo 8) Clorhidrato de ácido 3-{[6-(3-Fluorofenoxi)-1-metil-
10 1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (clorhidrato del
Compuesto No. 1 a 35)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N
(15 mL, 15 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-{[6-(3-
fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de
15 metilo sintetizada en el Ejemplo 7 (0.33 g, 0.74 mmol) en 1,4-
dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C
durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido
hidroclórico concentrado (2.5 mL) y posteriormente se
concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de
20 etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto
del título deseado (0.22 g, rendimiento: 69%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.95 (3H, s), 5.70 (2H, s),
6.85 (1H, ddd, J = 0.8, 2.4, 8.2 Hz), 6.89 (1H, ddd, J = 2.3, 2.4,
8.2 Hz), 6.99 (1H, dddd, J = 0.8, 2.3, 8.2, 8.4 Hz), 7.24 (1H, dd,
25 J = 2.2, 8.9 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 6.9, 8.2, 8.2 Hz), 7.45 (1H,
ddd, J = 1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 7.64
(1H, ddd, J = 1.1, 1.3, 7.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.23 Hz), 7.71
(1H, dd, J = 1.3, 2.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.9 Hz).

MS (ESI+) m/z: 393 (M+H)⁺, 415 (M+Na)⁺, 437 (M+2Na-H)⁺.

30 HRMS (ESI+) m/Z: 393.12228 (M+H)⁺, calculado 393.12506
(-2.78 mmu).

(Ejemplo 9) Clorhidrato de 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto No. 1 a 100)

(9a) [(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]-metil-carbamato
5 de ter-Butilo

Se agregó hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.31 g, 30.0 mmol) a una solución de 4-cloro-3-fluorofenol (4.94 g, 30.0 mmol) y (5-cloro-2-nitrofenil)-metil-carbamato de ter-butilo (8.60 g, 30.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL) bajo
10 enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y posteriormente se calentó a una temperatura de 80°C, seguido directamente de agitación durante ocho horas. La solución de reacción se dejó asentar en forma adicional a temperatura ambiente durante la noche y
15 posteriormente se agitó a una temperatura de 80°C nuevamente durante una hora. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se agregaron agua y salmuera a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de
20 magnesio, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título deseado (12.63 g, rendimiento: 100%) en la forma de cristales de aguja color amarillo pálido.

25 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.32 (9H, s), 3.26 (3H, s), 6.85-6.92 (4H, m), 7.43 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, t, J = 8.6 Hz),

(9b) [6-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

30 Se disolvió [(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]-metil-carbamato de ter-Butilo (12.62 g, 30.0 mmol) en etanol (150

mL), agua (75 mL). Posteriormente, se agregaron polvo de hierro (8.03 g, 150 mmol) y cloruro de amonio (803.2 mg, 15.0 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4.5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, y posteriormente se diluyó con agua, salmuera y acetato de etilo y se filtró a través de celita. El filtrado se separó y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Posteriormente, el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener [2-amino-5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-fenil]-metil-carbamato de ter-butilo en la forma de un sólido color blanco (12.01 g, rendimiento: 100%). Se agregaron a esto ácido glicólico (3.42 g, 45.0 mmol) y una solución de ácido hidroclicórico-1,4-dioxano 4N (150 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante dos horas. La solución de reacción se vertió lentamente en una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada bajo enfriamiento con hielo. Se agregó en forma adicional éter diisopropílico, seguido de agitación. Después de varios minutos, se generó un polvo color amarillo pálido. El polvo se recolectó mediante filtración, se lavó en secuencias con una solución mezclada de acetato de etilo y n-hexano, y agua, y se secó para obtener el compuesto deseado (3.85 g, rendimiento: 42%) en la forma de un polvo color amarillo pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J = 3.9, 10.1$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 3.2, 10.1$ Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.28 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

(9c) Clorhidrato de 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de [6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

(0.46 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.44 g, 10 rendimiento: 61%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.88 (1H, ddd, J = 1.3, 2.8, 8.9 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2.8, 10.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 1.1, 2.6, 8.3 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 7.5, 8.3 Hz), 7.59 (1H, 15 dd, J = 8.8, 8.9 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 1.1, 1.5, 7.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.5, 2.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z : 441 ($M+H$) $^+$, 443 ($M+H+2$) $^+$, 463 ($M+Na$) $^+$, 465 ($M+Na+2$) $^+$.

20 HRMS (ESI+) m/z : 441.10171 ($M+H$) $^+$, calculado 441.10174 (-0.03 mmu).

(Ejemplo 10) Clorhidrato de ácido 3-{[6-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (clorhidrato del Compuesto No. 1 a 99)

25 Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo sintetizada en el Ejemplo 9 (0.33 g, 0.69 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una 30 temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroc্লórico concentrado (1.5 mL) y

posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.23 g, rendimiento: 72%).

5 Pf 197-201°C.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.94 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.88 (1H, ddd, $J = 1.3, 2.8, 8.9$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 2.8, 10.7$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.44 (1H, ddd, $J = 1.1, 2.6, 8.3$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 7.6, 8.3$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.8, 8.9$ Hz), 7.63 (1H, ddd, $J = 1.1, 1.3, 7.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 1.3, 2.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 427 ($M+H$) $^+$, 429 ($M+H+2$) $^+$, 449 ($M+Na$) $^+$, 451 ($M+Na+2$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 427.08529 ($M+H$) $^+$, calculado 427.08609
15 (-0.80 mmu).

(Ejemplo 11) Clorhidrato de 3-{[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto No. 1 a 116)

(11a) [(3-cloro-4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]-metil-carbamato
20 de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto deseado (15.50 g, rendimiento: 100%) en la forma de cristales de aguja color amarillo pálido mediante síntesis a partir de 3-cloro-4-fluorofenol (5.97 g, 36.7 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)-metil-carbamato de ter-butilo
25 (10.40 g, 36.3 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.58 g, 36.3 mmol) y N,N-dimetilformamida (200 mL) en la misma forma que en el Ejemplo 7a.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.32 (9H, s), 3.26 (3H, s), 6.79-6.85 (2H, m), 6.95-6.97 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.91-
30 7.93 (1H, m).

(11b) [2-amino-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-fenil]-metil-

carbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto deseado en la forma de cristales color café pálido (6.98 g, rendimiento: 93%) mediante síntesis a partir de [(3-cloro-4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]-metil-carbamato de ter-butilo (7.51 g, 18.1 mmol), polvo de hierro (4.84 g, 90.5 mmol), cloruro de amonio (0.48 g, 9.05 mmol), etanol (100 mL) y agua (50 mL) en la misma forma que en el Ejemplo 7b.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.58 (9H, s), 3.14 (3H, s), 3.72 (1H, broad), 6.74-6.82 (4H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.05 (1H, t, $J = 8.8$ Hz).

(11c) [6-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto deseado en la forma de cristales color café pálido (2.42 g, rendimiento: 48%) mediante síntesis a partir de [2-amino-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-fenil]-metil-carbamato de ter-butilo (6.89 g, 16.6 mmol), ácido glicólico (1.89 g, 24.9 mmol), y una solución de ácido hidrocórico-1,4-dioxano 4 N (120 mL) en la misma forma que en el Ejemplo 7b.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.85-7.00 (4H, m), 7.09 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

(11d) Clorhidrato de 3-{[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de [6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol (0.46 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se

agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.48 g, 5 rendimiento: 67%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.66 (2H, s), 7.06 (1H, ddd, $J = 3.0, 3.9, 9.1$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 3.0, 6.3$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.9, 9.1$ Hz), 7.47 (1H, ddd, $J = 1.1, 2.2, 8.2$ Hz), 7.53 (1H, 10 dd, $J = 7.6, 8.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.65 (1H, ddd, $J = 1.1, 1.5, 7.6$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 1.5, 2.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 441 ($M+H$) $^+$, 443 ($M+H+2$) $^+$, 463 ($M+Na$) $^+$, 465 ($M+Na+2$) $^+$.

15 HRMS (ESI+) m/z : 441.10182 ($M+H$) $^+$, calculado 441.10174 (0.08 mmu).

(Ejemplo 12) Clorhidrato de ácido 3-{[6-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (clorhidrato del Compuesto No. 1 a 115)

20 Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-{[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo sintetizada en el Ejemplo 11 (0.34 g, 0.7 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una 25 temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroc্লórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.23 g, rendimiento: 30 70%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.94 (3H, s), 5.69 (2H, s),

7.07 (1H, ddd, J = 3.0, 3.9, 9.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.2, 8.9 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 3.0, 6.2 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 1.1, 2.7, 8.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 9.1, 9.1 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 1.1, 1.3, 7.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 1.3, 2.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.9 Hz).

MS (ESI+) m/z: 427 (M+H)⁺, 429 (M+H+2)⁺, 449 (M+Na)⁺, 451 (M+Na+2)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 427.08535 (M+H)⁺, calculado 427.08609 (-0.74 mmu).

10 (Ejemplo 13) Clorhidrato de 3-[(1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto No. 1 a 20)

(13a) (6-Fenoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanol

Se disolvieron 2-nitro-4-clorofenil(metil)carbamato de ter-
15 butilo (22.5 g, 78.6 mmol) y fenol (7.5 g, 78.6 mmol) en tetrahidrofurano (180 mL) y DMF (20 mL). Se agregó hidruro de sodio (3.4 g, 78.6 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante 10 horas. La solución de reacción se vertió en agua de hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La
20 capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Posteriormente, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 250 mL de etanol, y se agregó paladio sobre carbono al 10% (8 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a una temperatura de 60°C
25 durante cuatro horas. El catalizador se eliminó a través de celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (80 mL) y ácido hidroclicórico-dioxano 4 N (80 mL). Se agregó ácido glicólico (8.7 g, 115 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante dos horas. La
30 solución de reacción se enfrió y posteriormente se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. Los cristales generados se

filtraron y lavaron con agua y acetato de etilo para obtener 14 g del compuesto deseado (rendimiento: 73%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.77 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.23-7.28 (3H, m), 7.58-
5 7.61 (1H, m).

(13b) Clorhidrato de 3-[(1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de
10 (1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metanol (0.38 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución:
15 hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.42 g, rendimiento:
20 66%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.69 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 7.5, 8.7 Hz), 7.48 (1H, ddd, J = 1.3, 2.6, 8.2 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.5, 8.2
25 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.66 (1H, ddd, J = 1.3, 1.5, 7.5 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.5, 2.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z: 389 (M+H)⁺, 441 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/z: 389.15176 (M+H)⁺, calculado 389.15013 (1.63 mmu).

30 (Ejemplo 14) Clorhidrato de ácido 3-[(1-Metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoico (clorhidrato del Compuesto

No. 1 a 19)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-[(1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo sintetizada en el Ejemplo 13 (0.28 g, 0.7 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroc্লórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.19 g, rendimiento: 70%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.95 (3H, s), 5.72 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 7.5, 8.8 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.64 (1H, ddd, J = 1.1, 1.5, 7.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.5, 2.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI+) m/z : 375 ($M+H$) $^+$, 397 ($M+Na$) $^+$, 419 ($M+2Na-H$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 375.13441 ($M+H$) $^+$, calculado 375.13448 (-0.07 mmu).

(Ejemplo 15) Diclorhidrato de 3-[(3-metil-5-fenoxi-3H-imidazol[5-b]piridin-2-il)metoxi]benzoato de metilo (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 28)

(15a) (3-Metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol

Se disolvió fenol (12.08 g, 128 mmol) en THF (200 mL), y se agregó hidruro de sodio (60%, 5.12 g, 128 mmol). En forma subsecuente, se agregó 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (20 g, 107 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante cuatro horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó en secuencias con agua, una solución de hidróxido de potasio 1 N, agua y salmuera, se secó y posteriormente se concentró. El residuo se disolvió en THF (50 mL)-etanol (50 mL), y se agregó hidróxido de paladio (500 mg).
5 La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se eliminó a través de celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (150 mL) y ácido hidroclicórico-dioxano 4 N (150 mL). Se agregó ácido glicólico (24.4 g, 321 mmol) y la mezcla se calentó
10 bajo reflujo durante 10 horas. La solución de reacción se enfrió y posteriormente se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó en secuencias con agua y salmuera y se secó. Posteriormente, el solvente se
15 evaporó bajo presión reducida. Los cristales generados se lavaron completamente con éter diisopropílico para obtener 21.8 g del compuesto deseado (rendimiento: 80%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.67 (3H, s, $J = 7$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 5$ Hz), 5.61 (1H, t, $J = 5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.12-7.23 (3H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8$ Hz).
20

(15b) Diclorhidrato de 3-[(3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi]benzoato de metilo

Se agregaron tri-*n*-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de
25 (3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol (0.38 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante
30 cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una

solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.40 g, rendimiento: 58%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.43 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 1.5, 7.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 1.5, 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z : 390 ($M+H$) $^+$, 412 ($M+Na$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 390.14693 ($M+H$) $^+$, calculado 390.14538 (1.55 mmu).

(Ejemplo 16) Diclorhidrato de ácido 3-[(3-Metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi]benzoico (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 27)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 3-[(3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi]benzoato de metilo sintetizada en el Ejemplo 15 (0.25 g, 0.6 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroclicórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.16 g, rendimiento: 65%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.73 (3H, s), 5.53 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, ddd, J = 1.1, 2.6, 8.2 Hz), 7.42 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 7.6, 8.2 Hz), 7.59 (1H, ddd, J = 1.1, 1.3, 7.6 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.3, 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 376 (M+H)⁺, 398 (M+Na)⁺, 420 (M+2Na-H)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 376.12947 (M+H)⁺, calculado 376.12973 (-0.26 mmu).

(Ejemplo 17) 5/2 Clorhidrato de 5-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}nicotinato de metilo (5/2 clorhidrato del Compuesto No. 1 a 136)

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de {6-[4-(ter-butiloxycarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metanol (0.60 g, 1.5 mmol) y 5-hidroxinicotinato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.48 g, rendimiento: 61%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.34 (6H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.80 (2H, s), 6.79 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 1.6, 2.7 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 433 (M+H)⁺, 455 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 433.18576 (M+H)⁺, calculado 433.18758 (-1.82 mmu).

(Ejemplo 18) Diclorhidrato de ácido 5-{[6-(4-Amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}nicotínico (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 135)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 5-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}nicotinato de metilo 5/2 (0.35 g, 0.7 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroc্লórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.17 g, rendimiento: 52%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.30 (6H, s), 3.89 (3H, s), 5.71 (2H, s), 6.76 (2H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J = 1.6, 3.1$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 419 ($M+H$) $^+$, 441 ($M+Na$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 419.17103 ($M+H$) $^+$, calculado 419.17193 (-0.90 mmu).

(Ejemplo 19) Diclorhidrato de 3-{[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 68)

(19a) Metil-[5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-2-nitro-fenil]-carbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto crudo deseado a partir de (5-cloro-2-nitro-fenil)-metil-carbamato de ter-butilo (5.0 g, 17 mmol), hidruro de sodio (761 mg, 17 mmol) y 3-morfolin-4-il-fenol (3.2 g, 17 mmol) en la misma forma que en el Ejemplo 7a. El compuesto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice para obtener el compuesto deseado (6.5 g, rendimiento: 86%) en la forma de una espuma color amarilla.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.32 (9H, s), 3.15-3.22 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.81-3.88 (4H, m), 6.57 (1H, t, $J = 7.3$ Hz),

6.62 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 7.24-7.33 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz).

(19b) [2-amino-5-(3-morfolin-4-il-fenoxi-fenil]-metil-carbamato de ter-butilo

5 Se suspendieron metil-[5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-2-nitro-fenil]-carbamato de ter-butilo sintetizada en el Ejemplo 19a (6.5 g, 15 mmol) y paladio-carbono (10%, 1.0 g) en acetato de etilo (100 mL), y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas. El catalizador se eliminó mediante
10 filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado (5.8 g, rendimiento: 96%) en la forma de un sólido color naranja pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.38 (9H, s), 3.09-3.16 (7H, m), 3.80-3.84 (4H, m), 6.38 (1H, br s), 6.51 (1H, s), 6.56 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.70-6.80 (3H, m), 7.13 (1H, t, J = 8.0 Hz).
15

(19c) [1-Metil-6-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se disolvieron [2-amino-5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-fenil]-metil-carbamato de ter-butilo sintetizado en el Ejemplo 19b (5.8
20 g, 15 mmol) y ácido glicólico (1.66 g, 22 mmol) en un solvente mezclado de ácido hidrocórico 4 N (60 mL) y 1,4-dioxano (60 mL), seguido de calentamiento bajo reflujo. El solvente orgánico se evaporó a partir de la solución de reacción bajo presión reducida. La solución acuosa restante se lavó con cloruro de
25 metileno, se neutralizó con un exceso de bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo y se agitó. El sólido generado se filtró para obtener el compuesto deseado (2.8 g, rendimiento: 57%) en la forma de un sólido café pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.03-3.08 (4H, m), 3.67-
30 3.71 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.66-4.69 (2H, m), 6.30 (1H, dd, J = 2.0, 7.8 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.35), 6.65 (1H, dd, J = 2.2, 8.0

Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(19d) Diclorhidrato de 3-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

5 Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de [1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol (0.51 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxinicotinato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La
10 solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido
15 precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.49 g, rendimiento: 60%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.13 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.72 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.76 (2H, s),
20 6.42 (1H, dd, J = 2.0, 7.8 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 2.0, 2.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.8, 8.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.50 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 7.1, 8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, ddd, J = 1.2, 1.6, 7.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.6, 2.4
25 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 474 (M+H)⁺, 496 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/z: 474.20084 (M+H)⁺, calculado 474.20290 (-2.06 mmu).

(Ejemplo 20) 1/2 Clorhidrato de ácido 3-[[1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (1/2 clorhidrato
30 del Compuesto No. 1 a 67)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 3-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo (0.34 g, 0.7 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroclicórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.18 g, rendimiento: 59%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.69 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.80 (4H, t, J = 4.7 Hz), 5.45 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 2.0, 2.4 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, ddd, J = 8.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.4, 8.2 Hz), 7.55 (1H, ddd, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, br), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI+) m/z: 460 (M+H)⁺, 482 (M+Na)⁺.

HRMS (ESI+) m/Z: 460.18678 (M+H)⁺, calculado 460.18725 (-0.47 mmu).

(Ejemplo 21) Diclorhidrato de 4-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de etilo (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 70)

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de [1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol (0.51 g, 1.5 mmol) y 4-hidroxinicotinato de etilo (0.37 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se

agregó una solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N (10 mL), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.55 g, 5 rendimiento: 65%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.11 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.71 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.04$ Hz), 5.73 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J = 2.0$, 7.8 Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 2.0$, 2.0 Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.0$, 8.2 Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 2.4$, 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.8$, 8.2 Hz), 7.29 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.4$), 7.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

MS (ESI+) m/z : 488 ($M+H$) $^+$, 510 ($M+Na$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 488.21667 ($M+H$) $^+$, calculado 488.21855 (-1.87 mmu).

(Ejemplo 22) Diclorhidrato de ácido 4-[[1-Metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (diclorhidrato del Compuesto No. 1 a 69)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 4-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de etilo (0.34 g, 0.8 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroclicórico concentrado (1.5 mL) y 25 posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0.24 g, rendimiento: 59%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.11 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.71 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.94 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 2.3$, 7.8 Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 2.0$, 2.3 Hz), 6.76 (1H, dd, J

= 2.0, 8.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.8, 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (ESI+) m/z: 460 (M+H)⁺, 482 (M+Na)⁺.

5 HRMS (ESI+) m/z: 460.18703 (M+H)⁺, calculado 460.18725 (-0.22 mmu).

(Ejemplo 23) clorhidrato de 3-[(6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo (clorhidrato de Compuesto No. 1-4)

10 (23a) (6-Etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanol

Se disolvió 2-nitro-4-etoxi(metil)carbamato de ter-butilo (4 g, 13.5 mmol) en 100 ml de etanol, y se agregó paladio sobre carbono al 10% (1 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas. El catalizador se eliminó a través de celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y ácido hidroclicórico-dioxano 4 N (30 ml). Se agregó ácido glicólico (2.05 g, 27 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 5.5 horas. La solución de reacción se enfrió y posteriormente se neutralizó con bicarbonato de sodio. Los cristales fueron generados y se filtraron y lavaron con agua y acetato de etilo para obtener 1.51 g del compuesto deseado (rendimiento: 54%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.36 (3H, t, J = 7 Hz), 3.77 (3H, s), 4.07 (2H, q, J = 7 Hz), 4.65 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8 Hz).

(23b) Clorhidrato de 3-[(6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.91 g, 4.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.13 g, 4.5 mmol) a una solución de [6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanol (0.60 g, 2.0 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.46 g, 3.0 mmol) en

tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 1/2). Posteriormente, se agregó una
5 solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4N (10 ml), seguido de agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0.49 g, rendimiento: 65%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

10 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.71 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 2.2, 8.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.49 (1H, ddd, J = 1.3, 2.6, 8.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 7.5, 8.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 1.3, 7.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.72
15 (1H, d, J = 2.6 Hz).

MS (ESI+) m/z : 341 ($M+H$) $^+$, 363 ($M+Na$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 341.15051 ($M+H$) $^+$, calculado 341.15013 (0.37 mmu).

(Ejemplo 24) Clorhidrato de ácido 3-[(6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoico (clorhidrato de Compuesto
20 No. 1-3)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (10 ml, 10 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-[(6-etoxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo (0.38 g,
25 1.0 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroc্লórico concentrado (1.5 ml) y posteriormente se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para
30 obtener el compuesto del título (0.22 g, rendimiento: 61%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz),

3.98 (3H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.71 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 2.2, 8.9$ Hz), 7.45 (1H, ddd, $J = 1.1, 2.6, 8.2$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 7.5, 8.2$ Hz), 7.65 (1H, ddd, $J = 1.1, 1.3, 7.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 1.3, 2.6$ Hz).

5 MS (ESI+) m/z : 327 ($M+H$)⁺, 349 ($M+Na$)⁺, 371 ($M+2Na-H$)⁺.

HRMS (ESI+) m/z : 327.13292 ($M+H$)⁺, calculado 327.13448 (-1.56 mmu).

