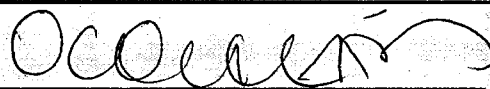


**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10**

1		SOLICITUD DE:	
☐		Corrección de Error Material	☒ Modificación a una solicitud
2	SOLICITANTE	Nombre: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Tokyo Japón	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Oscar CORREA Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: TP
4	Número de expediente: <u>09.125.396</u> Clase: <u>C07D 235/012</u> Título del Invento: DERIVADOS DE HETEROARILO BICICLICO FUSIONADOS		
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo descriptivo corregido y además nuevo capítulo reivindicatorio con un total de 12 reivindicaciones sobre el cual comedidamente solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la presente solicitud.		
6	Comprobante de pago No. <u>10-117</u> Fecha: <u>Enero 5 de 2010</u>		
7	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de la solicitud de modificación ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica		
8	NOMBRE: OSCAR CORREA FIRMA:  C.C. 79.524.634 de Bogotá T.P.A. 71.027		

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 fármacos 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.

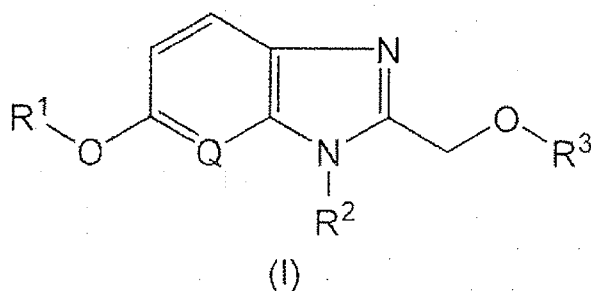
En forma específica, la presente invención proporciona derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados novedosos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para síndrome metabólico, específicamente, enfermedades tales como diabetes (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 resecaos o similares.

Medios para Resolver el Problema

La presente invención se refiere a:

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



[en donde

R^1 representa un grupo C_1-C_6 alquilo, un grupo C_6-C_{10} 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 C_3-C_6 cicloalquilo,

R^2 representa un grupo C_1-C_6 alquilo,

R^3 representa grupo C_6-C_{10} 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 C_1-C_6 alquilo, un grupo C_1-C_6 hidroxialquilo, un grupo alquilo halogenado C_1-C_6 , un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, grupo C_2-C_7 alquilcarbonilo, grupo C_2-C_7 alcóxicarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo C_1-C_6 alcóxi, un grupo alcóxi halogenado C_1-C_6 , un grupo C_2-C_7 alquilcarbonilo, un grupo C_2-C_7 alcóxicarbonilo, un grupo amino, un grupo C_2-C_7 alquilcarbonilamino, un grupo C_2-C_7 alcóxicarbonilamino, un grupo C_1-C_6 alquilsulfonilamino, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di- (C_1-C_6) alquilamino]

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 R^1 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 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;

(3) 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 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 el inciso (1), caracterizado 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;

(5) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de los incisos del (1) al (4), caracterizado porque R^2 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 los incisos del (1) al (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 los incisos del (1) al (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 el inciso (1), caracterizado porque R^1 es 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 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, R^2 es un grupo metilo, R^3 es un grupo fenilo substituido con 1 a 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 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, 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 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 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

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-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico,

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,

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,

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,

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-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;

(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, 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 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 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 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 secos, 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;

(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 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;

(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 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 ;

(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;

(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), 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, 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, 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 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 cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, perturbación circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma u ojos resacos;

(35) El uso tal como se describe en el inciso (25), caracterizado porque la composición farmacéutica es un

31

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 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 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, 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 reseco; 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.

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, 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 grupo 1-etilpropilo para R^1 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 substituyentes.

El "grupo C_3-C_6 cicloalquilo" en la presente invención, es 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 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 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 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

“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 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 C_1-C_4 alquilo” mencionado anteriormente (grupo alquilo halogenado C_1-C_4), más preferentemente un grupo en el cual los mismos o diferentes 1 a 5 “átomos de halógeno” mencionados anteriormente están unidos al “grupo C_1-C_2 alquilo” mencionado anteriormente (grupo alquilo halogenado C_1-C_2), y aún más preferentemente un grupo trifluorometilo.