(Ejemplo 25) Diclorhidrato de 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo (diclorhidrato de
10 Compuesto No. 1-148)

(25a) [1-Metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se agregó ácido glicólico (2.75 g, 36.2 mmol) a una solución mezclada de 2-amino-5-(piridin-3-iloxi)fenil(metil)carbamato de ter-butilo (7.61 g, 24.1 mmol)
15 [US6432993 B1] en 1,4-dioxano (75 ml) y una solución de ácido hidrocórico 4N (75 ml). La mezcla se agitó a una temperatura de 50°C durante 30 minutos y se calentó bajo reflujo durante siete horas. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, seguido de
20 extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: acetato de
25 etilo/metanol = 5/1) para obtener el compuesto del título deseado (4.31 g, 16.9 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.25-7.28 (2H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.34-8.42 (2H, m).

30 (25b) Diclorhidrato de 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se disolvió [1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol sintetizado en el Ejemplo 25a (1.0 g, 3.92 mmol) en tolueno (17 ml). Se agregaron 3-hidroxibenzoato de metilo (895 mg, 5.88 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2.97 g, 9.65 mmol) y n-tributilfosfina (2.90 ml, 11.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: acetato de etilo/metanol = 5/1) para obtener 3-{[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo (1.5 g, 3.85 mmol). Se disolvió 3-{[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo (681 mg, 1.75 mmol) en acetato de etilo (15 ml). Se agregó ácido hidrocórico 4 N (solución en 1,4-dioxano, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración y se recristalizó a partir de etanol para obtener el compuesto del título deseado (627 mg, 1.36 mmol).

Pf 195-208°C.

IR (KBr) ν_{max} 1238, 1272, 1489, 1546, 1707.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.75 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 7.73-7.82 (3H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.57 (1H, dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 390 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_3O_4 \cdot 2(HCl)$: C, 57.15; H, 4.58; Cl, 15.34; N, 9.09. Encontrado C, 53.52; H, 4.99; Cl, 14.73; N, 8.48.

(Ejemplo 26) Ácido 3-{[1-etil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-147)

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N

(2.26 ml, 2.26 mmol) a una solución del intermediario 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 25b (800 mg, 2.05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante una hora. La solución de reacción se ajustó a un pH 7 con una solución de ácido hidroclicórico 1N. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título deseado (332 mg, 0.885 mmol).

Pf 240-245°C.

IR (KBr) $\nu_{\max}$ 1219, 1290, 1421, 1478, 1586, 1697.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.34-7.47 (5H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 8.32 (1H, dd, $J = 4.0, 1.5$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 2.8, 0.9$ Hz).

MS (FAB) m/z : 376 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{21}H_{17}N_3O_4$: C, 67.19; H, 4.56; N, 11.19. Encontrado C, 67.14; H, 4.71; N, 11.04.

(Ejemplo 27) Ácido 3-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-165)

(27a) [5-(4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo la sustancia del título (3.2 g, rendimiento: 88%) en la forma de un sólido color amarillo mediante la síntesis a partir de 4-fluorofenol (1.1 g, 10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.9 g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.38 g, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 ml) en la misma forma que en el Ejemplo (28a) y cristalización a partir de hexano.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.26 (3H, s), 6.81 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 6.85 (1H, br s),

7.07-7.17 (4H, m), 7.93-7.97 (1H, m).

(27b) [2-Amino-5-(4-fluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el
 5 Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato ter-butilo producido en el Ejemplo (27a) (3.2 g, 8.8 mmol), polvo de hierro (2.4 g, 12 mmol), cloruro de amonio (0.24 g, 1.2 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la
 10 siguiente reacción.

(27c) [6-(4-Fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

La síntesis se llevó a cabo en la misma forma que en el
 Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el
 15 Ejemplo (27b) (2.9 g, 8.8 mmol), ácido glicólico (1.0 g, 13 mmol) y una solución de ácido hidroclicórico-1,4-dioxano 4N (40 ml). El aceite café oscuro resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(27d) 3-{[6-(4-Fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo
 20

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (27c) (0.30 g, 1.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.25 g, 1.7 mmol), tri-n-butilfosfina (0.55 ml, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.56 g, 2.2 mmol) y diclorometano (6.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.36 g, rendimiento: 81%).

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s),
 30 5.39 (2H, s), 6.94-7.05 (5H, m), 7.29 (1H, br s), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71-7.74 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 407 (M+H)⁺.

(27e) Ácido 3-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (27d) (0.34 g, 0.84 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.3 ml, 1.3 mmol) y 1,4-dioxano para obtener el compuesto deseado (0.10 g, 10 rendimiento: 37%) en la forma de un sólido color blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.19 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 15 7.63 (1H, s), 13.03 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z: 393 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₄H₂₂N₂O₅+0.14H₂O: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Encontrado C, 66.85; H, 4.46; N, 7.21; F, 4.81.

20 (Ejemplo 28) ácido 3-[[6-(2-Fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-164)

(28a) [5-(2-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se disolvió 2-fluorofenol (0.16 ml, 1.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se 25 agregaron (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (500 mg, 1.7 mmol) e hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.84 g, 1.9 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura de 80°C durante siete horas. La solución de reacción se concentró y se agregó 30 una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción dos veces con éter dietílico. Posteriormente las

capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

5 (28b) [2-amino-5-(2-fluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se agregaron polvo de hierro (0.47 g, 8.8 mmol) y cloruro de amonio (0.047 g, 0.88 mmol) a una mezcla de [5-(2-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (28a) (0.74 g, 1.7 mmol), etanol (8.0 ml) y agua (4.0 ml), y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante dos horas. La materia insoluble se filtró a través de celita. Se agregó agua al filtrado concentrado, seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. Posteriormente las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

20 (28c) [6-(2-Fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

[2-Amino-5-(2-fluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (28b) (0.58 g, 1.749 mmol) se disolvió en una solución de ácido hidroclicórico-1,4-dioxano 4 N (10 ml). Se agregó ácido glicólico (0.20 g, 2.6 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1.5 días. La solución de reacción se concentró y se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. Posteriormente, las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo resultante se sometió a purificación simple mediante

cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1 → únicamente acetato de etilo → metanol/diclorometano = 1/5). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el aceite color oscuro resultante se utilizó
5 directamente para la siguiente reacción.

(28d) 3-{[6-(2-Fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se agregaron tri-n-butilfosfina (0.36 ml, 1.4 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.36 g, 1.4 mmol) a una solución de
10 [6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol
producido en el Ejemplo (28c) (0.20 g, 0.7 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.16 g, 1.1 mmol) en diclorometano, seguido de agitación durante 12 horas. La solución de reacción se concentró y posteriormente se suspendió en un solvente
15 mezclado de hexano/acetato de etilo (= 3/2). Después de tratamiento ultrasónico, el solvente precipitado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 5/1 → 1/1). El
20 compuesto deseado (0.16 g, rendimiento: 58%) se obtuvo mediante secado bajo presión reducida.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70-7.74 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(28e) Ácido 3-{[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N
30 (0.54 ml, 0.54 mmol) a una solución de 3-{[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producida

en el Ejemplo (28d) (0.16 g, 0.36 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 70°C durante 1.5 horas. La solución de reacción se concentró y se agregó agua. La mezcla se neutralizó mediante adición en forma de gotas de una
5 solución de ácido hidroclicórico 1 N. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto deseado (0.096 g, rendimiento: 68%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s),
10 6.94 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz), 7.04-7.09 (1H, m), 7.18 (2H, ddd, $J = 3.1, 3.3, 6.1$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, s), 13.03 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 393 ($M+H$) $^+$.

15 Análisis calculado para $C_{22}H_{17}FN_2O_4+0.14H_2O$: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Encontrado C, 66.86; H, 4.48; N, 7.08; F, 4.80.

(Ejemplo 29) ácido 3-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-173)

20 (29a) [5-(3-Metoxifenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 3-metoxifenol (0.19 ml, 1.7 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (0.50 g, 1.7
25 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.84 g, 1.9 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(29b) [2-Amino-5-(3-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

30 Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(3-metoxifenoxi)-2-

nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (29a) (0.65 g, 1.7 mmol), polvo de hierro (0.47 g, 8.7 mmol), cloruro de amonio (0.047 g, 0.87 mmol), etanol (8.0 ml) y agua (4.0 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la

5 siguiente reacción.

(29c) [6-(3-Metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(3-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (29b) (0.60 g, 1.7 mmol), ácido glicólico (0.20 g, 2.6 mmol) y una solución de ácido hidroclicórico-1,4-dioxano 4N (10 ml). El aceite color café oscuro resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

15 (29d) 3-[[6-(3-Metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (29c) (0.24 g, 0.85 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.43 ml, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.43 g, 1.7 mmol) y diclorometano (6.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.23 g, rendimiento: 65%).

25 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.55-6.58 (2H, m), 6.61-6.69 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.03 (1H, s).

(29e) Ácido 3-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

30

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo

de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (29d) (0.23 g, 0.56 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0.83 ml, 0.83 mmol) y 1,4-dioxano para obtener el compuesto deseado (0.20 g, rendimiento: 89%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.55-6.58 (2H, m), 6.61-6.69 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.03 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 405 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 + 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 67.31; H, 5.08; N, 6.83. Encontrado C, 67.47; H, 4.94; N, 6.92.

(Ejemplo 30) Ácido 3-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-174)

(30a) [5-(4-Metoxifenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 4-metoxifenol (0.20 g, 1.7 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (0.50 g, 1.7 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.84 g, 1.9 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(30b) [2-Amino-5-(4-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-metoxifenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (30a) (0.65 g, 1.7 mmol), polvo de hierro (0.47 g, 8.7 mmol), cloruro de amonio (0.047 g, 0.87 mmol), etanol (8.0 ml) y agua (4.0 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la

siguiente reacción.

(30c) [6-(4-Metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
5 Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(4-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el
Ejemplo (30b) (0.60 g, 1.7 mmol), ácido glicólico (0.40 g, 5.2
mmol) y una solución de ácido hidroclicórico-1,4-dioxano 4N (20
ml). El aceite color café oscuro resultante se utilizó
10 directamente para la siguiente reacción.

(30d) 3-{[6-(4-Metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo
de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(4-metoxifenoxi)-
15 1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo
(30c) (0.23 g, 0.79 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.18 g,
1.2 mmol), tri-n-butilfosfina (0.40 ml, 2.0 mmol), 1,1'-
(azodicarbonil)dipiperidina (0.39 g, 2.0 mmol) y diclorometano
(4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.25 g,
20 rendimiento: 75%) en la forma de un aceite color café pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s),
3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.88-6.91 (3H, m), 6.97-7.01 (3H, m),
7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.66-7.73 (3H, m).

(30e) Ácido 3-{[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de
acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(4-metoxifenoxi)-
1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo
producido en el Ejemplo (30d) (0.25 g, 0.59 mmol), una solución
30 acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0.89 ml, 0.89 mmol) y 1,4-
dioxano para obtener el compuesto deseado (0.21 g,

rendimiento: 86%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.36 (2H, br. s.), 6.87-6.93 (3H, m) 6.98 (3H, d, J = 8.3 Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.65-7.76 (3H, m).

5 MS (FAB) m/z : 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{02}\text{N}_2\text{O}_5+1.5\text{H}_2\text{O}$: C, 64.03; H, 5.37; N, 6.49. Encontrado C, 63.96; H, 5.30; N, 6.52.

(Ejemplo 31) Clorhidrato de ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi]benzoico (clorhidrato del Compuesto

10 No. 1-51)

(31a) [5-(3-Fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se agregó hidruro de sodio (56%, 0.38 g, 10 mmol) a una solución de 3-clorofenol (1.29 g, 10 mmol) y (5-cloro-2-
15 nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.87 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 80°C durante seis horas. Después se deja enfriar, se agregó agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de
20 etilo (100 ml). Posteriormente, la capa orgánica se lavó dos veces con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 6:1) para obtener el compuesto del
25 título (3.79 g, rendimiento: 99%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 6.89 (1H, br s), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.24-7.26 (1H,
30 m), 7.38 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(31b) [2-Amino-5-(3-clorofenoxi)fenil]metilcarbamato de

ter-butilo

Una solución de [5-(3-clorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenida en el Ejemplo (31a) (3.79 g, 10 mmol), cloruro de amonio (0.27 g, 5.0 mmol) y
5 polvo de hierro (2.79 g, 50 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante una hora. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y posteriormente se agregó agua (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100
10 ml). Posteriormente la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1) para obtener el compuesto del título (3.49 g, rendimiento: 99%) en la forma de
15 un aceite color amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.41 (9H, s), 3.16 (3H, s), 3.70 (2H, br s), 6.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.82-6.90 (4H, m), 6.99-7.01 (1H, m), 7.20 (1H, t, $J = 8.2$ Hz).

(31c) [6-(3-Clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Una solución de [2-amino-5-(3-clorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo (3.49 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo (31b) y ácido glicólico (1.52 g, 20 mmol) en ácido hidroclicórico-dioxano 4 M (10 ml) se agitó con
25 calentamiento bajo reflujo durante nueve horas. Después de dejarse enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml). Posteriormente la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de
30 concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (cloruro de

metileno:metanol, 95:5) para obtener el compuesto del título (0.66 g, rendimiento: 23%) en la forma de un polvo color café pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.79 (3H, s), 4.91 (2H, s),
5 6.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.95 (1H, s), 6.98-7.01 (2H, m), 7.05
(1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, d, J =
9.4 Hz).

(31d) 3-{{[6-(3-Clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

10 Una solución de [6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenida en el Ejemplo (31c) (660 mg, 2.3 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (522 mg, 3.4 mmol), tri-n-butilfosfina (925 mg, 4.6 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.15 g, 4.6 mmol) en cloruro de
15 metileno (5 ml) se agitó durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró y posteriormente se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1) para obtener el compuesto del título (935 mg, rendimiento: 97%) en la forma de un sólido amorfo color blanco.

20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.89 (1H, ddd, J = 0.8, 3.1, 8.2 Hz), 6.97 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.01-7.07 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 1.1, 7.4 Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.4 Hz).

25 (31e) Clorhidrato de ácido 3-{{[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Una solución de 3-{{[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (31d) (933 mg, 2.21 mmol) en una solución acuosa de
30 hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y dioxano (10 ml) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante dos horas. Después de

dejarse enfriar, se agregó ácido hidroclicórico 5 M (20 ml) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (829 mg, rendimiento: 84%) en la forma de un polvo color blanco.

5 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.91 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 3.1, 9.0 Hz), 7.04 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.42-7.44 (1H, m), 7.49 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 9.0 Hz).

10 MS (FAB+) m/z : 409 ($M+H$) $^+$.

Pf: 218-222°C.

(Ejemplo 32) Ácido 3-[[1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-167)

(32a) Metil[5-(3-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de ter-
15 butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando m-cresol (0.36 ml, 3.5 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)-metil-carbamato de ter-butilo (1.0 g, 3.5 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.17 g, 3.8 mmol) y N,N-
20 dimetilformamida (20 ml). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(32b) [2-Amino-5-(3-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
25 Ejemplo (28b) utilizando metil[5-(3-metilfenoxi)-2-nitrofenil]-carbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (32a) (1.2 g, 3.5 mmol), polvo de hierro (0.93 g, 17 mmol), cloruro de amonio (0.093 g, 1.7 mmol), etanol (16 ml) y agua (8.0 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

30 (32c) [1-Metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se disolvió [2-amino-5-(3-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (32b) (1.1 g, 3.5 mmol) en una solución de ácido hidroclicórico-1,4-dioxano 4N (20 ml). Se agregó ácido glicólico (0.80 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó
5 bajo reflujo durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y posteriormente se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml × 2). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera (80 ml) y posteriormente se secó sobre
10 sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto deseado (0.59 g, rendimiento: 63%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.32 (3H, s), 3.75 (3H, s),
15 4.90 (2H, s), 6.80 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.94-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(32d) 3-[[1-Metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de
20 acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (32c) (0.24 g, 0.89 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.45 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.45 g, 1.8 mmol) y diclorometano
25 (6.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.31 g, rendimiento: 85%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, br s), 3.92 (3H, s),
5.39 (2H, s), 6.78-6.83 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.38
30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (1H, td, $J = 1.2, 1.4, 7.6$ Hz), 7.71-7.75 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 403 (M+H)⁺.

(32e) Ácido 3-{{1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{{1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (32d) (0.29 g, 0.72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.1 ml, 1.1 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.17 g, rendimiento: 60%) en la forma de un sólido color blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.27 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.74-6.83 (2H, m), 6.87-6.97 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.2, 1.4, 7.6 Hz), 7.62-7.68 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 389 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₂₀N₂O₄+0.33H₂O: C, 70.04; H, 5.28; N, 7.10. Encontrado C, 69.99; H, 5.16; N, 7.15.

(Ejemplo 33) Ácido 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico (Compuesto No. 1-176)

(33a) Metil{2-nitro-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}carbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (4.28 g, rendimiento: 99%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando 3-trifluorometoxifenol (1.78 g, 10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.87 g, 10 mmol) e hidruro de sodio (56%, 0.38 g, 10 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.89-6.91 (2H, m), 6.99 (1H, s.), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(33b)

{2-Amino-5-[3-

(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (3.98 g, rendimiento: 99%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31b) utilizando metil{2-nitro-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}carbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (33a) (2.87 g, 10 mmol) y polvo de hierro (2.79 g, 50 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.41 (9H, brs), 3.15 (3H, s), 3.72 (2H, br s), 6.76-6.89 (5H, m), 7.26-7.30 (2H, m).

(33c)

{1-Metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-

bencimidazol-2-il}metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (3.08 g, rendimiento: 91%) en la forma de un polvo color café pálido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31c) utilizando {2-amino-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (33b) (3.98 g, 10 mmol) y ácido glicólico (1.52 g, 20 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.79 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.92-6.95 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(33d)

3-({1-Metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-

bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (3.52 g, rendimiento: 91%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31d) utilizando {1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metanol obtenido en el Ejemplo (33c) (3.08 g, 9.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.08 g, 13.7 mmol), tri-n-butilfosfina (3.68 g, 18.2 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4.59 g,

18.2 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J = 2.4, 7.4 Hz), 6.93-6.96 (1H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.69-7.74 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(33e) Ácido 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi]benzoico

Se agitó una solución de 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (33d) (3.52 g, 7.45 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (20 ml) y dioxano (40 ml) con calentamiento bajo reflujo durante dos horas. Después de dejarse enfriar, se agregó ácido hidroclicórico 1 M (50 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración. El sólido se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml), y se agregó ácido hidroclicórico 1 M (50 ml). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (2.75 g, rendimiento: 81%) en la forma de un polvo color blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3.83 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.95-6.97 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.07-7.09 (1H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.58 (1H, dt, J = 1.2, 7.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.2, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.2 Hz), 13.08 (1H, br s).

MS (FAB+) m/z: 459 (M+H)⁺.

Pf: 221-227°C.

(Ejemplo 34) Ácido 3-{{6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-187)

(34a) [5-(4-Fluoro-3-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el

Ejemplo (28a) utilizando 4-fluoro-3-metilfenol (0.78 ml, 7.0 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.0 g, 7.0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.28 g, 7.0 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El aceite color amarillo
5 resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(34b) [2-amino-5-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2-
10 nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (34a) (2.6 g, 7.0 mmol), polvo de hierro (1.9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0.19 g, 3.5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

15 (34c) [6-(4-Fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

El [2-amino-5-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (34b) (2.4 g, 7.0 mmol) se disolvió en ácido hidroc্লórico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml).
20 Se agregó ácido glicólico (0.80 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml), seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica resultante
25 se lavó con salmuera (80 ml) y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto deseado (1.5 g, rendimiento: 77%) en la forma de un sólido color café rojizo
30 pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.78

(3H, s), 4.05 (1H, br s), 4.91 (2H, s), 6.75-6.81 (1H, m), 6.83 (2H, dd, J = 2.9, 6.1 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(34d) 3-{[6-(4-Fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (34c) (0.25 g, 0.88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.44 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.44 g, 1.8 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0.30 g, rendimiento: 80%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.76-6.86 (2H, m), 6.92-7.00 (3H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.71 (3H, d, J = 8.6 Hz).

(34e) Ácido 3-{[6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (34d) (0.31 g, 0.72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.2 ml, 1.2 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.24 g, rendimiento: 81%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 2.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.80-6.87 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.12 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 407 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₄+0.10HCl: C, 67.37; H, 4.69; F, 4.63; N, 6.83; Cl, 0.86. Encontrado C, 67.24; H, 4.70; F, 4.56; N, 7.00; Cl, 0.64.

- 5 (Ejemplo 35) Ácido 3-{[6-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-180)

(35a) [5-(3,4-Difluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
10 Ejemplo (28a) utilizando 3,4-difluorofenol (0.95 g, 7.0 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.0 g, 7.0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.28 g, 7.0 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El sólido color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

- 15 (35b) [2-Amino-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
Ejemplo (28b) utilizando [5-(3,4-difluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo
20 (35a) (2.7 g, 7.0 mmol), polvo de hierro (1.9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0.19 g, 3.5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

- (35c) [6-(3,4-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol
25

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el
Ejemplo (35b) (2.4 g, 7.0 mmol), ácido glicólico (0.80 g, 10
30 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado (1.5 g,

rendimiento: 76%) en la forma de un sólido color café pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.67-6.74 (1H, m), 6.77-6.85 (1H, m), 6.97 (2H, s), 7.11 (1H, q, $J = 9.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

5 (35d) 3-[[6-(3,4-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo
10 (35c) (0.25 g, 0.88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.44 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.44 g, 1.8 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.30 g, rendimiento: 80%) en la forma de un sólido color blanco.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.40 (2H, s), 5.41 (10H, br s), 6.69-6.75 (1H, m), 6.79-6.85 (1H, m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.74 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 (35e) Ácido 3-[[6-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[6-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de
25 metilo producido en el Ejemplo (35d) (0.31 g, 0.72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.2 ml, 1.2 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.25 g, rendimiento: 82%) en la forma de un sólido color blanco.

30 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.77-6.84 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.10-7.18 (1H, m), 7.35-7.48 (4H, m), 7.55-7.70 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 411 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₂H₁₆F₂N₂O₄+0.10HCl: C, 67.37; H, 4.69; F, 4.63; N, 6.83; Cl, 0.86. Encontrado C, 67.24; H, 4.70; F, 4.56; N, 7.00; Cl, 0.64.

- 5 (Ejemplo 36) Ácido 3-({1-Metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico (Compuesto No. 1-175)

(36a) Metil{2-nitro-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}carbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
10 Ejemplo (28a) utilizando 3-(trifluorometil)fenol (0.87 ml, 7.0 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.00 g, 7.0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.28 g, 7.0 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El sólido color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

- 15 (36b) {2-amino-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
Ejemplo (28b) utilizando de metil{2-nitro-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}carbamato ter-butilo producido en el
20 Ejemplo (36a) (2.9 g, 7.0 mmol), polvo de hierro (1.9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0.19 g, 3.5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

- 25 (36c) {1-Metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando {2-amino-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil}metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (36b) (2.4 g, 7.0 mmol), ácido glicólico
30 (0.80 g, 10 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado

(1.3 g, rendimiento: 57%) en la forma de un sólido color café pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.09-7.18 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

(36d) 3-({1-Metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando {1-metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metanol producido en el Ejemplo (36c) (0.25 g, 0.88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.44 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.44 g, 1.8 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.33 g, rendimiento: 81%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (8H, s), 5.41 (2H, s), 7.00-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.28-7.46 (4H, m), 7.68-7.79 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(36e) Ácido 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el Ejemplo (36d) (0.33 g, 0.72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.1 ml, 1.1 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.28 g, rendimiento: 89%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.32-7.50 (4H,

m), 7.60 (3H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 443 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₇F₃N₂O₄+0.10HCl: C, 61.93; H, 3.86; F, 12.78; N, 6.28; Cl, 0.79. Encontrado C, 61.78; H, 3.85; F, 12.55; N, 6.37; Cl, 0.83.

(Ejemplo 37) Ácido 3-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-186)

(37a) [5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 3-fluoro-4-metilfenol (0.93 g, 7.4 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.0 g, 7.0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.29 g, 7.4 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(37b) [2-Amino-5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (37a) (2.6 g, 7.0 mmol), polvo de hierro (1.9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0.19 g, 3.5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(37c) [6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (37b) (2.4 g, 7.0 mmol), ácido glicólico (0.80 g, 10 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (20 ml) y 1,4-

dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado (1.6 g, rendimiento: 81%) en la forma de un sólido color café pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.24 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.90 (2H, s), 6.63-6.72 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(37d) 3-[[6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (37c) (0.25 g, 0.88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.44 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.44 g, 1.8 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0.30 g, rendimiento: 82%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.24 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.66-6.71 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.67-7.70 (1H, m), 7.71-7.75 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(37e) Ácido 3-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (37d) (0.30 g, 0.72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.1 ml, 1.1 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.27 g, rendimiento: 94%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.18 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.72 (6H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 6.80 (6H, dd, $J =$

2.5, 11.1 Hz), 6.95 (6H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.25 (6H, t, J = 8.6 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 13.08 (1H, br s).

5 MS (FAB) m/z: 407 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₄: C, 67.97; H, 4.71; F, 4.67; N, 6.89. Encontrado C, 67.58; H, 4.63; F, 4.67; N, 6.91.

(Ejemplo 38) Ácido 3-{[6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-207)

10 (38a) [5-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (7.94 g, rendimiento: 99%) en la forma de un polvo color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando
15 3-cloro-5-fluorofenol (2.93 g, 20 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (5.73 g, 20 mmol) y hidruro de sodio (56%, 0.76 g, 20 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.33 (6H, s), 1.51 (3H, s), 3.28 (3H, s), 6.74 (1H, dt, J = 2.4, 9.0 Hz), 6.90-6.93 (3H, m),
20 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(38b) [2-Amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (7.34 g, rendimiento: 99%) en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31b) utilizando
25 [5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (38a) (7.94 g, 20 mmol) y polvo de hierro (5.59 g, 100 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.42 (9H, s), 3.15 (3H, s),
30 3.74 (2H, br s), 6.53 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.68-6.82 (4H, m), 7.04 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz).

(38c) [6-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.99 g, rendimiento: 49%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31c) utilizando [2-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de terbutilo obtenido en el Ejemplo (38b) (7.34 g, 20 mmol) y ácido glicólico (3.04 g, 40 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.58 (1H, dt, $J = 2.4, 10.2$ Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 2.0, 9.4$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(38d) 3-{[6-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.30 g, rendimiento: 32%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31d) utilizando [6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (38c) (2.99 g, 9.75 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.22 g, 14.6 mmol), tri-n-butilfosfina (3.94 g, 19.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4.92 g, 19.5 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.59 (1H, dt, $J = 2.4, 9.8$ Hz), 6.75 (1H, s), 6.80 (1H, dt, $J = 2.4, 7.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.7, 8.2$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(38e) Ácido 3-[6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi]benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.26 g,

rendimiento: 86%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (33e) utilizando 3-{{[6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (38d) (1.30 g, 2.95 mmol).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.15 (1H, dt, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.2, 7.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 1.2, 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.04 (1H, s).

MS (FAB+) m/z : 427 ($M+H$) $^+$.

Pf: 209-213°C.

(Ejemplo 39) Ácido 3-{{[6-(3,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-181)

(39a) [5-(3,5-difluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 3,5-difluorofenol (2.9 g, 22 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (6.0 g, 21 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.88 g, 22 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 ml). El sólido color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(39b) [2-Amino-5-(3,5-difluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(3,5-difluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (39a) (8.4 g, 22 mmol), polvo de hierro (5.9 g, 110 mmol), cloruro de amonio (0.59 g, 11 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El sólido color café rojizo resultante se utilizó directamente

para la siguiente reacción.

(39c) [6-(3,5-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(3,5-difluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (39b) (7.7 g, 22 mmol), ácido glicólico (2.5 g, 33 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto deseado (4.5 g, 10 rendimiento: 69%) en la forma de un sólido color gris pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.42-6.55 (3H, m), 7.00 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(39d) 3-{[6-(3,5-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (39c) (0.25 g, 0.88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.44 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.44 g, 1.8 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.32 g, 20 rendimiento: 86%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.86 (3H, s), 3.92 (3H, s), 25 3.93 (9H, s), 5.41 (2H, s), 6.44-6.55 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 1.4, 2.5$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(39e) Ácido 3-{[6-(3,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de

acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[6-(3,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (39d) (0.32 g, 0.75 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.9 ml, 1.9 mmol) y
5 1,4-dioxano (1.5 ml) para obtener el compuesto deseado (0.23 g, rendimiento: 76%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.85 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.69 (2H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 6.95 (1H, tt, $J = 2.2, 9.3$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.30-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 1.6, 2.4$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 411 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4+1.00H_2O$: C, 61.68; H, 4.24; F, 8.87; N, 6.54. Encontrado C, 61.58; H, 3.95; F, 9.06;
15 N, 6.51.

(Ejemplo 40) Ácido 3-[[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-188)

(40a) 1-Fluoro-3-metoxi-5-metilbenceno

Se agitó una solución mezclada de 3-bromo-5-fluoroanisole (2.05 g, 10 mmol), trimetilboroxina (50% solución en THF, 2.51 g, 20 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (0.82 g, 1.0 mmol) y carbonato de cesio (6.52 g, 20 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (50 ml) con calentamiento bajo reflujo durante 10 horas. Después de dejarse enfriar, se agregó agua (100 ml) a la
20 solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (200 ml) dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con agua (100 ml) dos veces y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice
25 (hexano:acetato de etilo, 6:1) para obtener el compuesto del título (1.40 g, rendimiento: 66%) en la forma de un aceite color

amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.78 (3H, s), 6.44 (1H, dd, J = 2.0, 11.0 Hz), 6.50 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.51 (1H, s).

(40b) 3-Fluoro-5-metilfenol

Se agitó a una temperatura de 0°C durante 10 horas una solución de 1-fluoro-3-metoxi-5-metilbenzene obtenido en el Ejemplo (40a) (0.92 g, 6.56 mmol) y tribromuro de boro (1.0 M solución en cloruro de metileno, 8.53 ml, 8.53 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). Se agregó agua (100 ml) a la solución de reacción seguido de extracción con cloruro de metileno (100 ml). Posteriormente la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (0.83 g, rendimiento: 99%) en la forma de un aceite color amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.06 (3H, s), 4.97 (1H, s), 6.37 (1H, dt, J = 2.4, 10.2 Hz), 6.44 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 8.6 Hz).

20 (40c) [5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.71 g, rendimiento: 69%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando 3-fluoro-5-metilfenol obtenido en el Ejemplo (40b) (0.83 g, 6.56 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (1.88 g, 6.56 mmol) y hidruro de sodio (56%, 0.25 g, 6.56 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.33 (6H, s), 1.51 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.63 (1H, dt, J = 2.4, 9.4 Hz), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(40d)

[2-amino-5-(3-fluoro-5-

metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.38 g, rendimiento: 88%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31b) utilizando [5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (40c) (1.71 g, 4.54 mmol) y polvo de hierro (1.27 g, 22.7 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.41 (9H, s), 2.29 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.70 (2H, br s), 6.42-6.56 (3H, m), 6.75-6.83 (3H, m).

(40e) [6-(3-Fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (0.76 g, rendimiento: 67%) en la forma de un aceite color café pálido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31c) utilizando [2-amino-5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (40d) (1.38 g, 3.98 mmol) y ácido glicólico (0.61 g, 7.97 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.31 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.49 (1H, dt, $J = 2.0, 10.2$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.61 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.99-7.01 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 9.4$ Hz).

(40f)

3-[[6-(3-Fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (0.82 g, rendimiento: 74%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31d) utilizando [6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (40e) (0.76 g, 2.65 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.61 g, 3.98 mmol), tri-n-butilfosfina

(1.07 g, 5.31 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.34 g, 5.31 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.30 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.49 (1H, dt, $J = 2.4, 10.2$ Hz), 6.58
5 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.00-7.03 (2H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (1H, dt, $J = 1.6, 8.6$ Hz), 7.72-7.76 (2H, m).

(40g) Ácido 3-{[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

10 Se obtuvo el compuesto del título deseado (0.55 g, rendimiento: 73%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (33e) utilizando 3-{[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (40f) (0.82
15 g, 1.86 mmol).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.25 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.58-6.60 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.37-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.57 (1H, dt, $J = 1.2, 7.8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 1.2, 2.4$
20 Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 13.03 (1H, s).

MS (FAB+) m/z : 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Pf: 224-226°C.

(Ejemplo 41) Ácido 3-{[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-179)

25 (41a) [5-(2,5-Difluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28a) utilizando 2,5-difluorofenol (5.1 g, 38 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (9.8
30 g, 34 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.5 g, 38 mmol) y N,N-dimetilformamida (90 ml) para obtener el compuesto

deseado (12 g, rendimiento: 92%) en la forma de un sólido color amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, br. s.), 3.28 (3H, s), 6.81-7.07 (4H, m), 7.17-7.26 (1H, m), 7.96
5 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(41b) [2-Amino-5-(2,5-difluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(2,5-difluorofenoxi)-2-
10 nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (41a) (12 g, 31 mmol), polvo de hierro (8.4 g, 160 mmol), cloruro de amonio (0.84 g, 16 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El sólido color café rojizo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

15 (41c) [6-(2,5-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(2,5-difluorofenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el
20 Ejemplo (41b) (11 g, 31 mmol), ácido glicólico (3.6 g, 47 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto deseado (7.6 g, rendimiento: 83%) en la forma de un sólido color café pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.77 (3H, s), 4.91 (2H, s),
25 6.60-6.71 (1H, m), 6.71-6.82 (1H, m), 6.97-7.06 (2 H, m), 7.09-7.21 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(41d) 3-{[6-(2,5-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(2,5-difluorofenoxi)-
30 1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo

(41c) (0.25 g, 0.86 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.43 ml, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.43 g, 1.7 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.28 g, 5 rendimiento: 78%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm: 3.84 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 5.40 (2 H, s), 6.65-6.71 (1H, m), 6.73-6.80 (1H, m), 7.01-7.05 (2 H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 2.7, 8.2$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.67-7.77 (3 H, m).

10 (41e) Ácido 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de 15 metilo producido en el Ejemplo (41d) (0.28 g, 0.67 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.0 ml, 1.0 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.25 g, rendimiento: 91%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.47 (2H, s), 20 6.88-6.95 (1H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.38 (2H, s), 7.41-7.48 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 411 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 + 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 63.69; 25 H, 4.01; F, 9.16; N, 6.75. Encontrado C, 63.84; H, 4.05; F, 9.22; N, 6.83.

(Ejemplo 42) Ácido 3-[[6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-170)

(42a) [5-(3-Etilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter- 30 butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (20.5 g,

rendimiento: 97%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando 3-etilfenol (6.72 g, 55 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (14.19 g, 49.5 mmol) e hidruro de sodio (56%, 2.10 g, 55.0 mmol).

¹H-RMN (CD Cl₃, 400 MHz) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.26 (3H, s), 6.82-6.94 (4H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(42b) [2-Amino-5-(3-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (18.2 g, rendimiento: 99%) obtenido en la forma de un aceite color café pálido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31b) utilizando [5-(3-etilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (42a) (19.8 g, 53.2 mmol) y polvo de hierro (14.9 g, 266 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.56 (9H, s), 2.61 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.15 (3H, s), 3.66 (2H, br s), 6.73-6.84 (5H, m), 6.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz).

(42c) [6-(3-Etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (15.0 g, rendimiento: 83%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31c) utilizando [2-amino-5-(3-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (42b) (18.2 g, 53.2 mmol) y ácido glicólico (8.09 g, 106 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.8 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.77 (3H, s), 4.08 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J =

2.0, 8.2 Hz), 6.86 (1H, s), 6.94-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(42d) 3-{{[6-[3-Etilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

5 Se obtuvo el compuesto del título deseado (18.5 g, rendimiento: 80%) en la forma de un aceite color amarillo pálido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31d) utilizando [6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol
10 obtenido en el Ejemplo (42c) (12.5 g, 44.3 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (10.1 g, 66.5 mmol), tri-n-butilfosfina (17.9 g, 88.7 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (22.4 g, 88.7 mmol).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz,) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.8 Hz), 2.63 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.82
15 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.87 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.72-7.74 (2H, m).

(42e) Ácido 3-{{[6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico
20

Se obtuvo el compuesto del título deseado (14.2 g, rendimiento: 83%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (33e) utilizando 3-{{[6-[3-etilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato
25 obtenido de metilo en el Ejemplo (42d) (14.7 g, 35.3 mmol).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.57 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.84 (1H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.25 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.45
30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.63-7.65 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB+) m/z: 403 (M+H)⁺.

Pf: 204-208°C.

(Ejemplo 43) Ácido 3-{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-178)

5 (43a) 5-(2,4-Difluorofenoxi)-N-metil-2-nitroanilina

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 2,4-difluorofenol (5.2 g, 38 mmol), 5-cloro-N-metilnitroanilina (6.5 g, 35 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.8 g, 46 mmol) y N,N-dimetilformamida (80 ml).

10 El sólido color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(43b) 4-(2,4-Difluorofenoxi)-2-N-metilaminoanilina

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando 5-(2,4-difluorofenoxi)-N-metil-2-nitroanilina (9.8 g, 35 mmol) producido en el Ejemplo (43a), polvo de hierro (9.3 g, 170 mmol), cloruro de amonio (0.93 g, 17 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite color café rojizo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

20 (43c) [6-(2,4-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-N-metilaminoaniline producido en el Ejemplo (43b) (2.4 g, 7.0 mmol), ácido glicólico (3.1 g, 41 mmol), una solución de ácido hidrocórico 5 N (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto deseado (7.7 g, rendimiento: 76%) en la forma de un sólido color gris rojizo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.74 (3H, s), 4.58 (1H, br s), 4.87 (2H, s), 6.79-6.90 (2H, m), 6.90-7.07 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(43d) 3-{[6-(2,4-Difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-

il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo 5 (43c) (0.25 g, 0.86 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.43 ml, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.43 g, 1.7 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.31 g, rendimiento: 84%) en la forma de un sólido color blanco.

10 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.94-7.07 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.66-7.76 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 (43e) Ácido 3-{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (43d) (0.31 g, 0.73 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.2 ml, 1.2 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.14 g, rendimiento: 48%) en la forma de un sólido color blanco.

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.19 (1H, dt, $J = 5.9, 9.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J = 7.82$ Hz), 7.44-7.51 (1H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 1.4, 2.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4+0.50\text{H}_2\text{O}$: C, 63.01; H, 4.09; F, 9.06; N, 6.68. Encontrado C, 63.13; H, 3.86; F, 9.20;

N, 6.70.

(Ejemplo 44) Ácido 3-[[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-166)

(44a) Metil[5-(2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de ter-
5 butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 2-metilfenol (4.53 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-
10 butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(44b) [2-Amino-5-(2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

15 Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando de metil[5-(2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (44a) (12.5 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174
20 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(44c) [1-Metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (6.71 g, 25 rendimiento: 72%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (44b) (11.5 g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.28 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.83-6.87 (1H, m), 6.91

(1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(44d) 3-[[1-Metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

5 Se obtuvo el compuesto del título deseado (7.33 g, rendimiento: 81%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (44c) (6.00 g, 22.4 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4.08 g, 26.8 mmol), tri-n-butilfosfina (8.38 ml, 33.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8.46 g, 33.5 mmol).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.29 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2.3, 9.0 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 15 7.13-7.19 (1H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.73 (3H, m).

(44e) Ácido 3-[[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

20 Se obtuvo el compuesto del título deseado (6.13 g, rendimiento: 98%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo (6.50 g, 16.2 mmol) obtenido en el Ejemplo (44d) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N 25 (24.2 ml, 24.2 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2.25 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.14-7.21 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 13.03 (1H, s).

30 MS (FAB) m/z: 389 (M+H)⁺.

(Ejemplo 45) Ácido 3-{{6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-184)

(45a) [5-(2-Fluoro-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

5 Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 2-fluoro-5-metilfenol (5.1 g, 40 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (10 g, 36 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.6 g, 40 mmol) y N,N-dimetilformamida (70 ml). El aceite color amarillo
10 resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(45b) [2-Amino-5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-
15 nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (45a) (15 g, 40 mmol), polvo de hierro (11 g, 200 mmol), cloruro de amonio (1.1 g, 20 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

20 (45c) [6-(2-Fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el
25 Ejemplo (45b) (15 g, 40 mmol), ácido glicólico (4.0 g, 52 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (30 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) para obtener el compuesto deseado (8.0 g, rendimiento: 70%) en la forma de un sólido color café pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.27 (3H, s), 3.75 (3H, s),
30 4.89 (2H, s), 6.78-6.84 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J =

8.6, 10.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(45d) 3-{{[6-(2-Fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (45c) (0.25 g, 0.94 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.16 g, 1.0 mmol), tri-n-butilfosfina (0.47 ml, 1.9 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.47 g, 1.9 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0.20 g, rendimiento: 49%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.86-6.92 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.2, 10.6 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(45e) Ácido 3-{{[6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{{[6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (45d) (0.20 g, 0.46 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0.70 ml, 0.70 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.18 g, rendimiento: 95%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.23 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 6.94-6.99 (1H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.62-7.68 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4 + 0.20H_2O$: C, 67.38; H, 4.77; F, 4.63; N, 6.83. Encontrado C, 67.43; H, 4.71; F, 4.80; N, 6.87.

(Ejemplo 46) Ácido 3-{[6-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-183)

(46a) [5-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 4-fluoro-2-metilfenol (5.28 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(46b) [2-Amino-5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (46a) (13.1 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(46c) [6-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.62 g, rendimiento: 86%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (46b) (12.1 g, 34.9 mmol) y ácido

glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.84-6.90 (3H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

5 (46d) 3-{[6-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.49 g, rendimiento: 77%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando
10 [6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (46c) (7.50 g, 26.2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4.78 g, 31.4 mmol), tri-n-butilfosfina (7.85 ml, 31.4 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (7.93 g, 31.4 mmol).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.84-7.02 (4H, m), 7.25-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.66-7.74 (3H, m).

(46e) Ácido 3-{[6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico
20

Se obtuvo el compuesto del título deseado (6.48 g, rendimiento: 89%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando
25 3-{[6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (46d) (7.50 g, 17.8 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (26.8 ml, 26.8 mmol).

30 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2.22 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 3.1, 9.4$ Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m),

MS (FAB) m/z: 407 (M+H)⁺.

5 (47a) [5-(3-Fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, s),
15 3.27 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.37-6.46 (2H, m), 6.52 (1H, d, J =
11.0 Hz), 6.86-6.96 (2H, m), 7.91-8.03 (1H, m).

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
Ejemplo (28b) utilizando [5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-
nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo
(47a) (3.7 g, 9.5 mmol), polvo dge hierro (2.5 g, 47 mmol),
cloruro de amonio (0.25 g, 4.7 mmol), etanol (30 ml) y agua (15
ml). El aceite color café pálido resultante se utilizó para la
siguiente reacción.

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (47b) (3.1 g, 8.7 mmol), ácido glicólico (0.86 g, 11

mmol), una solución de ácido hidroclicrico 5 N (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) para obtener el compuesto deseado (2.0 g, rendimiento: 75%) en la forma de un sólido color café pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s),
5 4.90 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 2.9, 6.8$ Hz), 6.57-
6.63 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$
Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 9.0, 10.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(47d) 3-{[6-(3-Fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

10 Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (47c) (0.35 g, 1.2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.19 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.58 ml, 2.3 mmol),
15 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.58 g, 2.3 mmol) y diclorometano (4 mL) para obtener el compuesto deseado (0.31 g, rendimiento: 60%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s),
3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.27 (1H, ddd, $J = 2.0, 2.2, 10.0$ Hz),
20 6.32-6.37 (2H, m), 6.98-7.09 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 2.7, 8.2$
Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (1H, dt, $J = 1.3, 7.5$ Hz), 7.73
(1H, dd, $J = 1.4, 2.5$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 1.2, 8.2$ Hz).