El “grupo C_2-C_7 alquilcarbonilo” en la presente invención, es un grupo en el cual el “grupo C_1-C_6 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 grupo es preferentemente un grupo en el cual el “grupo C_1-C_4 alquilo” antes mencionado está unido a un grupo carbonilo (grupo C_2-C_5 alquilcarbonilo), más preferentemente un grupo acetilo o un grupo propionilo (grupo C_2-C_3 alquilcarbonilo), y aún más preferentemente un grupo acetilo.

El “grupo C_1-C_6 alcoxi” en la presente invención, es un grupo en el cual el “grupo C_1-C_6 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 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 un grupo isopropoxi.

El "grupo C₂-C₇ alcoxycarbonilo" en la presente invención, es un grupo en el cual el "grupo C₁-C₆ 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 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 C₁-C₄-alcoxi" antes mencionado se une a un grupo carbonilo (grupo C₂-C₅ alcoxycarbonilo), más preferentemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo etoxycarbonilo (grupo C₂-C₃ alcoxycarbonilo), y aún más preferentemente un grupo metoxycarbonilo.

El "grupo alcoxi halogenado C₁-C₆" en la presente invención, es un grupo en el cual los mismos o diferentes 1 a 5 "átomos de halógeno" antes mencionados están unidos al "grupo C₁-C₆ 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 grupo es preferentemente un grupo en el cual los mismos o diferentes 1 a 5 "átomos de halógeno" antes mencionados están unidos al "grupo C₁-C₄ alcoxi" antes mencionado (grupo alcoxi halogenado C₁-C₄), más

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

El "grupo C₂-C₇ alquilcarboniloxi" en la presente invención, es un grupo en el cual el "grupo C₂-C₇ 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 alcoxicarbonilamino" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo carbonilo con el "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 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 alcoxicarbonilamino), más preferentemente un grupo metoxycarbonilamino o un grupo etoxycarbonilamino (grupo C₂-C₃ alcoxicarbonilamino), 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 "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 grupo en el cual el grupo sulfonilo con el "grupo C₁-C₄ alquilo" antes

54

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 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-butil-N-metilamino, un grupo N-isobutil-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-butil-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 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 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 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-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 grupo piridilo, un grupo morfolinilo, un grupo

tetrahidro-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 tetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo o un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo, y particularmente, preferentemente un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

El "grupo C_6-C_{10} arilo el cual puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a" en la presente invención, es el "grupo C_6-C_{10} arilo" antes mencionado que puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a. Dicho grupo para R^1 es preferentemente 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, 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 R^3 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.

En la presente invención, R¹ 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 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. R¹ 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-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. R¹ es 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, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

En la presente invención, R² es preferentemente un grupo metilo.

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 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.).

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 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.

Los estereoisómeros antes mencionados pueden ser obtenidos sintetizando los compuestos de la presente invención utilizando un compuesto de material ópticamente activo o utilizando una síntesis asimétrica o una técnica de inducción asimétrica o mediante el aislamiento del compuesto 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 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 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 álcali tal como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metal de tierra álcali 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,

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 tetrahydro-2H-piran-4-ilo,

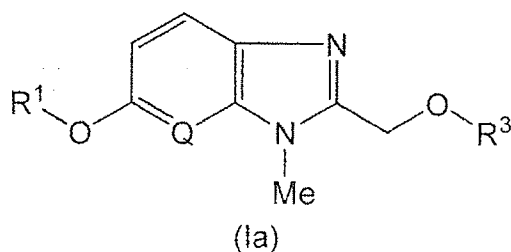
Het (B) representa un grupo tetrahydrofuran-3-ilo,

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)

[Fórmula 2]



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
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
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

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
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
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
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
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
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

60

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
1-64	3-Cl-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-65	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-66	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-67	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-68	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-69	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-70	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-71	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-72	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-73	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-74	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-75	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-76	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-77	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-78	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-79	3-(4-Mor)-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-80	3-(4-Mor)-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-81	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-82	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-83	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-84	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-85	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-86	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-87	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-88	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-89	2,4-Cl ₂ -Ph	N	2-CO ₂ H-Ph