MS (FAB) m/z : 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(47e) Acido 3-{[6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico
25

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (47d) (0.31 g, 0.70 mmol), una
30 solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.1 mL, 1.1 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 mL) para obtener el compuesto deseado (0.20

g, rendimiento: 67%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.73 (3H, s), 3.84 (3H, s),
5.47 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.33 (1H, dt, $J = 2.3, 10.3$ Hz), 6.56
(1H, dt, $J = 2.4, 11.0$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.37-
5 7.48 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, d,
 $J = 8.6$ Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 423 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_5+0.20H_2O$: C, 64.85;
H, 4.59; F, 4.46; N, 6.58. Encontrado C, 64.77; H, 4.50; F, 4.58;
10 N, 6.65.

(Ejemplo 48) Ácido 3-[[6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-182)

(48a) [5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

15 Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
Ejemplo (28a) utilizando 2-fluoro-4-metilfenol (5.0 g, 40 mmol),
(5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10 g, 36
mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.6 g, 40 mmol) y
N,N-dimetilformamida (50 mL). El aceite color amarillo
20 resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(48b) [2-Amino-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
Ejemplo (28b) utilizando [5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-2-
25 nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo
(48a) (14 g, 36 mmol), polvo de hierro (10 g, 180 mmol), cloruro
de amonio (0.96 g, 18 mmol), etanol (30 mL) y agua (15 mL). El
aceite color café resultante se utilizó directamente para la
siguiente reacción.

30 (48c) [6-(2-Fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (48b) (13 g, 36 mmol), ácido glicólico (3.0 g, 47 mmol),
5 una solución de ácido hidroclicórico 5 N (30 mL) y una solución de 1,4-dioxano (30 mL) para obtener el compuesto deseado (9.0 g, rendimiento: 87%) en la forma de un sólido color café pálido, el cual se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(48d) 3-{[6-(2-Fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-
10 bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (48c) (0.35 g, 1.2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo
15 (0.19 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.58 mL, 2.3 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.58 g, 2.3 mmol) y diclorometano (4 mL) para obtener el compuesto deseado (0.38 g, rendimiento: 78%) en la forma de un sólido color blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.36 (3H, s), 3.80 (3H, s),
20 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.88-7.04 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.65-7.75 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 421 ($M+H$) $^+$.

(48e) Acido 3-{[6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

25 Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (48d) (0.38 g, 0.90 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.4 mL, 1.4 mmol) y
30 1,4-dioxano (1.5 mL) para obtener el compuesto deseado (0.41 g, rendimiento: 100%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.31 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.55-7.59 (1 H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
5 7.63 (1H, dd, $J = 1.6, 2.4$ Hz), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 407 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4+0.20H_2O$: C, 67.38; H, 4.77; F, 4.63; N, 6.83. Encontrado C, 67.46; H, 4.72; F, 4.75; N, 6.89.

10 (Ejemplo 49) Acido 3- $\{[1\text{-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}\}$ benzoico (Compuesto No. 1-168)

(49a) Metil[5-(4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título
15 deseado en la forma de un polvo color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 4-metilfenol (4.53 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la
20 siguiente reacción.

(49b) [2-Amino-5-(4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un polvo color café de acuerdo con el
25 método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando metil[5-(4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (49a) (12.5 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

30 (49c) [1-Metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.31 g, rendimiento: 89%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo
5 obtenido en el Ejemplo (49b) (11.5 g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.34 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.86 (2H, s), 6.87-6.92 (3H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

10 (49d) 3-[[1-Metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (9.40 g, rendimiento: 83%) en la forma de un polvo color café claro de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando
15 [1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (49c) (7.50 g, 28.0 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (5.10 g, 33.5 mmol), tri-n-butilfosfina (8.38 mL, 33.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8.46 g, 33.5 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.34 (3H, s), 3.80 (3H, s),
20 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.89-6.97 (3H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.66-7.74 (3H, m).

(49e) Acido 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

25 Se obtuvo el compuesto del título deseado (5.91 g, rendimiento: 68%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo (9.00 g, 22.4 mmol) obtenido en el
30 Ejemplo (49d) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (33.6 mL, 33.6 mmol).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.28 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 13.05 (1H, s).

5 MS (FAB) m/z : 389 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 50) Acido 3-[[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-185)

(50a) [5-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

10 Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 5-fluoro-2-metilfenol (5.28 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e
15 hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(50b) [2-Amino-5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el
20 método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (50a) (13.1 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El
25 producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(50c) [6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.52 g, 30 rendimiento: 85%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando

[2-amino-5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (50b) (12.1 g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s),
5 4.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 2.4, 10.3$ Hz), 6.73 (1H, dt, $J = 2.4, 8.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

(50d) 3-{[6-(5-Fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

10 Se obtuvo el compuesto del título deseado (7.15 g, rendimiento: 65%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol
obtenido en el Ejemplo (50c) (7.50 g, 26.2 mmol), 3-
15 hidroxibenzoato de metilo (4.78 g, 31.4 mmol), tri-n-butilfosfina (7.85 mL, 31.4 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (7.93 g, 31.4 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, s), 3.82 (3H, s),
3.92 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J = 2.7, 9.8$ Hz), 6.74
20 (1H, dt, $J = 2.7, 8.2$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.67-7.76 (3H, m).

(50e) Acido 3-{[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

25 Se obtuvo el compuesto del título deseado (6.29 g, rendimiento: 93%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (50d) (7.00
30 g, 16.7 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (25.0 mL, 25.0 mmol).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.24 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 2.5, 10.4 Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31-7.41 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.63-7.66 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.04 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 407 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 51) Acido 3-{{6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-191)

(51a) [5-(2-Fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (27a) utilizando 2-fluoro-5-metoxifenol (4.6 g, 32 mmol) conocido [Can. J. Chem., 1988, Vol. 66, p. 1479-1482], (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (7 g, 36 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.3 g, 32 mmol) y N,N-dimetilformamida (60 mL) para obtener el compuesto deseado (5.5 g, rendimiento: 57%) en la forma de un aceite color amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.67-6.92 (4H, m), 7.15 (1H, t, J = 9.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(51b) [2-Amino-5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (51a) (5.5 g, 14 mmol), polvo de hierro (6.5 g, 120 mmol), cloruro de amonio (0.65 g, 12 mmol), etanol (30 mL) y agua (15 mL). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(51c) [6-(2-Fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el
5 Ejemplo (51b) (5.0 g, 14 mmol), ácido glicólico (1.4 g, 18 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (30 mL) y 1,4-dioxano (30 mL) para obtener el compuesto deseado (2.3 g, rendimiento: 64%) en la forma de un sólido color café pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s),
10 4.90 (2H, d, J = 5.5 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 2.9, 6.8 Hz), 6.57-6.63 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.0, 10.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(51d) 3-{[6-(2-Fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

15 Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (51c) (2.7 g, 8.8 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (1.3 g, 8.8 mmol), tri-n-butilfosfina (4.4 mL, 18 mmol),
20 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (4.5 g, 18 mmol) y diclorometano (4 mL) para obtener el compuesto deseado (3.7 g, rendimiento: 95%) en la forma de un sólido color blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 3.1, 6.7 Hz), 6.61
25 (1H, dt, J = 3.3, 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 9.0, 10.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 2.5, 9.2 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.67-7.70 (1 H, m), 7.70-7.74 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 437 (M+H)⁺.

30 (51e) Acido 3-{[6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{{6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (51d) (3.7 g, 8.4 mmol), una
5 solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (13 mL, 13 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL) para obtener el compuesto deseado (2.9 g, rendimiento: 81%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.68 (4H, s), 3.81 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 2.9, 6.8$ Hz), 6.73 (1H, dt, $J =$
10 3.3, 9.1 Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.5, 8.8$ Hz), 7.24-7.40 (4H, m), 7.54 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.61 (1 H, br. s.), 7.65 (1 H, d, $J = 9.0$ Hz).

MS (FAB) m/z : 423 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_5+0.20H_2O$: C, 64.85;
15 H, 4.59; F, 4.46; N, 6.58. Encontrado C, 64.74; H, 4.38; F, 4.63; N, 6.51.

(Ejemplo 52) Acido 3-{{6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-177)

(52a) 3-{{6-[3-(Dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoato de metilo
20

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando {6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metanol (0.30 g, 1.0 mmol) conocido [Publicación de Patente US6432993 B1],
25 3-hidroxibenzoato de metilo (0.15 g, 1.0 mmol), tri-n-butilfosfina (0.50 mL, 2.0 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.51 g, 2.0 mmol) y diclorometano (3.0 mL) para obtener el compuesto deseado (0.37 g, rendimiento: 84%) en la forma de un aceite incoloro.

30 ^1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.93 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.27-6.35 (1H, m), 6.43 (1H, t, $J =$

2.4 Hz), 6.4-6.51 (1 H, m), 7.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 3.3, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.75 (3 H, m).

MS (FAB) m/z: 432 (M+H)⁺.

5 (52b) Acido 3-({6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-({6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-

10 il}metoxi)benzoato de metilo producido en el Ejemplo (52a) (0.44 g, 1.0 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.5 mL, 1.5 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 mL) para obtener el compuesto deseado (0.33 g, rendimiento: 79%) en la forma de un sólido color blanco.

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.87 (6H, s), 3.81 (3 H, s), 5.46 (2H, s), 6.18 (1H, dd, J = 2.4, 7.4 Hz), 6.36 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 2.4, 7.8 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2, 2.7 Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.56-7.60 (1H, m),
20 7.62-7.65 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 418 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₄H₂₃N₃O₄+0.20H₂O: C, 68.46; H, 5.60; N, 9.98. Encontrado C, 68.33; H, 5.52; N, 9.98.

(Ejemplo 53) Acido 3-{{6-[(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-206)

(53a) [5-(3-Metoxi-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 3-metoxi-5-metilfenol (4.9 g, 35 mmol),
30 (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (8.1 g, 1.7 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.7 g, 42 mmol) y

N,N-dimetilformamida (50 mL). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(53b) [2-Amino-5-(3-metoxi-5-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

5 Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando de [5-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (53a) (11 g, 28 mmol), polvo de hierro (7.6 g, 140 mmol), cloruro de amonio (0.75 g, 14 mmol), etanol (40 mL) y agua (10
10 mL). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(53c) [6-(3-Metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
15 Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(3-metoxi-5-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (53b) (10 g, 28 mmol), ácido glicólico (2.8 g, 37 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (20 mL) y 1,4-dioxano (20 mL). El sólido color café pálido resultante se utilizó
20 directamente para la siguiente reacción.

(53d) 3-[[6-(3-Metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-
25 bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (53c) (5.1 g, 17 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.6 g, 17 mmol), tri-n-butilfosfina (8.6 mL, 34 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8.6 g, 34 mmol) y diclorometano (50 mL). El sólido color café pálido resultante se utilizó directamente para la siguiente
30 reacción.

(53e) Acido 3-[[6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (53d) (7.4 g, 17 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (26 mL, 26 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL) para obtener el compuesto deseado (5.2 g, rendimiento: 70%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.22 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.36 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.55-7.61 (1H, m), 7.66 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 13.04 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 419 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_5$: C, 68.89; H, 5.30; N, 6.69. Encontrado C, 68.64; H, 5.26; N, 6.59.

(Ejemplo 54) Ácido 3-{[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-204)

(54a) [5-(3-Metoxi-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 5-fluoro-2-metilfenol (5.78 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(54b) [2-Amino-5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el

método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (54a) (13.6 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El
5 producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(54c) [6-(3-Metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.93 g, rendimiento: 86%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (54b) (12.5 g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.19 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.10 (1H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 2.3$, 8.2 Hz), 6.57 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 2.0$, 8.6 Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

20 (54d) 3-[[6-(3-Metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.26 g, rendimiento: 71%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando
25 [6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (54c) (8.00 g, 26.8 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4.90 g, 32.2 mmol), tri-n-butilfosfina (8.04 mL, 32.2 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8.12 g, 32.2 mmol).

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.19 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 2.4$,

8.3 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (3H, m).

(54e) Acido 3-[[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (7.44 g, rendimiento: 96%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (54d) (8.00 g, 18.5 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (27.8 mL, 27.8 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.11 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J = 2.3, 7.8 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63-7.65 (1H, m).

MS (EI) m/z: 418 M⁺.

(Ejemplo 55) Acido 3-[[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-198)

(55a) [5-(3,4-Dimetilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 3,4-dimetilfenol (5.11 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(55b) [2-Amino-5-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]metilcarbamato

de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(3,4-dimetilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (55a) (13.0 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

10 (55c) [6-(3,4-Dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (7.98 g, rendimiento: 81%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(3,4-dimetilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (55b) (11.9 g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.86 (2H, s), 4.94 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(55d) 3-[[6-(3,4-Dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

25 Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.36 g, rendimiento: 81%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (55c) (7.00 g, 24.8 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4.53 g, 29.8 mmol), tri-n-butilfosfina (7.43 mL, 29.8 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (7.51 g,

30

29.8 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4$, 8.3 Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.4$, 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.66-7.73 (3H, m).

(55e) Acido 3-{[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (6.21 g, rendimiento: 80%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (55d) (8.00 g, 19.2 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (28.8 mL, 28.8 mmol).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.18 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.71 (1 H, dd, $J = 2.7$, 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 2.2$, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.61-7.65 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 402 M^+ .

(Ejemplo 56) Acido 3-{[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-171)

(56a) [5-(4-Etilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 4-etilfenol (4.0 g, 33 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (7.5 g, 26 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0 g, 51 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 mL). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(56b) [2-Amino-5-(4-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-etilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (56a) (11 g, 26 mmol), polvo de hierro (7.0 g, 130 mmol), cloruro de amonio (0.70 g, 13 mmol), etanol (30 mL) y agua (15 mL). El aceite color rojo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

10 (56c) [6-(4-Etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(4-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (56b) (9.0 g, 26 mmol), ácido glicólico (2.6 g, 34 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (20 mL) y 1,4-dioxano (20 mL) para obtener el compuesto deseado (5.8 g, rendimiento: 78%) en la forma de un sólido color café pálido, el cual se utilizó directamente para la siguiente reacción.

20 (56d) 3-{[6-(4-Etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (56c) (5.3 g, 19 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.8 g, 19 mmol), tri-n-butilfosfina (9.3 mL, 37 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (9.4 g, 37 mmol) y diclorometano (50 mL) para obtener el compuesto deseado (5.6 g, rendimiento: 72%) en la forma de un sólido color rojo pálido.

30 MS (FAB) m/z: 417 (M+H)⁺.

(56e) Acido 3-{[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-

il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (56d) (5.6 g, 14 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 mL, 20 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL) para obtener el compuesto deseado (5.1 g, rendimiento: 94%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.58 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 2.7, 8.1$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 403 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_4 + 0.20H_2O$: C, 70.99; H, 5.56; N, 6.90. Encontrado C, 70.82; H, 5.32; N, 6.88.

(Ejemplo 57) Ácido 3-{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-210)

(57a) [5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol (2.2 g, 16 mmol) conocido [J. Am. Chem. Soc., 1948, Vol. 70, p. 3619], (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (4.0 g, 14 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.66 g, 16 mmol) y N-metilpirrolidinona (30 mL). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(57b) [2-Amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el

Ejemplo (28b) utilizando [5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (57a) (5.4 g, 14 mmol), polvo de hierro (3.7 g, 70 mmol), cloruro de amonio (0.37 g, 7.0 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El
5 aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(57c) 3-[2-({2-[(Tert-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

10 [2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (57b) (5.0 g, 14 mmol) y ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (2.9 g, 14 mmol) se disolvieron en diclorometano (100 mL). Se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-
15 dimetilaminopropil)carbodiimida (3.2 g, 17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.2 horas. Se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción dos veces con diclorometano. Posteriormente, las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato
20 de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el sólido resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(57d) Monoclorhidrato de 3-{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

25 Se disolvió 3-[2-({2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (57c) (7.7 g, 14 mmol) en una solución de ácido hidrocórico-acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2
30 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido color rojo pálido precipitado se recolectó mediante filtración

para obtener el compuesto deseado (7.9 g, rendimiento: 100%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.15 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.57 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 5.69 (2H, s), 6.47 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
5 7.47-7.56 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 431 ($M+H$) $^+$.

(57e) Acido 3-{{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

10 Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando monoclorhidrato de 3-{{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (57d) (6.5 g, 14 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N
15 (56 mL, 56 mmol) y 1,4-dioxano (60 mL) para obtener el compuesto deseado (4.3 g, rendimiento: 74%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.13 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.55 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 5.46 (2H, s), 6.39-6.44
20 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J = 1.2, 1.4, 7.6$ Hz), 7.62-7.66 (2H, m), 13.04 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 417 ($M+H$) $^+$.

25 Análisis calculado para $C_{24}H_{20}N_2O_5+0.33H_2O$: C, 68.24; H, 4.93; N, 6.63. Encontrado C, 68.34; H, 4.84; N, 6.79.

(Ejemplo 58) Acido 3-{{[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-211)

(58a) [5-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo
30

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el

Ejemplo (28a) utilizando sesamol (2.9 g, 21 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (5.0 g, 17 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.82 g, 21 mmol) y N-metilpirrolidinona (50 mL). El aceite color café resultante se
5 utilizó directamente para la siguiente reacción.

(58b) [2-Amino-5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo
10 (58a) (6.8 g, 17 mmol), polvo de hierro (4.7 g, 87 mmol), cloruro de amonio (0.47 g, 8.7 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El aceite color café resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

15 (58c) 3-[2-({4-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (57c) utilizando [2-amino-5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido
20 en el Ejemplo (58b) (6.7 g, 17 mmol), ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (3.7 g, 17 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4.0 g, 21 mmol) y diclorometano (70 mL) para obtener un sólido, el cual se utilizó
25 directamente para la siguiente reacción.

(58d) Monoclorhidrato de 3-{{6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (57d) utilizando 3-[2-({4-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-2-[(tert-
30 butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de

metilo producido en el Ejemplo (58c) (9.6 g, 17 mmol) y una solución de ácido hidroc্লórico-acetato de etilo 5 N (50 mL) para obtener el compuesto deseado (7.3 g, rendimiento: 89%) en la forma de un sólido color blanco.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.11 (3H, br. s.), 3.93 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.82 (1H, br s), 6.86-6.93 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (1H, br. s.), 7.74 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

10 (58e) Acido 3-[[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando monoclorhidrato de 3-[[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-

15 il]metoxi]benzoato metilo producido en el Ejemplo (58d) (7.3 g, 15 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (31 mL, 62 mmol) y 1,4-dioxano (60 mL) para obtener el compuesto deseado (6.3 g, rendimiento: 98%) en la forma de un sólido color blanco.

20 ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 2.5, 8.4$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 13.07 (1H, br s).

25 MS (FAB) m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6+0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 65.32; H, 4.41; N, 6.62. Encontrado C, 65.54; H, 4.71; N, 6.65.

(Ejemplo 59) Acido 3-[[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]-5-fluorobenzoico (Compuesto No. 1-

30 220)

(59a) 3-[[6-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il]metoxi}-5-fluorobenzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (362 mg, rendimiento: 81%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando
5 [6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (9b) (300 mg, 0.978 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (200 mg, 1.17 mmol), tri-n-butilfosfina (0.366 mL, 1.47 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (370 mg, 1.47 mmol).

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.71-6.76 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 2.7, 10.2$ Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.36+7.41 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J = 0.6, 8.6$ Hz).

(59b) Acido 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}-5-fluorobenzoico
15

Se obtuvo el compuesto del título deseado (292 mg, rendimiento: 85%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando
3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-
20 il]metoxi}-5-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (59a) (354 mg, 0.772 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.16 mL, 1.16 mmol).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.83 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.7, 9.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 2.7, 10.6$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35 (1H, ddd, $J = 2.3, 2.3, 10.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 445 ($M+H$) $^+$.

30 (Ejemplo 60) Acido 3-fluoro-5-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-218)

(60a) 3-Fluoro-5-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (387 mg, rendimiento: 84%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (29c) (300 mg, 1.06 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (197 mg, 1.16 mmol), tri-n-butilfosfina (0.395 mL, 1.58 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (399 mg, 1.58 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.56-6.60 (2H, m), 6.63-6.67 (1H, m), 7.00-7.07 (3H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

(60b) Acido 3-fluoro-5-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (303 mg, rendimiento: 83%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (60a) (376 mg, 0.862 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.29 mL, 1.29 mmol).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 500 MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.2, 8.1$ Hz), 6.56 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 2.4, 8.3$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS (FAB) m/z : 423 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 61) Acido 3-fluoro-5-{[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-212)

(61a) 3-Fluoro-5-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (426 mg, rendimiento: 91%) en la forma de un polvo color rosa de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (7c) (300 mg, 1.10 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (206 mg, 1.21 mmol), tri-n-butilfosfina (0.413 mL, 1.65 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (417 mg, 1.65 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.66-6.72 (1H, m), 6.75-6.81 (2H, m), 7.01-7.06 (3H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m).

(61b) Acido 3-fluoro-5-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (304 mg, rendimiento: 80%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (61a) (395 mg, 0.931 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.40 mL, 1.40 mmol).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.28-7.44 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 13.37 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 411 ($M+H$) $^+$.

(Ejemplo 62) Acido 3-fluoro-5-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-219)

(62a) 3-Fluoro-5-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (432 mg, rendimiento: 94%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando

5 [6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

obtenido en el Ejemplo (30c) (300 mg, 1.06 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (197 mg, 1.16 mmol), tri-n-butilfosfina (0.395 mL, 1.58 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (399 mg, 1.58 mmol).

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.87-6.93 (3H, m), 6.97-7.05 (4H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(62b) Acido 3-fluoro-5-{[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

15 Se obtuvo el compuesto del título deseado (332 mg, rendimiento: 82%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-{[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (62a) (420
20 mg, 0.962 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.44 mL, 1.44 mmol).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz), 6.92-7.01 (4H, m), 7.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.47-7.50 (1H, m),
25 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 13.37 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 63) Acido 3-fluoro-5-{[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-213)

(63a) 3-Fluoro-5-{[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo
30

Se obtuvo el compuesto del título deseado (263 mg,

rendimiento: 56%) en la forma de un polvo color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

obtenido en el Ejemplo (27c) (300 mg, 1.10 mmol), 5-fluoro-3-
5 hidroxibenzoato de metilo (206 mg, 1.21 mmol), tri-n-butilfosfina (0.413 mL, 1.65 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (417 mg, 1.65 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.92-7.09 (7H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.52-7.56
10 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

(63b) Acido 3-fluoro-5-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (197 mg, rendimiento: 80%) en la forma de un polvo color blanco de
15 acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (63a) (255 mg, 0.601 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0.900 mL, 0.900 mmol).

20 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 2.3, 8.6$ Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 2.3, 10.6$ Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 13.37 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 (Ejemplo 64) Acido 3-[[1-metil-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-208)

(64a) [5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se obtuvo la sustancia del título (1.59 g, rendimiento:
30 60%) en la forma de un aceite color amarillo mediante la síntesis en la forma que en el Ejemplo (28a) utilizando

tetrahidro-4-piranol (780 mg, 7.5 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (2.15 g, 7.5 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 290 mg, 7.5 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 mL) y la purificación utilizando un sistema
5 de purificación automático (Isco, 15% acetato de etilo-hexano)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.26 (3H, s), 6.81 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 6.85 (1H, br s), 7.07-7.17 (4H, m), 7.93-7.97 (1H, m).

(64b) [2-Amino-5-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo
10

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (64a) (3.2 g, 8.8 mmol), polvo de hierro (2.4 g, 12 mmol),
15 cloruro de amonio (0.24 g, 1.2 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(64c) [6-(6-Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

20 Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (64b) (2.9 g, 8.8 mmol), ácido glicólico (1.0 g, 13 mmol) y una solución de ácido hidrocórico-1,4-dioxano 4N (40 mL). El aceite
25 color café oscuro resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(64d) 3-[[1-Metil-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de
30 acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en

el Ejemplo (64c) (0.30 g, 1.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.25 g, 1.7 mmol), tri-n-butilfosfina (0.55 mL, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.56 g, 2.2 mmol) y diclorometano (6.0 mL) para obtener el compuesto deseado (0.36 g, 5 rendimiento: 81%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.94-7.05 (5H, m), 7.29 (1H, br s), 7.38 (1 H, t, J = 7.82 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.82 Hz), 7.71-7.74 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 (64e) Acido 3-[[1-metil-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[1-metil-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-

15 il]metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (64d) (0.34 g, 0.84 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.3 mL, 1.3 mmol) y 1,4-dioxano para obtener el compuesto deseado (0.10 g, rendimiento: 37%) en la forma de un sólido color blanco.

20 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ : 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.44, 8.79 Hz), 7.01-7.04 (2H, m), 7.19 (2H, t, J = 8.79 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.44 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.81 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.81 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.63 (1H, s), 13.03 (1H, br. s).

25 MS (FAB) m/z: 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5+0.14\text{H}_2\text{O}$: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Encontrado C, 66.85; H, 4.46; N, 7.21; F, 4.81.

(Ejemplo 65) Acido 3-[(6-ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-30 2-il)metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-162)

(65a) (5-Ciclopentiloxi-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-

butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando ciclopentanol (861 mg, 10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (2.87 g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 380 mg, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 mL). El aceite resultante (3.28 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(65b) [2-Amino-5-(ciclopentiloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando (5-ciclopentiloxi-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (65a) (3.27 g, 9.7 mmol), polvo de hierro (2.6 g, 49 mmol), cloruro de amonio (0.26 g, 4.9 mmol), etanol (50 mL) y agua (25 mL). El aceite resultante (2.98 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(65c) [6-(Ciclopentiloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se calentaron bajo reflujo durante 19 horas [2-amino-5-(ciclopentiloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (65b) (2.98 g, 9.7 mmol), ácido glicólico (1.1 g, 14.6 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (25 ml) y dioxano (25 mL). La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y posteriormente se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. En forma subsecuente, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener el compuesto deseado (0.75 g, rendimiento para tres pasos: 31%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.76-1.92 (8H, m), 3.73 (3H, s), 4.76-4.81 (1H, m), 4.83 (2H, s), 6.69-6.72 (1H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m).

(65d) 3-[(6-Ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de Metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(ciclopentiloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (65c) (0.75 g, 3.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.70 g, 6.1 mmol), tri-n-butilfosfina (1.5 mL, 6.1 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.54 g, 2.2 mmol) y diclorometano (30 mL) para obtener el compuesto deseado (0.70 g, rendimiento: 60%) en la forma de un sólido color amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.63-1.71 (2H, m), 1.81-2.00 (6H, m), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.84-4.87 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.80-6.83 (1H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 7.73-7.75 (1H, m).

MS (ESI) m/z: 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(65e) Acido 3-[(6-ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[(6-ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (65d) (0.69 g, 1.83 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2.75 mL, 2.75 mmol) y 1,4-dioxano (2.75 mL) para obtener el compuesto deseado (0.21 g, rendimiento: 31%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400 MHz) δ : 1.50-1.61 (2H, m), 1.62-1.75 (4H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.82-4.88 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.31-

7.35 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.57-7.59 (1H, m), 13.00 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 389 (M+Na)⁺.

Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₂O₄+0.2H₂O: C, 68.17; H, 6.10; N, 7.57. Encontrado C, 68.34; H, 6.10; N, 7.54.

(Ejemplo 66) Ácido 3-[[1-metil-(6-tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-209)

(66a) [5-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

10 Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 3-hidroxitetrahidrofurano (881 mg, 10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (2.87 g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 380 mg, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 mL). El aceite resultante
15 (2.93 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(66b) [2-Amino-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo
20 (66a) (2.93 g, 8.7 mmol), polvo de hierro (2.3 g, 43 mmol), cloruro de amonio (0.23 g, 4.3 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El aceite resultante (2.67 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

25 (66c) [6-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo
30 (66b) (2.67 g, 8.7 mmol), ácido glicólico (1.0 g, 13.0 mmol), una solución de ácido hidrocórico 5 N (25 ml) y dioxano (25 mL). El

aceite resultante (1.39 g, rendimiento: 65%) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(66d) 3-{[6-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

5 Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (66c) (1.39 g, 5.6 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.83 g, 11.2 mmol), tri-n-butilfosfina (2.8 mL, 11.2 mmol), 1,1'-
10 (azodicarbonil)dipiperidina (2.83 g, 11.2 mmol) y diclorometano (56 mL) para obtener el compuesto deseado (1.28 g, rendimiento: 60%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.23-2.27 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.94-3.98 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.03-4.08 (3H, m), 5.01-5.05
15 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.80-6.82 (1H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 7.73-7.75 (1H, m).

MS (EI) m/z: 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(66e) Acido 3-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico
20

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (66d) (1.28 g, 3.35 mmol), una solución
25 acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5.0 mL, 5.0 mmol) y 1,4-dioxano (5.0 mL) para obtener el compuesto deseado (0.55 g, rendimiento: 45%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400 MHz) δ : 1.92-2.01 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 3.71-3.91 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.03-5.08 (1H, m),
30 5.38 (2H, s), 6.76-6.81 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 7.57-7.60

(1H, m), 13.00 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 391 (M+Na)⁺.

Análisis calculado para C₂₀H₂₀N₂O₅+0.2H₂O: C, 64.58; H, 5.53; N, 7.53. Encontrado C, 64.55; H, 5.43; N, 7.43.

5 (Ejemplo 67) Acido 3-{[6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-161)

(67a) [5-(1-Etilpropoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
10 Ejemplo (28a) utilizando 3-pentanol (4.23 g, 48 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (11.47 g, 40 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.83 g, 48 mmol) y N,N-dimetilformamida (200 mL). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

15 (67b) [2-Amino-5-(1-etilpropoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
Ejemplo (28b) utilizando [5-(1-etilpropoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo
20 (67a) (13.54 g, 40 mmol), polvo de hierro (10.71 g, 200 mmol), cloruro de amonio (1.07 g, 20 mmol), etanol (100 mL) y agua (100 mL). El aceite resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(67c) 3-[2-({1-Etilpropoxi)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo
25

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (68d) utilizando [2-amino-5-(1-etoxipropoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el
30 Ejemplo (67b) (12.34 g, 40 mmol), ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (8.41 g, 40 mmol), clorhidrato de

1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8.43 g, 44 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (5.95 g, 44 mmol) y diclorometano (100 mL) para obtener un sólido, el cual se utilizó directamente para la siguiente reacción.

5 (67d) 3-{{[6-(1-Etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se disolvió 3-[2-({1-etilpropoxi)-2-[(tert-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (67c) en ácido hidroclicrico-dioxano 4N, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se evaporó bajo presión reducida, y se agregó diclorometano al residuo resultante. La mezcla se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se
10 secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Posteriormente, el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de un sistema de purificación automático fabricado por Isco (acetato de etilo-hexano al 30%) y se lavó con éter diisopropílico-hexano para obtener el
15 compuesto del título (7.7 g, rendimiento para cuatro pasos: 61%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.95 (5H, t, J = 7.4 Hz), 1.63-1.72 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.08-4.16 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.77-6.80 (1H, m), 6.86-6.91 (1H, m), 7.22-7.26 (2H,
20 m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.57-7.70 (3H, m).

MS (EI) m/z: 369 (M+H) $^+$.

(67e) Acido 3-{{[6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{{[6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido
30

en el Ejemplo (67d) (7.69 g, 20.11 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (30.16 mL, 30.16 mmol) y tetrahidrofurano (100 mL) para obtener el compuesto deseado (6.8 g, rendimiento: 92%) en la forma de un sólido incoloro.

5 ^1H -RMN (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ : 0.89 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.53-1.65 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.26 (1H, s), 5.38 (2H, s), 6.77-6.81 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 12.99 (1H, s).

10 MS (FAB) m/z : 391 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60. Encontrado C, 68.20; H, 6.52; N, 7.58.

(Ejemplo 68) Ácido 3-[[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-
15 227)

(68a) 6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.94 g, rendimiento: 70%) en la forma de un polvo color amarillo de
20 acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (J. Med. Chem., 43, 3052, 2000, 1.88 g, 10 mmol), 3-fluoro-4-metilfenol (1.51 g, 12 mmol) e hidruro de sodio (56%, 0.46 g, 12.0 mmol).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, s), 2.76 (3H, d, $J = 4.7$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 2.0, 10.6$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.75 (1H, br s).

(68b) 6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)- N^2 -metilpiridina-2,3-diamina

30 Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.73 g, rendimiento: 99%) obtenido en la forma de un aceite color café

de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31b) utilizando 6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina obtenido en el Ejemplo (68a) (1.94 g, 7.0 mmol) y polvo de hierro (1.95 g, 35.0 mmol).

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.24 (3H, s), 2.96 (3H, d, J = 4.7 Hz), 4.41 (1H, brs), 5.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.2 Hz).

(68c) Acido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético

- Se agitó una solución de bromoacetato de t-butilo (506 g, 2.6 mol), 3-hidroxibenzoato de metilo (395 g, 2.60 mol) y carbonato de potasio (789 g, 5.71 mol) en DMF (2 L) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó acetato de etilo (2 L). La mezcla se lavó con dos veces con agua (1 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acetato de t-butilo crudo. Se agregaron Anisole (100 mL) y ácido trifluoroacético (680 mL) a una solución de éster en cloruro de metileno (1 L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico para obtener el compuesto del título (476 g, 87%) en la forma de un sólido color blanco.
- 10
15
20

- ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.93 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J = 2.7, 8.2 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.6, 2.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.4 Hz).
- 25

(68d) 3-(2-{[6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

- Una solución de 6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-N²-metilpiridina-2,3-diamina obtenida en el Ejemplo (68b) (1.11 g, 4.49 mmol), ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético obtenido en el Ejemplo
- 30

(68c) (0.94 g, 4.49 mmol), WSC HCl (0.86 g, 4.49 mmol) y HOBt (0.61 g, 4.49 mmol) en cloruro de metileno (100 mL), se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Posteriormente el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (1.97 g, rendimiento: 79%) en la forma de un aceite color café.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 2.86 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.53 (1H, br s), 4.73 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.21 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.7, 8.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.46 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 1.1, 2.4$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, dt, $J = 1.1, 7.8$ Hz).

(68e) 3-[[5-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se agitó a una temperatura de 80°C durante 1 día, 3-(2-[[6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (68d) (1.56 g, 3.55 mmol) y ácido acético (20 mL). Después de dejarse enfriar, se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo (100 mL). Posteriormente, la capa orgánica se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (1.13 g, rendimiento: 76%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.29 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.18 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.26-7.29 (1H, m),

7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69-7.72 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(68f) Acido 3-{{[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico

5 Se obtuvo el compuesto del título deseado (0.79 g, rendimiento: 72%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (33e) utilizando 3-{{[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (68e) (1.13
10 g, 2.68 mmol).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2.23 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.91-6.94 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 11.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.4 Hz),
15 7.57 (1H, dd, J = 1.2, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB+) m/z: 408 (M+H)⁺.

Pf: 205-207°C.

(Ejemplo 69) Acido 3-{{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-221)

20 (69a) N-Metil-6-(4-metilfenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 4-metilfenol (5.0 g, 46 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7.4 g, 39 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0 g, 51 mmol) y N,N-dimetilformamida (50
25 mL). El sólido color café oscuro resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(69b) 3-Amino-2-N-metilamino-6-(4-metilfenoxi)piridina

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando N-metil-6-(4-metilfenoxi)-3-nitropiridin-
30 2-amina producido en el Ejemplo (69a) (10 g, 39 mmol), polvo de hierro (11 g, 200 mmol), cloruro de amonio (1.1 g, 20 mmol),

etanol (30 mL) y agua (15 mL). El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 6/1 -> 3/2). Se obtuvo el compuesto del título (2.2 g, rendimiento: 25%) en la forma de un aceite color café oscuro secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.33 (3H, s), 2.91 (2H, br s), 2.97 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.41 (1H, br. s.), 5.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.01 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

(69c) 3-(2-{[2-(Metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28c) utilizando 3-amino-2-N-metilamino-6-(4-metilfenoxi)piridina (2.2 g, 9.7 mmol) producido en el Ejemplo (69b), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (2.0 g, 9.7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.2 g, 12 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.8 g, 12 mmol) y diclorometano (40 mL). El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1 -> 6/5). El compuesto deseado (3.7 g, rendimiento: 90%) se obtuvo en la forma de un aceite color gris oscuro secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.35 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.7, 8.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 1.4, 2.5$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.77 (1H, dt, $J = 1.0, 1.2, 7.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(69d) Monoclorhidrato de 3-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-

imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se disolvió 3-(2-{[2-(metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo producido en el Ejemplo (69c) (3.7 g, 8.7 mmol) en ácido acético (40 mL), y la solución
5 se calentó bajo reflujo durante 3.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 mL) a la solución de reacción concentrada, seguido de extracción con acetato de etilo (120 mL x 2). Las capas orgánicas resultantes se lavaron con agua
10 (100 mL) y salmuera (80 mL) y posteriormente se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el aceite color café pálido resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(69e) Acido 3-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico
15

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (69d) (3.5 g, 8.3 mmol), una
20 solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (18 mL, 18 mmol) y 1,4-dioxano (20 mL) para obtener el compuesto deseado (2.8 g, rendimiento: 82%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.32 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.2 Hz),
25 7.22 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 1.4, 2.5 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.3, 7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.05 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 389 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{22}H_{19}N_3O_4$: C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79. Encontrado C, 67.69; H, 4.71; N, 10.72.
30

(Ejemplo 70) Acido 3-{[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-

imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-223)

(70a) 6-(3,4-Dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un polvo color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 3,4-dimetilfenol (5.47 g, 44.8 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7.00 g, 37.3 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.71 g, 44.8 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(70b) 6-(3,4-Dimetilfenoxi)-N²-metilpiridina-2,3-diamina

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.83 g, rendimiento: 31%) en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina obtenido en el Ejemplo (70a) (10.2 g, 37.3 mmol), polvo de hierro (10.4 g, 187 mmol) y cloruro de amonio (1.00 g, 18.7 mmol).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2.05 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.98 (3H, d, J = 5.1 Hz), 5.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.84 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(70c) 3-(2-[[6-(3,4-Dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (4.45 g, rendimiento: 88%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N²-metilpiridina-2,3-diamina obtenido en el Ejemplo (70b) (2.83 g, 11.6 mmol), ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (2.44 g, 11.6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.23 g, 11.6 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.57 g, 11.6 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.25 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.93 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 2.7, 8.2$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 2.7, 8.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

(70d) 3- $\{[5-(3,4\text{-Dimetilfenoxi})\text{-}3\text{-metil-}3\text{H-imidazo}[4,5\text{-b]piridin-}2\text{-il]metoxi}\}$ benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (3.21 g, rendimiento: 75%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando 3-(2- $\{[6-(3,4\text{-dimetilfenoxi})\text{-}2\text{-(metilamino)piridin-}3\text{-il]amino}\}$ -2-oxoetoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70c) (4.45 g, 10.2 mmol) y ácido acético (51.0 mL).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 2.3, 7.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67-7.73 (2H, m).

(70e) Acido 3- $\{[5-(3,4\text{-dimetilfenoxi})\text{-}3\text{-metil-}3\text{H-imidazo}[4,5\text{-b]piridin-}2\text{-il]metoxi}\}$ benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.90 g, rendimiento: 95%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3- $\{[5-(3,4\text{-dimetilfenoxi})\text{-}3\text{-metil-}3\text{H-imidazo}[4,5\text{-b]piridin-}2\text{-il]metoxi}\}$ benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70d) (3.16 g, 7.57 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (11.4 mL, 11.4 mmol).

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2.22 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 2.7, 8.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.16 (1H, d, $J =$

7.8 Hz), 7.37 (1H, ddd, J = 1.2, 2.7, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 13.03 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 404 (M+H)⁺.

- 5 (Ejemplo 71) Acido 3-[[5-(3,5-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoico (Compuesto No. 1-225)

(71a) 6-(3,5-Dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
10 Ejemplo (28a) utilizando 3,5-dimetilfenol (5.0 g, 45 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7.1 g, 38 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0 g, 49 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 mL). El sólido color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

- 15 (71b) 3-Amino-6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-N-metilaminopiridina

Se disolvió 6-(3,5-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-
amina producido en el Ejemplo (71a) (10 g, 37 mmol) en etanol
(100 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se agregó
paladio/carbono al 10% (2.0 g). La atmósfera se reemplazó con
20 hidrógeno y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura
ambiente durante 1.2 horas. La atmósfera se reemplazó
nuevamente con nitrógeno y posteriormente se filtró el
catalizador a través de celita. El filtrado se secó bajo presión
reducida para obtener el compuesto del título en la forma de un
25 aceite color morado-rojo, el cual se utilizó directamente para la
siguiente reacción.

(71c) 3-(2-[[6-(3,5-Dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el
30 Ejemplo (57c) utilizando 3-amino-6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-N-metilaminopiridina (12 g, 37 mmol) producido en el Ejemplo

(71b), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (7.7 g, 37 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8.4 g, 44 mmol) y diclorometano (150 mL). El compuesto deseado resultante, en la forma de un compuesto amorfo color gris, se
5 utilizó directamente para la siguiente reacción.

(71d) 3-[[5-(3,5-Dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoato de metilo

Se disolvió 3-(2-[[6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo
10 producido en el Ejemplo (71c) (16 g, 37 mmol) en ácido acético (150 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2.5 horas. La solución de reacción se concentró. Se agregaron acetato de etilo (5 mL) y una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla se trató en forma ultrasónica. Se recolectó
15 mediante filtración el sólido color café pálido precipitado, para obtener el compuesto deseado (13 g, rendimiento: 86%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.32 (6H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 6.84 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J = 1.0, 2.5 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.71
20 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.4, 2.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB) m/z : 418 ($M+H$) $^+$.

(71e) Acido 3-[[5-(3,5-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de
25 acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[[5-(3,5-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (71d) (13 g, 32 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (47 mL, 47 mmol), y 1,4-dioxano (50 mL) para obtener el compuesto
30 deseado (11 g, rendimiento: 85%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.27 (6H, s), 3.72 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.75 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.34-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

5 MS (FAB) m/z : 404 ($M+H$) $^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_4+0.33H_2O$: C, 67.47; H, 5.33; N, 10.26. Encontrado C, 67.69; H, 5.30; N, 10.28.

(Ejemplo 72) Ácido 3-fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-
10 222)

(72a) 3-Fluoro-5-(2-{[2-(metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.65 g, rendimiento: 73%) en la forma de un polvo color café de
15 acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (68d) utilizando 6-(4-metilfenoxi)- N^2 -metilpiridina-2,3-diamina obtenido en el Ejemplo (69b) (1.88 g, 8.22 mmol), ácido [3-fluoro-5-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (1.88 g, 8.22 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.58 g, 8.22
20 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.11 g, 8.22 mmol).

^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 2.36 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.93 (1H, td, $J = 2.3, 9.4$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.6$
25 Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.71 (1H, s).

(72b) 3-Fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.17 g, rendimiento: 85%) en la forma de un polvo color blanco de
30 acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (68e) utilizando 3-fluoro-5-(2-{[2-(metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-

il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (72a) (2.65 g, 6.09 mmol) y ácido acético (30.0 mL).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.37 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

(72c) Acido 3-fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.52 g, rendimiento: 72%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (72b) (2.17 g, 5.15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (7.72 mL, 7.72 mmol).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2.32 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 13.38 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 408 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo de prueba 1: Efecto hipoglucémico

Se compraron ratones KK macho de seis semanas de edad en CLEA Japan, Inc. y posteriormente se alimentaron hasta que tuvieron de 15 a 20 semanas de edad para desarrollar diabetes. Los ratones se alimentaron en forma individual durante el periodo de adaptación y el periodo de prueba, y se dejaron consumir libremente agua y alimento (FR2, Funabashi Farm).

Al inicio del experimento, después de la medida de peso corporal, se recolectó sangre de la vena de la cola de los ratones en un tubo de vidrio recubierto con heparina y se centrifugó, y posteriormente se separó el plasma. Se midió el

nivel de glucosa en el plasma mediante Glucolader GXT (A&T Corp.), y se seleccionaron en forma individual los que tenían un nivel de glucosa en plasma de aproximadamente 350 mg/dl o más. Los ratones fueron agrupados, teniendo cada grupo de 3 a 4 ratones, para elaborar el peso corporal promedio y el nivel de glucosa en plasma promedio similar. Cada compuesto fue administrado a un grupo de compuestos con una mezcla en la dieta que contiene 0.03% del compuesto. Un grupo separado en el cual los ratones fueron alimentados únicamente con la dieta, fue el grupo de control.

El periodo del experimento (periodo de administración de fármaco) fue de tres días. El día de la agrupación fue el día 0. El tercer día, se midió el peso corporal y se recolectó sangre de la vena de la cola para medir el nivel de glucosa en plasma.

Se determinó el rango hipoglucémico mediante la siguiente fórmula.

$$\text{Rango hipoglucémico} = [(\text{Nivel de glucosa en sangre de grupo de control} - \text{Nivel de glucosa en sangre de grupo con compuesto administrado}) / \text{Nivel de glucosa en sangre de grupo de control}] \times 100$$

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

(Tabla 2)

	Ejemplo	Rango hipoglucémico (%)
5	2	37
	8	29
	10	35
	12	30
	14	33
	16	60
	28	61
	29	60
	31	47
	33	42
	41	51
	42	29
	49	48
	54	32
	55	44
10	59	47
	67	50
	69	43
	70	38
	72	42

Tal como queda claro a partir de la Tabla 2, el compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto hipoglucémico. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención se asume que es útil como un agente terapéutico para diabetes (especialmente en agente terapéutico para diabetes tipo II).

En los siguientes ejemplos de prueba 2 al 5, cada operación se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito en la literatura (Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T., "Clonación Molecular", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) a menos que se observe de otra manera. Se utilizaron reactivos y equipos comercialmente disponibles de acuerdo con las instrucciones adjuntas.

Ejemplo de prueba 2: Evaluación de actividad moduladora PPAR γ

(Procedimiento 1) Síntesis química de oligómero de ADN en la forma de cebador de reacción de cadena de polimerasa.

Se diseñaron cebadores de reacción de cadena de

polimerasa (en lo sucesivo "PCR") con base en la secuencia de gen PPAR γ 2 humana (Acceso GenBANK No. D83233). Las secuencias de reconocimiento para la enzima de restricción BglII fueron agregadas a las regiones de corriente ascendente y corriente descendente de un gen que codifica la proteína PPAR γ 2 humana, en la cual fueron necesarias secuencias de reconocimiento para insertar el gen en el sitio de restricción BamHI de plásmido de expresión pSG5 (Stratagene) para el gen. Se utilizaron como cebadores PCR dos polinucleótidos representados mediante SEQ ID NOS: 1 y 2 en la Lista de Secuencia que se describe más adelante (en lo sucesivo "S1" y "AS1", respectivamente).

(Procedimiento 2) Síntesis química de oligómero de ADN que contiene secuencia de gen de respuesta PPAR γ 2.

Se utilizaron polinucleótidos representados mediante SEQ ID NOS: 3 y 4 en la Lista de Secuencias que se describe más adelante (en lo sucesivo "S2" y "AS2") para construir un plásmido reportero que tiene una secuencia de respuesta PPAR para medir la capacidad de la activación de transcripción a través de PPAR γ . El fragmento de ADN que será insertado fue diseñado con base en la secuencia genética en la región promotora de oxidasa acil-CoA de rata (J. D. Tugwood, EMBO J, 1992, Vol. 11, No. 2, p. 433-439). La secuencia de reconocimiento para la enzima de restricción NheI, fue agregada a S2 y la secuencia de reconocimiento para la enzima de restricción XhoI fue agregada a AS2 para inserción en el plásmido reportero pGV-P2 (Toyo Ink Mfg. Co., Ltd.).

(Procedimiento 3) Construcción de plásmido de expresión PPAR γ humana

La figura 1 muestra un diagrama esquemático de un

plásmido de expresión PPAR γ .

Se llevó a cabo PCR utilizando polimerasa de ADN termoestable Ex-Taq (Takara Shuzo Co., Ltd.) con una biblioteca de cADN derivada de tejido adiposo de humano (Clontech) en la forma de una plantilla y los oligómeros de ADN S1 y AS1 obtenidos en el procedimiento 1 en la forma de cebadores PCR. Como resultado, se amplificó un fragmento de ADN de aproximadamente 1500 pares base (en lo sucesivo pb). Se repitió un ciclo 30 veces que consiste en la incubación a una temperatura de 94°C durante un minuto, incubación a una temperatura de 55°C durante 30 segundos e incubación a una temperatura de 72°C durante 30 segundos. El fragmento de ADN resultante de aproximadamente 1500 pb se disoció en forma parcial mediante la enzima de restricción BglII y se insertó en un sitio de restricción BamHI de pSG5 para obtener el plásmido de expresión PPAR γ humana pSG5-hPPAR γ . La secuencia de base de ADN del fragmento de ADN insertado se confirmó como PPAR γ humana de acuerdo con el método de terminación de cadena de didesoxinucleótido.

20 (Procedimiento 4) Construcción de plásmido reportero.

La figura 2 muestra un diagrama esquemático de un plásmido reportero PPRE.

Se preparó una digestión de vector pGV-P2 mediante digestión con enzimas de restricción NheI y XhoI y purificación mediante electroforesis de gel de agarosa al 1.0%. Los oligómeros de ADN S2 y AS2 obtenidos en el procedimiento 2 fueron mezclados, incubados en un baño de agua caliente a una temperatura de 94°C durante un minuto, y posteriormente incubados a una temperatura de 25°C durante una hora para formar un ADN de hebra doble con S2 y AS2 endurecidos. Posteriormente, las terminales de ADN de hebra doble fueron

fosforiladas utilizando quinasa de polinucleótido de ADN (Toyobo Co., Ltd.) y posteriormente ligadas a la digestión pGV-P2 preparada previamente utilizando los sitios de restricción NheI y XhoI para obtener un plásmido reportero pGV-P2-PPRE
5 que tiene una secuencia de respuesta PPAR.

(Procedimiento 5) Transferencia de gen a animales

Se transformó E. coli HB-101 a través de un método convencional utilizando los plásmidos obtenidos en los procedimientos 3 y 4. El HB-101 que tiene los plásmidos se
10 cultivo en un medio de caldo-L que contiene 100 µg/ml de ampicilina (que contiene 10 g de Tryptone (Difco), 5 g de extracto de levadura (Difco) y 5 g de cloruro de sodio en una solución de 1 L, respectivamente) a una temperatura de 37°C durante 17 horas. Posteriormente, los plásmidos respectivos
15 fueron purificados mediante el método de álcali-SDS y utilizados para transferencia genética a células de animales. Se mezclaron pSG5-hPPAR γ , pGV-P2-PPRE y reactivo LipofectAMINA (Invitrogen Cat. No. 18324-020) de acuerdo con el manual adjunto al reactivo de LipofectAMINA. El gen se
20 transfirió en forma temporal a la línea de célula de osteosarcoma humana MG63, y posteriormente las células fueron recolectadas. Las células recolectadas se sembraron en cada depósito de una placa de 96 depósitos (COSTAR 3917) en 30000 a 40000 células/depósito utilizando un medio α -MEM
25 (GIBCO BRL Cat. No. 12571-048) mezclado con suero de bovino fetal al 10% (MOREGATE BATCH: 474030) en 10% (v/v) y penicilina-estreptomicina, Líquido (GIBCO BRL Cat. No. 15140-122) en 1% (v/v) (en lo sucesivo abreviado como 10% α -MEM). Las células se cultivaron en un incubador CO₂ (NAPCO) bajo
30 condiciones de temperatura de 37°C, 5% CO₂ y 95%-RH durante 24 horas.

(Procedimiento 6) Método de adición de reactivo para evaluación de efecto de promoción de actividad de transcripción.

Se eliminó el medio de la pata de cultivo preparado en el
5 Procedimiento 5. Se agregó 10% α -MEM al grupo de control en 95 μ l/depósito. El siguiente compuesto A (el Compuesto A se ilustra como un ejemplo del agonista PPAR γ no se limita a éste) preparado como una solución 10 μ M en DMSO se diluyó 1000 veces con 10% α -MEM; esto se agregó al grupo de control
10 positivo en 95 μ l/depósito. Posteriormente, se agregó DMSO diluido 20 veces con 10% α -MEM al grupo de control y el grupo de control positivo en 5 μ l/depósito. Se agregó 10% α -MEM al grupo al que se le agregó compuesto de prueba en 95 μ l/depósito. Posteriormente, el compuesto de prueba diluido a
15 diversas concentraciones con DMSO, se diluyó 20 veces con 10% α -MEM; esto se agregó al grupo al que se le agregó compuesto de prueba en 5 μ l/depósito.

(Compuesto A y proceso de producción del mismo)

Compuesto A: N-[4-[2-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenoximetil]-1-metil-1H-bencimidazol-6-iloxi]fenil]benzamida
20

Se agregaron en forma de gotas 0.36 ml de trietilamina y 0.10 ml de cloruro de benzoilo a una solución de 400 mg de diclorhidrato de 5-[4-[6-(4-aminofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona en 8 ml de N,N-dimetilformamida anhidro. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, el solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregó agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa
25 orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó acetato de etilo. El residuo se purificó
30

mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:1 -> 2:1 -> 3:1 -> 4:1) para obtener 247 mg del compuesto deseado en la forma de un polvo color blanco.

Punto de fusión: 200-204°C.

- 5 (Procedimiento 7) Método de adición de reactivo para evaluación de efecto inhibidor de actividad de transcripción.

Se eliminó el medio de la placa de cultivo preparada en el 5. Se agregó 10% α -MEM al grupo de control en 95 μ l/depósito. El compuesto A anterior, preparado como una solución 10 μ M en DMSO, se diluyó 1000 veces con 10% α -MEM; esto se
10 agregó al grupo de control positivo en 95 μ l/depósito. Posteriormente, se diluyó DMSO 20 veces con 10% α -MEM; esto se agregó al grupo de control y el grupo de control positivo en 5 μ l/depósito. El compuesto A preparado como una solución 10
15 μ M en DMSO se diluyó 1000 veces con 10% α -MEM; esto se agregó al grupo al que se le agregó el compuesto de prueba en 95 μ l/depósito. Posteriormente, el compuesto de prueba diluido a varias concentraciones con DMSO, se diluyó 20 veces con 10% α -MEM; esto se agregó al grupo al que se le agregó el
20 compuesto de prueba en 5 μ l/depósito.

(Procedimiento 8) Método para medir la actividad de luciferasa

Las células preparadas en los procedimientos 6 y 7 fueron cultivadas durante 24 horas y posteriormente se eliminó el
25 medio. Se agregó solución salina amortiguada por fosfato de Dulbecco (GIBCO BRL Cat. No. 14040-117 o SIGMA CHEMICAL CO. Cat. No. D8662) a una cantidad igual de substrato luminiscente de luciferasa LT 2.0 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat. No. 309-05884); esto se agregó en 50
30 μ l/depósito. La mezcla se dejó asentar a temperatura ambiente

durante aproximadamente 10 minutos y posteriormente se agitó con micromixer (TAITEC E-36). La actividad de luciferasa se midió utilizando Analyst (Molecular Devices) y se extrajo una curva dependiente de la dosis.

5 (Procedimiento 9) Método para calcular IC₅₀ y EC₅₀

El IC₅₀, I_{max}, EC₅₀ y E_{max} del compuesto de prueba que será determinado, se definen como se indica a continuación. La figura 3 muestra un diagrama conceptual.

Cuando la actividad de luciferasa del grupo de control
10 positivo es del 100%, y la actividad de luciferasa del grupo de control es de 0%, la actividad de luciferasa máxima exhibida por el compuesto de prueba sólo se define como E_{max} (%) y la inhibición máxima de la actividad de luciferasa a través del compuesto de prueba en la presencia del compuesto A, se
15 define como I_{max} (%). Aquí, la concentración del compuesto de prueba que representa E_{max}/2 se calcula como EC₅₀. La concentración del compuesto de prueba que representa (100 - I_{max})/2 se calcula como IC₅₀. El IC₅₀ y EC₅₀ calculados en esta forma se utilizaron para evaluar la actividad moduladora de
20 PPAR γ .

Los resultados de la medición se muestran en la Tabla 3.
(Tabla 3)

25	Ejemplo	EC50 (M)	E _{max} (%)	IC50 (M)	I _{max} (%)
	2	3.28 x 10 ⁻⁹	70	5.61 x 10 ⁻⁸	-44
	8	7.72 x 10 ⁻⁹	39	7.33 x 10 ⁻⁸	-34
	10	2.06 x 10 ⁻⁹	42	3.32 x 10 ⁻⁸	-50
	12	2.34 x 10 ⁻⁹	42	4.04 x 10 ⁻⁸	-43
	14	5.17 x 10 ⁻⁸	54	6.37 x 10 ⁻⁸	-35
	16	2.64 x 10 ⁻⁸	46	4.02 x 10 ⁻⁷	-44

Tal como se muestra en la Tabla 3, los compuestos de la
30 presente invención tienen actividad moduladora de PPAR γ y son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para

una enfermedad basada en dislipidemia, arterioesclerosis, hiperlipidemia, diabetes, osteoporosis involucional, adiposis, cáncer, o similar.

Ejemplo de Prueba 3: Prueba de inhibición de
5 diferenciación de adipocito

Los adipocitos blancos de rata incluidos en un equipo de cultivo de adipocitos blancos comprados en Primary Cell Co., Ltd, se sometieron a esta prueba. Se utilizó un medio incluido en el equipo de cultivo de adipocito blanco comprado en
10 Primary Cell Co., Ltd., como un medio de crecimiento o un medio que induce la diferenciación. En esta prueba, las células todas fueron cultivadas en un incubador CO₂ (37°C, 95% humedad, 5% CO₂).

Se extrajo todo el medio de transportación inmediatamente
15 después de la llegada de las células compradas. El medio de crecimiento se agregó en una cantidad de 5 ml(/25 cm²-frasco), y las células se cultivaron durante un día. Posteriormente, se preparó una suspensión celular (83,000 células/ml) utilizando el medio de crecimiento. La suspensión celular se suministró a
20 una microplaca recubierta con colágeno tipo-I de 96 depósitos (Becton, Dickinson y Company) en 5,000 a 6,000 células/depósito (60 µL/depósito). Al depósito al cual se suministró únicamente el medio de crecimiento que no contiene las células (depósito en blanco) se proporcionó como un grupo
25 en blanco en cada placa.

Al día después del estudio, la totalidad del medio de crecimiento fue eliminada y se agregó el medio que induce la diferenciación en 147 µL/depósito. Además, 1) para el grupo al que se le agregó el compuesto de prueba, se diluyó 20 veces
30 100 µM de una solución del compuesto de prueba en DMSO con el medio que induce la diferenciación. Esto se agregó en 3

$\mu\text{L}/\text{depósito}$ (concentración del compuesto de prueba final: 100 nM, concentración del DMSO final: 0.1% (v/v)) a los depósitos en los cuales se sembraron las células, y el Compuesto A anterior se agregó en una concentración final de 3.3 nM a los depósitos (aquí, la concentración DMSO final fue de 0.01% y por consiguiente insignificante). 2) Para el grupo de control positivo, se agregó DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de diferenciación en 3 $\mu\text{L}/\text{depósito}$ (concentración del DMSO final: 0.1% (v/v)) a los depósitos en los cuales se sembraron las células, y el Compuesto A se agregó en una concentración final de 3.3 nM a los depósitos. 3) Para el grupo de control negativo, se agregó DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de diferenciación en 3 $\mu\text{L}/\text{depósito}$ (concentración del DMSO final: 0.1% (v/v)) a los depósitos en los cuales se sembraron las células.

Después de cultivar durante cinco días, se eliminó la totalidad del medio de inducción de diferenciación de cada depósito, y se agregaron a cada depósito 60 μL de 10% (v/v) solución de formaldehído (solución de fijación). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. La totalidad de la solución de fijación se eliminó y se suministraron a cada depósito 60 μL de una solución Triton X-100 solución 0.2% (v/v) (Sigma). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante cinco minutos. La totalidad de la solución de Triton X-100 fue eliminada. Se preparó una mancha de grasa disolviendo Oil Red O (Sigma) en 60% (v/v) de solución de isopropanol en 0.3% (p/v), y 60 μL de la mancha de grasa fue suministrada a cada depósito. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. La totalidad de la mancha de grasa fue eliminada, y posteriormente se suministraron y eliminaron 60 μL de una solución de isopropanol

60% (v/v). Por lo tanto, cada depósito se lavó dos veces. Posteriormente, se agregó DMSO a cada depósito en 100 µL por depósito, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se midió la absorbancia en 550 nm (ABS550) con un lector de multiplaca (Bio-Tek Instruments Inc.) o similar, y se midió la cantidad de manchado con Oil Red O. Se calculó el grado de diferenciación de adipocito (%) del grupo al que se le agregó compuesto de prueba, asumiendo que el ABS550 medido del grupo de control positivo fue del 100% y el ABS550 medido del grupo de control negativo fue de 0.

Los resultados se muestran en la Tabla 4. N.D. denota no calculable.

(Tabla 4)

Ejemplo	IC50 (M)	Imax (%)
2	1.2 x 10-8	-33
8	5.3 x 10-8	-29
10	4.5 x 10-8	-29
12	N.D.	N.D.
14	N.D.	N.D.
16	N.D.	N.D.

Tal como se muestra en la tabla 4, los compuestos de la presente invención inhiben la diferenciación en adipocitos y son útiles como agentes anti-obesidad.

Ejemplo de Prueba 4: Prueba de promoción y diferenciación de adipocito

Se sometieron a esta prueba adipocitos blancos de rata incluidos en un equipo de cultivo de adipocito blanco comprado en Primary Cell Co., Ltd. Un medio incluido en el equipo de cultivo de adipocito blanco comprado en Primary Cell Co., Ltd., fue utilizado como un medio de crecimiento o un medio que induce la diferenciación. En esta prueba, las células fueron cultivadas todas en un incubador CO₂ (37°C, 95% humedad, 5%

CO₂).

Se extractó la totalidad del medio de transporte inmediatamente después de la llegada de las células compradas. El medio de crecimiento fue agregado en una
5 cantidad de 5 ml (/25cm²-frasco), y las células se cultivaron durante un día. Posteriormente, se preparó una suspensión celular (83,000 células/ml) utilizando el medio de crecimiento. La suspensión celular se suministró a una microplaca recubierta con colágeno tipo-I de 96 depósitos (SUMITOMO BAKELITE Co.,
10 Ltd.) en 5,000 células/depósito (60 µL/depósito). Se proporcionó como un grupo en blanco en cada placa, un depósito al cual únicamente se suministró el medio de crecimiento que no contiene células (depósito en blanco).

Al día siguiente, la totalidad del medio de crecimiento se
15 eliminó y el medio de inducción de diferenciación se agregó en 147 µL/depósito. Posteriormente, 1) para el grupo al que se le agregó el compuesto de prueba, 100 µM de una solución del compuesto de prueba en DMSO se diluyó 20 veces con el medio que induce la diferenciación; esto se agregó en 3 µL/depósito
20 (concentración del compuesto de prueba final: 100 nM, concentración del DMSO final: 0.1% (v/v)) a los depósitos en los cuales se sembraron las células. 2) Para el grupo de control positivo, se agregó DMSO diluido 20 veces con el medio que induce la diferenciación en 3 µL/depósito (concentración del
25 DMSO final: 0.1% (v/v)) a los depósitos en los cuales se sembraron las células, y el Compuesto A fue agregado en una concentración final de 3.3 nM a los depósitos (aquí, la concentración DMSO final fue de 0.01% y por consiguiente insignificante). 3) Para el grupo de control negativo, se agregó
30 DMSO diluido 20 veces con el medio que induce la diferenciación en 3 µL/depósito (concentración del DMSO final:

0.1% (v/v)) a los depósitos en los cuales se sembraron las células.

Después de cultivar durante cinco días, se eliminó de cada depósito la totalidad del medio que induce la diferenciación, y se agregaron a cada depósito 60 μ L de una solución de formaldehído al 10% (v/v) (solución de fijación). Las células fueron incubadas a temperatura ambiente durante 20 minutos. La totalidad de la solución de fijación se eliminó y se suministraron a cada depósito 60 μ L de una solución Triton X-100 solución 0.2% (v/v) (Sigma). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se eliminó la totalidad de la solución de Triton X-100. Se preparó una mancha de grasa disolviendo Oil Red O (Sigma) en una solución de isopropanol al 60% (v/v) en 0.3% (p/v), y se suministraron 60 μ L de la mancha de grasa a cada depósito. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se eliminó la totalidad de la mancha de grasa, y posteriormente se suministraron y eliminaron 60 μ L de una solución de isopropanol al 60% (v/v). Por lo tanto, cada depósito se lavó dos veces. Por consiguiente, se agregó DMSO a cada depósito en 100 μ L por depósito, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se midió la absorbancia en 550 nm (ABS550) con un lector de multiplaca (Bio-Tek Instruments Inc.), y la cantidad de manchado con Oil Red O fue medida. Se calculó el grado de diferenciación de adipocito (%) del grupo al que se le agregó compuesto de prueba, asumiendo que el ABS550 medido del grupo de control positivo fue del 100% y el ABS550 medido del grupo de control negativo fue de 0.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

(Tabla 5)

5

Ejemplo	EC50 (M)	E _{max} (%)
2	4.2 x 10 ⁻⁹	73
8	7.4 x 10 ⁻⁹	75
10	6.6 x 10 ⁻⁹	78
12	5.2 x 10 ⁻⁹	82
14	2.0 x 10 ⁻⁸	56
16	6.4 x 10 ⁻⁸	71

10

Tal como se muestra en la tabla 5, los compuestos de la presente invención se asume que promueven parcialmente la diferenciación en adipocitos como resultado de la sensibilidad a insulina mejorada y son útiles como agentes anti-diabéticos.

15 Ejemplo de Prueba 5: Medición de efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ

La rosiglitazona utilizada en los Ejemplos, es un activador PPAR γ comercialmente disponible y es un compuesto descrito en la Patente Norteamericana No. 5,002,953, y puede producirse de acuerdo con el método descrito en dicha Publicación de Patente.

Se llevó a cabo una prueba de acuerdo con el método de ensayo reportero con referencia a un reporte de Kliewer y asociados (Publicación de Química Biológica, 1995, Vol. 270 (22), p. 12953-12956) en la forma de un método para medir la capacidad de un compuesto para activar PPAR γ (en lo sucesivo efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ). Los detalles se mostraron más adelante.

(1) Preparación de plásmido de expresión de receptor quimérico GAL4-PPAR γ

El domino de enlace de ligando de PPAR γ humano (que

corresponde aproximadamente a 300 aminoácidos en el extremo carboxi) se enlazó al dominio de enlace de ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (que corresponde a 147 aminoácidos en el extremo amino) con referencia al reporte por parte de Kliewer y asociados, para preparar un gen que expresa un receptor GAL4-PPAR γ .

La secuencia de base del gen PPAR γ humano se describió en la base de datos del gen GenBank bajo el No. de Acceso X90563.

10 (1-1) Extracción de ARN total de la línea de célula HepG2

La línea de célula HepG2 (American Type Culture Collection HB-8065) se compró en Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. y se cultivó en un frasco de cultivo de tejido que tiene un área de cultivo de 75 cm² (fabricado por BD Biosciences). Se utilizó como un medio, el medio de Eagle modificado por Dulbecco (Gibco D-MEM, fabricado por Invitrogen Corporation) suplementado con suero de bovino fetal (fabricado por HyClone) en una proporción de volumen de 10% y una solución de antibiótico [Solución Antimicótica Antibiótica, estabilizada (100 x), fabricada por Sigma] en una proporción de volumen del 1%.

Las células se cultivaron en un incubador de dióxido de carbono a una temperatura de 37°C bajo dióxido de carbono al 95% durante 3 días. Cuando las células se crecieron en un estado aproximadamente semiconfluyente, el medio en el frasco fue eliminado mediante aspiración. Las células se lavaron agregando 10 ml de la solución salina amortiguada por fosfato enfriada con hielo (Solución Salina Amortiguada con Fosfato de Gibco Dulbecco, fabricada por Invitrogen Corporation), y posteriormente la solución salina fue eliminada mediante aspiración. Posteriormente, se agregaron 7.5 ml de reactivo Trizol (reactivo Gibco TRIZOL, fabricado por Invitrogen

Corporation) a las células en el frasco, y se pipeteo en forma repetida. Las células se lisaron incubando a temperatura ambiente durante aproximadamente cinco minutos.

El lisado celular se sometió a precipitación con alcohol isopropílico de acuerdo con las instrucciones del reactivo de Trizol. La precipitación de ARN resultante se disolvió en agua pura y se almacenó en un congelador a una temperatura de aproximadamente -20°C. Aquí, el volumen de la solución de ARN fue de 0.22 ml. Una muestra obtenida diluyendo una parte de la solución de ARN 100 veces con agua pura, tuvo una absorbancia en 260 nm de 0.562. El rendimiento del ARN total fue de calculado para ser de $0.562 \times 100 \times 39.5 \times 0.22 = 488 \mu\text{g}$ asumiendo que 39.5 $\mu\text{g/ml}$ del ARN estuvo presente cuando la absorbancia fue de 1.

15 (1-2) Clonación de cADN del dominio de enlace del ligando PPAR γ

Se sintetizaron químicamente los siguientes dos desoxioligonucleótidos (cebador No. 3 y cebador No. 4) diseñados con base en la secuencia genética del PPAR γ humano, como cebadores para amplificación mediante reacción de cadena de polimerasa de transcripción inversa (en lo sucesivo RT-PCR) de cADN del dominio de enlace de ligando PPAR γ utilizando Beckman Oligo 1000 (fabricado por Beckman).

Se amplificó el cADN de PPAR γ mediante RT-PCR utilizando cuentas Ready-To-Go RT-PCR (fabricadas por Amersham Pharmacia Biotech, Inc.) con el ARN total HepG2 obtenido previamente como una plantilla y los cebadores No. 3 y No. 4 como los cebadores. El producto de reacción se sometió a electroforesis de agarosa al 1.5%. La banda amplificada de aproximadamente 900 pares base fue cortada, purificada y clonada para el pCRII de plásmido (fabricado por Invitrogen

Corporation). El fragmento de ADN amplificado se asume que tiene la secuencia de nucleótido representada por SEQ ID NO: 7 del Listado de Secuencia que incluye una secuencia que codifica el dominio de enlace del ligando, específicamente aminoácidos 175 a 475, del PPAR γ humano, y al cual se agregaron un sitio de disociación de enzima de restricción BamHI y un sitio de enzima de restricción HindIII en el 5'-terminal y 3'- terminal, respectivamente. El clon de plásmido que contiene correctamente la secuencia representada por SEQ ID NO: 7 fue seleccionado confirmando la secuencia de nucleótidos.

(1-3) Producción de plásmido pM-PPAR γ

Posteriormente, el plásmido seleccionado fue tratado con enzimas de restricción BamHI y HindIII para obtener un fragmento de 900 pares base que contiene un gen del dominio de enlace de ligando PPAR γ . Esto se insertó en el sitio BamHI-HindIII del plásmido pM que tiene el gen del dominio de enlace de ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (fabricado por Clontech Laboratories, Inc.) y se clonó.

El plásmido pM-PPAR γ fue obtenido a través de la siguiente operación incluye la secuencia de nucleótido que ha sido representada mediante SEQ ID NO: 8 del Listado de Secuencias y codifica una secuencia de aminoácido representada por SEQ ID NO: 9 del Listado de Secuencias que contiene los aminoácidos 1 a 147 de factor de transcripción de levadura GAL4 en el extremo amino que contiene los aminoácidos 175 a 475 del PPAR γ humano y un codón de detención en el extremo carboxi. El plásmido es un gen que puede expresar un receptor quimérico GAL4-PPAR γ en células de mamífero.

(2) Mención de habilidad de activación PPAR γ

El plásmido pM-PPAR γ adquirido anteriormente y el plásmido pFR-Luc comprado en Stratagene Cloning Systems, Inc., fueron disueltos en agua desionizada en una concentración de 1 mg/ml cada uno.

5 Se sembró la línea de célula COS-7 derivada de riñón de mono (Colección de Cultivo Tipo Americano CRL-1651) en un frasco de cultivo de 75 cm² y se cultivó utilizando medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10% de suero de bovino fetal (en lo sucesivo medio) bajo las condiciones de
10 temperatura 37°C, y gas de dióxido de carbono al 5% hasta que se obtuvo un estado confluyente de aproximadamente el 80%.

Se transfectaron células COS-7 con 4.8 microgramos por frasco del plásmido pM-PPAR γ y 19.2 μ g por frasco del plásmido pFR-Luc utilizando un reactivo de transfección
15 Lipofectamina 2000 (fabricado por Invitrogen Corporation), y las células se cultivaron durante la noche.

Al día siguiente, las células se recolectaron mediante el tratamiento de tripsina, se suspendieron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco libre de rojo de fenol que contiene 75
20 ml de suero de bovino fetal al 10%, se sembraron en una placa blanca de 96 depósitos (fabricada por Costar) utilizando el medio en un volumen de 95 μ L por depósito, y se cultivaron durante la noche.

El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo en una concentración de 30 mM. La solución se diluyó
25 en series 6 veces con sulfóxido de dimetilo para preparar soluciones del compuesto en concentraciones de hasta 18 nM. Se preparó sulfóxido de dimetilo para el grupo de control. La rosiglitazona disuelta en sulfóxido de dimetilo en una
30 concentración de 30 mM fue preparada para el grupo de control positivo. Se diluyeron 150 veces con el medio, y se agregaron 5

µL de la dilución a los depósitos en los cuales se crecieron las células. Las concentraciones del compuesto de prueba para tratar las células fluctuaron de 10 µM a 0.006 nM. Después de la dilución, las células se cultivaron durante la noche.

5 Al siguiente día, el medio se eliminó, y se preparó Luc Lite (fabricado por PerkinElmer Inc.) de acuerdo con el documento adjunto y se agregaron a 50 microlitros por depósito. Las placas con células en el Luc Lite se agitaron durante aproximadamente 30 minutos. La cantidad de luminiscencia en cada depósito se
10 midió como actividad de luciferasa utilizando Analyst (Molecular Devices) durante 0.5 segundos. Se extrajo una curva dependiente de la dosis.

 Cuando la actividad de luciferasa del grupo de control positivo fue del 100% y la actividad de luciferasa del grupo de
15 control fue del 0%, se calculó la actividad de luciferasa máxima exhibida por el compuesto de prueba solo como Emax (%) y se calculó la concentración del compuesto de prueba representada mediante Emax/2 como EC50.

 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

20

(Tabla 6)

25

Ejemplo	EC50 (microM)	Emax (%)
2	0.2987	73.3
8	4.7426	91.0
10	0.0670	46.5
12	0.0397	60.2
14	0.8446	89.6
16	0.5497	60.9

30

Tal como se muestra en la tabla 6, los compuestos de la

presente invención tienen efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ y son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para una enfermedad basada en dislipidemia, arteriosclerosis, hiperlipidemia, diabetes, osteoporosis involucional, adiposis, cáncer o similar.

Ejemplo de Preparación 1: Cápsulas

	Compuesto de Ejemplo 16	50 mg
	Lactosa	128 mg
	Almidón de maíz	70 mg
	Esterato de magnesio	2 mg
10		250 mg

El polvo formulado anteriormente se mezcla y se deja pasar a través de un cernidor de malla 60. Posteriormente, el polvo se coloca en cápsulas de gelatina de 250 mg No. 3 para preparar cápsulas.

15 Ejemplo de Preparación 2: Tabletas

	Compuesto de Ejemplo 16	50 mg
	Lactosa	126 mg
	Almidón de maíz	23 mg
	Esterato de magnesio	1 mg
20		200 mg

El polvo formulado anteriormente se mezcla, se granula húmedo utilizando pasta de almidón de maíz, se seca y posteriormente se genera en tabletas utilizando una máquina de generación de tabletas para preparar tabletas que tienen cada una un peso de 200 mg. Las tabletas pueden ser recubiertas con azúcar, según sea necesario.

Aplicabilidad Industrial

Los derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados o sales farmacológicamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, tienen

excelentes efectos hipoglucémicos y son útiles como agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos para síndrome metabólico, específicamente, una enfermedad tal como diabetes, hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada (IGT), resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada (IFG), hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), complicaciones diabéticas (tal como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arteriosclerosis, diabetes melitus gestacional (GDM) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor o enteritis inflamatoria), acné, quemaduras de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad de corazón isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune (tal como lupus eritematosos sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mezclado, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de Addison idiopática, esterilidad en hombres, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, miastenia gravis, poliomiositis, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Behcet o síndrome de CREST), pancreatitis, caquexia, cáncer (tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de hígado), leucemia, sarcoma (tal como liposarcoma), osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa,

enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, ojos resacos o similares.

Texto Libre de Listado de Secuencia

SEQ ID NO: 1: cebador PCR S1

5 SEQ ID NO: 2: cebador PCR AS1

SEQ ID NO: 3: cebador PCR S2

SEQ ID NO: 4: cebador PCR AS2

SEQ ID NO: 5: cebador de sentido PCR

SEQ ID NO: 6: cebador antisentido PCR

10 SEQ ID NO: 7: secuencia de nucleótido de cADN PPARy humano sintético

SEQ ID NO: 8: secuencia de nucleótido de gen de receptor PPARy quimérico GAL4

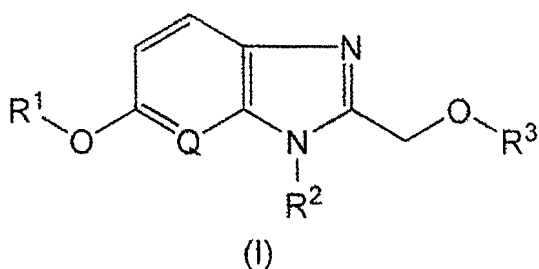
SEQ ID NO: 9: Secuencia de aminoácido de receptor
15 PPARy quimérico GAL4.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I):

[Fórmula 1]

5



[en donde

10 R¹ representa un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₆-C₁₀ arilo el cual puede ser substituido con 1 a 6 grupos independientemente seleccionados de un Grupo Substituyente a, un grupo heterocíclico el cual puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo
15 Substituyente a, o un grupo C₃-C₆ cicloalquilo,

R² representa un grupo C₁-C₆ alquilo,

R³ representa grupo C₆-C₁₀ arilo el cual puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a o un grupo heterocíclico que puede
20 ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a,

Q representa a un grupo representado por la fórmula =CH- o un átomo de nitrógeno, y

el Grupo Substituyente a representa un grupo que consiste
25 en un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₁-C₆ hidroxialquilo, un grupo alquilo halogenado C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, grupo C₂-C₇ alquilcarbonilo, grupo C₂-C₇ alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo C₁-C₆ alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C₁-C₆, un grupo C₂-C₇
30 alquilcarboniloxi, un grupo C₂-C₇ alcoxycarboniloxi, un grupo amino, un grupo C₂-C₇ alquilcarbonilamino, un grupo C₂-C₇

alcoxicarbonilamino, un grupo C₁-C₆ alquilsulfonilamino, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(C₁-C₆ alquil)amino] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es un grupo 1-etilpropilo, un grupo fenilo que puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo C₁-C₆ alquilo, un grupo C₁-C₆ alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C₁-C₆ y un grupo amino, o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

3. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

4. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

5. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, caracterizado porque R² es un grupo metilo y Q es un grupo representado por la fórmula =CH-.

6. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque R^3 es un grupo fenilo substituido con 1 a 3 átomos de fluoro y/o grupos carboxilo.

7. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque R^3 es un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo.

8. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

ácido 3-{[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi]benzoico,

ácido 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

ácido 3-{[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico ó,

ácido 3-{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico.

9. La composición farmacéutica que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las

reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

10. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para disminuir la glucosa en la sangre, 5 caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

11. La composición farmacéutica tal como se describe en 10 la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de diabetes, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

15 12. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo 20 en la forma de un ingrediente activo.

13. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para la activación de PPAR γ , caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal 25 farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

14. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, 30 para inhibir la inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer, caracterizada porque comprende el

compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

15 15. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad originada por síndrome metabólico, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un
10 ingrediente activo.

16 La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada,
15 hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes melitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o
20 una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

17. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis
25 involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

30 18. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de acné,

quemadura de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma u ojos resecaos, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

19. Un activador/modulador PPAR γ que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

20. El uso del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para producir una composición farmacéutica.

21. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para disminuir la glucosa en la sangre.

22. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes.

23. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II.

24 El uso tal como se describe en la reivindicación 20,

caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para activar PPAR γ .

25. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una
5 composición para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer.

26 El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una
10 composición para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad originada por síndrome metabólico.

27. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de
15 hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes melitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico;

20 28. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o
25 hiperuricemia-

29. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de acné, quemaduras de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica,
30 asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis,

aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia,
5 leucemia, sarcoma u ojos resecos.

30. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es un activador/modulador PPAR γ .

31. Un método para disminuir la glucosa en la sangre,
10 caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

15 32. Un método para activar PPAR γ , caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

20 33. Un método para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como
25 se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

34. Un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar una
30 cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la

8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

35. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es diabetes.

5 36. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es diabetes tipo II.

37. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad originada por síndrome metabólico.

10 38. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones
15 diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes melitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico.

39. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional
20 enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia.

40. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es acné, quemadura de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica,
25 colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune,
30 pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma u ojos resecaos.

41. El método tal como se describe en cualesquiera de las

reivindicaciones de la 31 a la 40, caracterizado porque el animal de sangre caliente es un humano.

RESUMEN

Un derivado de heteroarilo bicíclico fusionado novedoso, el cual tiene un buen efecto hipoglucémico y trata enfermedades y trastornos metabólicos de azúcar y lípidos mediante receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) y y/o evita la generación de estas enfermedades, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. [Química para fórmula 1] (I) en donde R^1 representa un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{6-10} arilo opcionalmente substituido por uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo substituyente a, etc. R^2 representa un grupo C_{1-6} alquilo, R^1 representa un grupo C_{6-10} arilo opcionalmente substituido por de 1 a 5 grupos independientemente seleccionado del grupo substituyente a, etc. Q representa un grupo representado por la fórmula -CH- o un átomo de nitrógeno, y el grupo substituyente a incluye un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} hidroxialquilo, etc.

LISTA DE SECUENCIAS

	<110>	DAIICHI-SANKYO COMPANY, LIMITED	
	<120>	Derivado de heteroarilo bicíclico fusionado	
	<130>	FP0814	
5	<150>	JP2007-99413	
	<151>	2007-04-05	
	<160>	9	
	<170>	PatentIn version 3.3	
	<210>	1	
	<211>	41	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
10	<223>	Inventor: Shimada, Kousei; Mori, Makoto Inventor: Onishi, Yoshiyuki; Tokumaru, Eri	
	<220>		
	<223>	Cebador PCR S1	
	<400>	1 cccagatctc caccatgggt gaaactctgg gagattctcc t	41
	<210>	2	
	<211>	42	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
15	<220>		
	<223>	Cebador PCR AS1	
	<400>	2 cccagatctg gatccctagt acaagtcctt gtagatctcc tg	42
	<210>	3	
	<211>	59	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
20	<223>	Cebador PCR S2	
	<400>	3 ctagagggga ccaggacaaa ggtcacgttc ggggaccagg acaaaagtca cgttcggga	59
	<210>	4	
	<211>	59	
	<212>	ADN	
	<213>	Artificial	
	<220>		
	<223>	Cebador PCR AS2	
25	<400>	4	

	tcgatccccga acgtgacctt tgtcctgggc cccgaacgtg acctttgtcc tgggccct	59
	<210> 5 <211> 29 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador de Sentido PCR	
5	<400> 5 ggatccataa tgccatcagg tttgggcgg	29
	<210> 6 <211> 30 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador de Antisentido PCR	
10	<400> 6 aagcttctag tacaagtcct tgtagatctc	30
	<210> 7 <211> 917 <212> ADN <213> Secuencia Artificial.	
	<220> <223> Lingando de codificación ScADN que enlaza dominio de gamma PPAR humano	
15	<400> 7 ggatccataa tgccatcagg tttgggcgga tgccacaggc cgagaaggag aagctgttgg	60
	cggagatctc cagtgatatc gaccagctga atccagagtc cgctgacctc cggggccctgg	120
	caaaacattt gtatgactca tacataaagt ccttcccgct gaccaaagca aaggcgaggg	180
	cgatcttgac aggaaagaca acagacaaat caccattcgt tatctatgac atgaattcct	240
	taatgatggg agaagataaa atcaagttca aacacatcac cccctgcag gagcagagca	300
	aagaggtggc catccgcac tttcagggt gccagtttcg ctccgtggag gctgtgcagg	360
	agatcacaga gtatgccaaa agcattcctg gttttgtaaa tcttgacttg aacgaccaag	420
20	taactctcct caaatatgga gtccacgaga tcatttacac aatgctggcc tccttgatga	480
	ataaagatgg ggttctcata tccgagggcc aaggcttcat gacaaggag tttctaaaga	540
	gcctgcgaaa gccttttggt gactttatgg agcccaagtt tgagtttgct gtgaagttca	600
	atgcactgga attagatgac agcgacttgg caatatttat tgctgtcatt attctcagtg	660
	gagaccgccc aggtttgctg aatgtgaagc ccattgaaga cattcaagac aacctgctac	720
	aagccctgga gctccagctg aagctgaacc accctgagtc ctcacagctg tttgccaagc	780
25	tgctccagaa aatgacagac ctcagacaga ttgtcacgga acacgtgcag ctactgcagg	840

	tgatcaagaa gacggagaca gacatgagtc ttcacccgct cctgcaggag atctacaagg	900
	acttgtacta gaagctt	917
	<210> 8	
	<211> 1365	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
5	<220>	
	<223> Receptor quimérico gamma GAL4-PPAR	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(1365)	
	<400> 8	
	atg aag cta ctg tct tct atc gaa caa gca tgc gat att tgc dga ctt	48
	Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu	
	1 5 10 15	
10	aaa aag ctc aag tgc tcc aaa gaa aaa ccg aag tgc gcc aag tgt ctg	96
	Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu	
	20 25 30	
	aag aac aac tgg gag tgt cgc tac tct ccc aaa acc aaa agg tct ccg	144
	Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro	
	35 40 45	
	ctg act agg gca cat ctg aca gaa gtg gaa tca agg cta gaa aga ctg	192
	Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu	
	50 55 60	
15	gaa cag cta ttt cta ctg att ttt cct cga gaa gac ctt gac atg att	240
	Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile	
	65 70 75 80	
	ttg aaa atg gat tct tta cag gat ata aaa gca ttg tta aca gga tta	288
	Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu	
	85 90 95	
	ttt gta caa gat aat gtg aat aaa gat gcc gtc aca gat aga ttg gct	336
	Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala	
	100 105 110	
	tca gtg gag act gat atg cct cta aca ttg aga cag cat aga ata agt	384
	Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser	
	115 120 125	
20	gcg aca tca tca tcg gaa gag agt agt aac aaa ggt caa aga cag ttg	432
	Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu	
	130 135 140	
	act gta tcg ccg gaa ttc ccg ggg atc cat aat gcc atc agg ttt ggg	480
	Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly	
	145 150 155 160	
	cgg atg cca cag gcc gag aag gag aag ctg ttg gcg gag atc tcc agt	528
	Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser	
	165 170 175	
25	gat atc gac cag ctg aat cca gag tcc gct gac ctc cgg gcc ctg gca	576

	Asp	Ile	Asp	Gln	Leu	Asn	Pro	Glu	Ser	Ala	Asp	Leu	Arg	Ala	Leu	Ala	
				180					185					190			
	aaa	cat	ttg	tat	gac	tca	tac	ata	aag	tcc	ttc	ccg	ctg	acc	aaa	gca	624
	Lys	His	Leu	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Ile	Lys	Ser	Phe	Pro	Leu	Thr	Lys	Ala	
			195					200					205				
	aag	gcg	agg	gcg	atc	ttg	aca	gga	aag	aca	aca	gac	aaa	tca	cca	ttc	672
	Lys	Ala	Arg	Ala	Ile	Leu	Thr	Gly	Lys	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Pro	Phe	
		210					215					220					
5	gtt	atc	tat	gac	atg	aat	tcc	tta	atg	atg	gga	gaa	gat	aaa	atc	aag	720
	Val	Ile	Tyr	Asp	Met	Asn	Ser	Leu	Met	Met	Gly	Glu	Asp	Lys	Ile	Lys	
	225					230					235					240	
	ttc	aaa	cac	atc	acc	ccc	ctg	cag	gag	cag	agc	aaa	gag	gtg	gcc	atc	768
	Phe	Lys	His	Ile	Thr	Pro	Leu	Gln	Glu	Gln	Ser	Lys	Glu	Val	Ala	Ile	
					245					250					255		
	cgc	atc	ttt	cag	ggc	tgc	cag	ttt	cgc	tcc	gtg	gag	gct	gtg	cag	gag	816
	Arg	Ile	Phe	Gln	Gly	Cys	Gln	Phe	Arg	Ser	Val	Glu	Ala	Val	Gln	Glu	
				260					265					270			
10	atc	aca	gag	tat	gcc	aaa	agc	att	cct	ggt	ttt	gta	aat	ctt	gac	ttg	864
	Ile	Thr	Glu	Tyr	Ala	Lys	Ser	Ile	Pro	Gly	Phe	Val	Asn	Leu	Asp	Leu	
			275					280					285				
	aac	gac	caa	gta	act	ctc	ctc	aaa	tat	gga	gtc	cac	gag	atc	att	tac	912
	Asn	Asp	Gln	Val	Thr	Leu	Leu	Lys	Tyr	Gly	Val	His	Glu	Ile	Ile	Tyr	
		290					295					300					
	aca	atg	ctg	gcc	tcc	ttg	atg	aat	aaa	gat	ggg	gtt	ctc	ata	tcc	gag	960
	Thr	Met	Leu	Ala	Ser	Leu	Met	Asn	Lys	Asp	Gly	Val	Leu	Ile	Ser	Glu	
	305					310					315					320	
	ggc	caa	ggc	ttc	atg	aca	agg	gag	ttt	cta	aag	agc	ctg	cga	aag	cct	1008
15	Gly	Gln	Gly	Phe	Met	Thr	Arg	Glu	Phe	Leu	Lys	Ser	Leu	Arg	Lys	Pro	
				325						330					335		
	ttt	ggt	gac	ttt	atg	gag	ccc	aag	ttt	gag	ttt	gct	gtg	aag	ttc	aat	1056
	Phe	Gly	Asp	Phe	Met	Glu	Pro	Lys	Phe	Glu	Phe	Ala	Val	Lys	Phe	Asn	
				340					345					350			
	gca	ctg	gaa	tta	gat	gac	agc	gac	ttg	gca	ata	ttt	att	gct	gtc	att	1104
	Ala	Leu	Glu	Leu	Asp	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Ile	Phe	Ile	Ala	Val	Ile	
			355					360					365				
	att	ctc	agt	gga	gac	cgc	cca	ggt	ttg	ctg	aat	gtg	aag	ccc	att	gaa	1152
	Ile	Leu	Ser	Gly	Asp	Arg	Pro	Gly	Leu	Leu	Asn	Val	Lys	Pro	Ile	Glu	
		370					375					380					
20	gac	att	caa	gac	aac	ctg	cta	caa	gcc	ctg	gag	ctc	cag	ctg	aag	ctg	1200
	Asp	Ile	Gln	Asp	Asn	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Leu	Gln	Leu	Lys	Leu	
	385					390					395					400	
	aac	cac	cct	gag	tcc	tca	cag	ctg	ttt	gcc	aag	ctg	ctc	cag	aaa	atg	1248
	Asn	His	Pro	Glu	Ser	Ser	Gln	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Leu	Gln	Lys	Met	
					405					410					415		
	aca	gac	ctc	aga	cag	att	gtc	acg	gaa	cac	gtg	cag	cta	ctg	cag	gtg	1296
	Thr	Asp	Leu	Arg	Gln	Ile	Val	Thr	Glu	His	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Val	
				420				425						430			
25	atc	aag	aag	acg	gag	aca	gac	atg	agt	ctt	cac	ccg	ctc	ctg	cag	gag	1344

Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu
435 440 445

atc tac aag gac ttg tac tag
Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr
450 1365

- 5 <210> 9
- <211> 454
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Construcción Sintética
- <400> 9

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

10 Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

15 Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
100 105 110

Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
115 120 125

20 Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
130 135 140

Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly
145 150 155 160

Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser
165 170 175

25 Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala
180 185 190

Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala
 195 200 205
 Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe
 210 215 220
 Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys
 225 230 235
 Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile
 245 250 255
 Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu
 260 265 270
 Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu
 275 280 285
 Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr
 290 295 300
 Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu
 305 310 315 320
 Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro
 325 330 335
 Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn
 340 345 350
 Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile
 355 360 365
 Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu
 370 375 380
 Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu
 385 390 395 400
 Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met
 405 410 415
 Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val
 420 425 430
 Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu
 435 440 445

Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr
450

FIG. 1

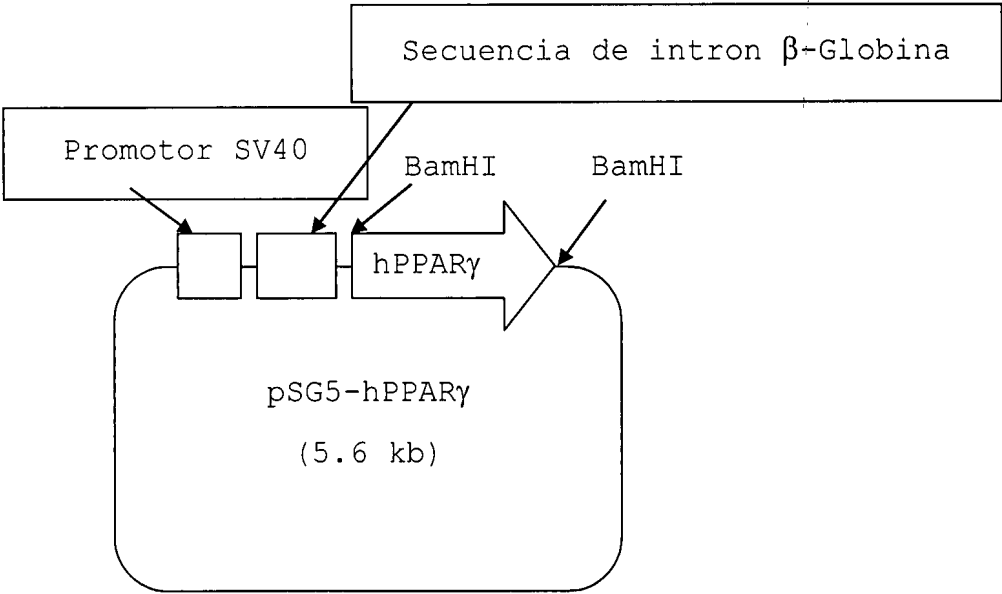


FIG. 2

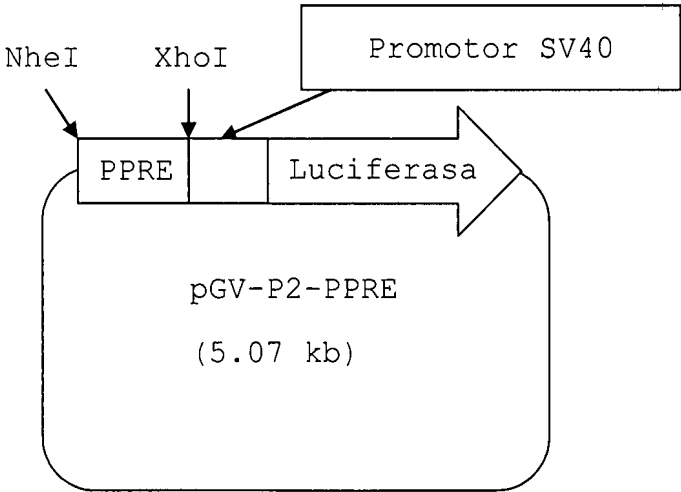
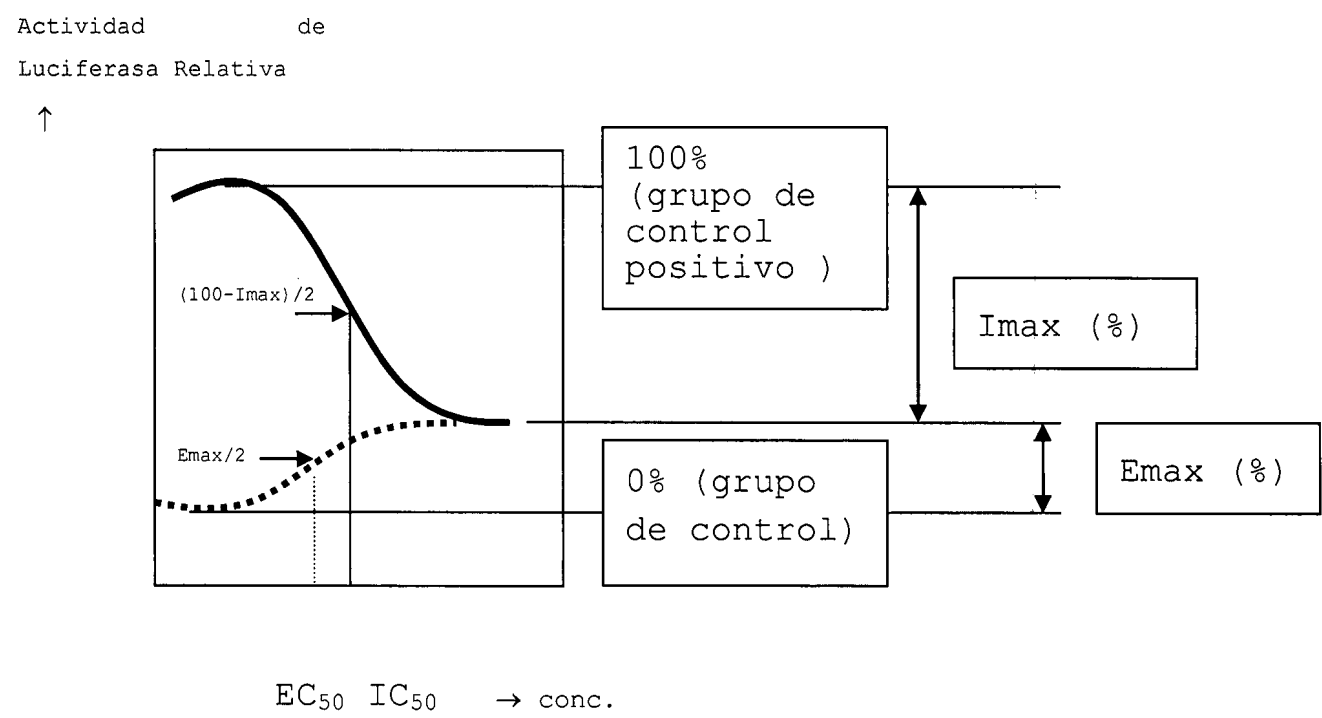


FIG. 3



Notaría
Sexta

6

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACIÓN DEL
SERVICIO PÚBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



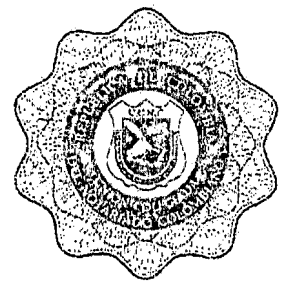
AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

8



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1039 - - - - -
- - - - -MIL TREINTA Y NUEVE - - - - -
DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - - - -
DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C. -----

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PODER ESPECIAL y REVOCATORIA** -----

DE: **CAVELIER ABOGADOS** -----

A: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL** -----

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, **AMPARO**
QUINTERO ARTURO / Notaria sexta (6a.) ----- de éste círculo notarial, se otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -----

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES: -----

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** -----

SEGUNDA: Que **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344; de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**

BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Noviembre de 2009** ----- por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, documento que está debidamente

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s)
en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

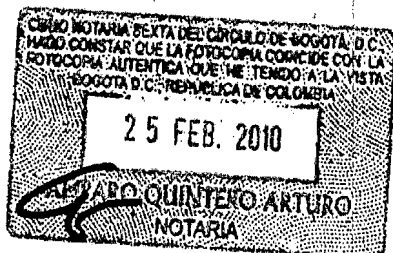
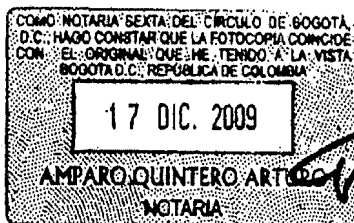
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

© CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the



renunciar y suscribir el poder que se le otorgue. Asimismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

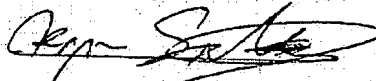
Dado y firmado hoy/Given and signed this: 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature:



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Consúl de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Consúl de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

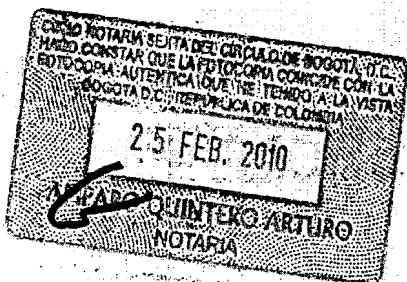
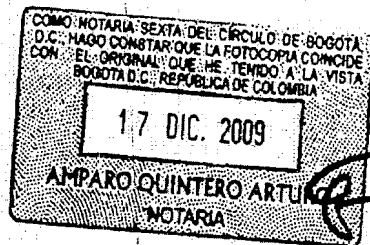
* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

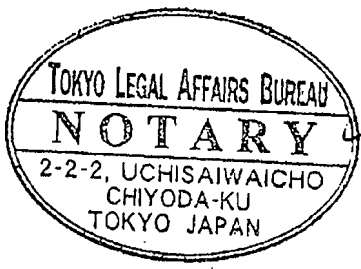


NOTARIAL CERTIFICATE

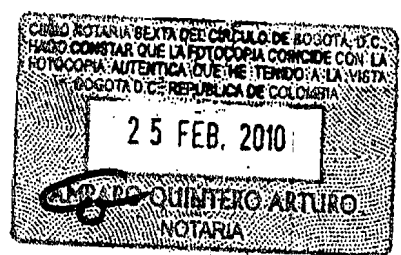
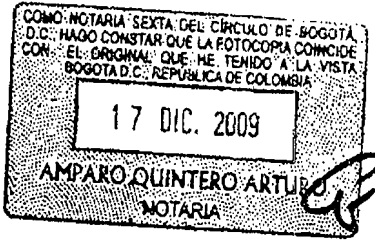
Registration No 755

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



63

認

証

嘱託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成21年 11 月 2 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号

東京法務局所属

公証人
Notary

満田忠寿
TADAHIKO MITSUDA



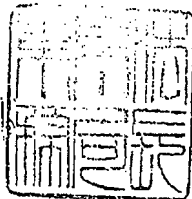
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成21年 11 月 2 日

東京法務局長

山根 弥一朗



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo

6. NOV - 2 2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 09-NO 002049

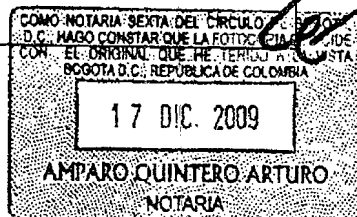
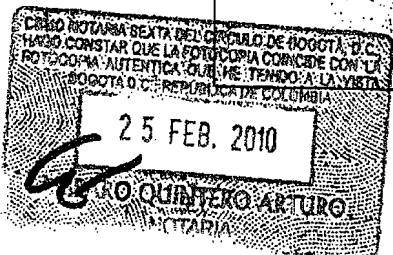
9. Seal/stamp:

10. Signature

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



1

TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU,
TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS.
DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KAZUO
SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA:
ILEGIBLE.

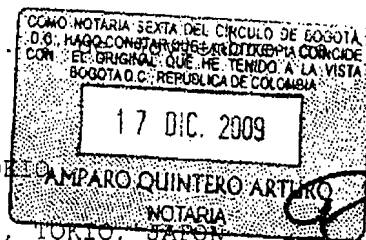
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento
precedente es la firma genuina y auténtica de KAZUO SATO,
gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO
COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de
conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado
prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a
nombre de la sociedad arriba mencionada.

2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO
NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

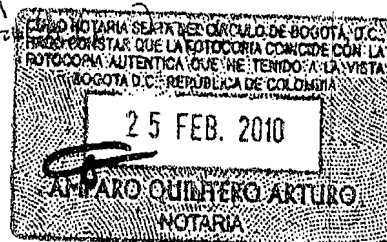


APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo C.



2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 2 de noviembre de 2009

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

8. 09- No. 002049

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

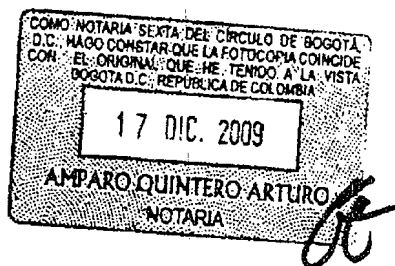
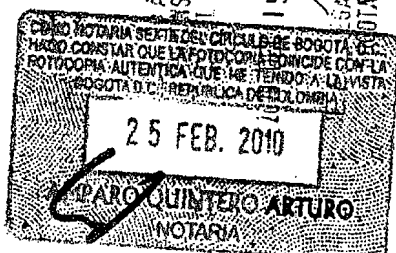
10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

COLO-15869-841-017-8

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.

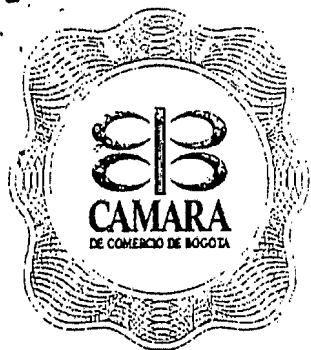
Eduardo Calabó
 TRADUCCIÓN
 Bogotá, D.C. 14 de Diciembre de 2009



MINISTERIO DE
 RELACIONES
 EXTERIORES

150539

Eduardo Calabó
 notario para el
 BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA
SEDE CHAPINERO
17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00
R027136832 PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA) .-

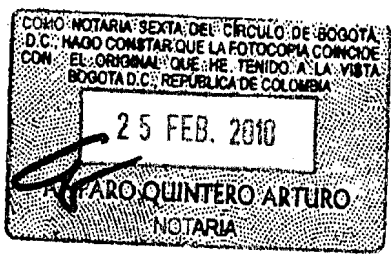
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



66

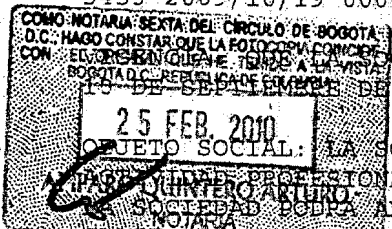
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:



LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 15 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568



01



* 8 8 2 2 6 8 8 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 2 de 3

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTAN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

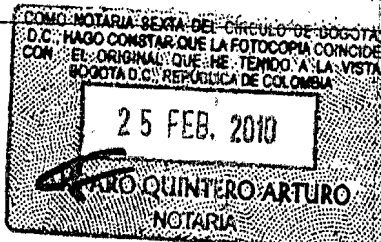
** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO)



Handwritten signature/initials

C.C. 000000019066425

IDENTIFICACION

C.C. 000000002877924

CERTIFICA:

IDENTIFICACION

C.C. 000000002877024

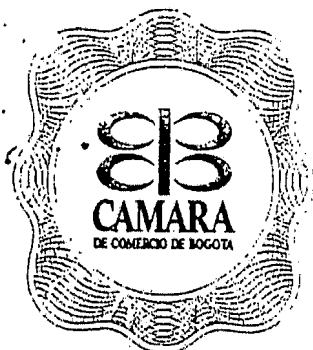
COMO NOTARIA SEYTA DEL TRIBUNLO DE BOGOTA
D.C. HAY CONSTRUOSE UNO DE LOS PLANO DE
CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

EL PRESENTE
* * 2-5 FEB. 2010 * *

ENCUENTRO ALFARO
NOTARIA

MEM. ENCUNTERO A TIRO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

[illegible]



01



* 8 8 2 2 6 8 6 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

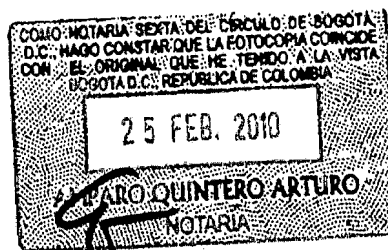
R027136832

PAGINA: 3 de 3

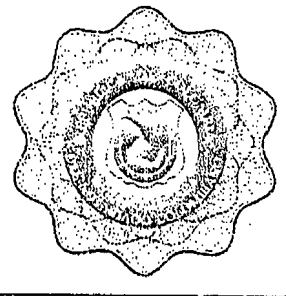
VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



66



legalizado -----
Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en

consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaría. -----

----- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 85.720.00 - -----

IVA 16% \$ 22.486.00 - -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7-700004-335964 - 7-700004-335957 / -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO
C.C. 19.066.425 B2K
TEL 349 3611
REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS

AMPARO QUINTERO ARTURO /
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.



Handwritten mark

T1053/10.PG.ANGELIK

, Febrero 6 de 2013 - 11:54:13