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
1-109	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1-110	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-111	4-Cl-3-F-Ph	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-112	4-Cl-3-F-Ph	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-113	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1-114	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1-115	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1-116	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1-117	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1-118	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1-119	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ H-3-Py
1-120	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	5-CO ₂ Me-3-Py
1-121	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1-122	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-123	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1-124	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-125	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph

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
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
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
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
1-154	3-Py	N	2-CO ₂ Et-Ph
1-155	3-Py	N	3-CO ₂ H-Ph
1-156	3-Py	N	3-CO ₂ Me-Ph
1-157	3-Py	N	4-CO ₂ H-Ph
1-158	3-Py	N	4-CO ₂ Et-Ph
1-159	3-Py	N	5-CO ₂ H-3-Py
1-160	3-Py	N	5-CO ₂ Me-3-Py
1-161	1-Et-Pr	=CH-	3-CO ₂ H-Ph

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
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
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
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
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
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),

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

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),

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),

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),

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),

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

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),

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),

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),

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

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 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 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, 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 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, 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 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, 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.

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.

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 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 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 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, 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 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 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 inorgánicas tales como carbonatos de metal álcali tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio; bicarbonatos de metal álcali tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metal álcali tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metal álcali tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; y fluoruros de metal álcali tales como fluoruro de sodio y fluoruro de potasio; alcóxidos de metal álcali tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; trialquilsilanolatos de metal álcali tales como trimetilsilanolato de sodio, trimetilsilanolato de potasio y trimetilsilanolato de litio; mercaptanos de metal álcali tal mercaptano de metil de sodio y mercaptano de etil de sodio; 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-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.

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.

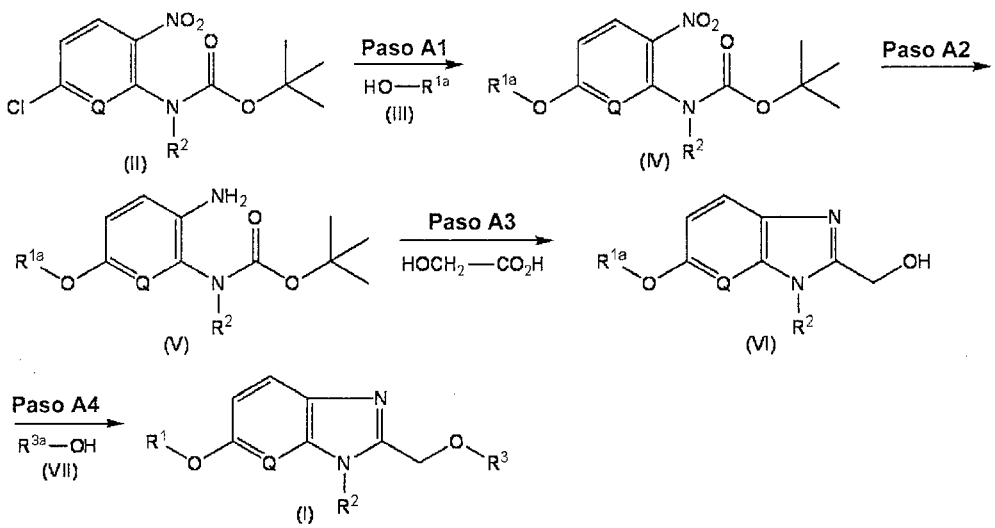
En la reacción en cada paso de los siguientes Procesos del A al C, se describirá más adelante.

El Proceso A es un proceso para producir un compuesto que

tiene la fórmula general (I).

[Fórmula 3]

Proceso A



En la presente invención, R^1 , R^2 , R^3 y Q son como se definió anteriormente, y R^{1a} y R^{3a} son los mismos grupos que R^1 y R^3 definidos, excepto que el grupo amino, el grupo hidroxilo y/o el grupo carboxilo contenidos como un sustituyente(s) en los grupos R^1 y R^3 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.

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.

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).

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 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.

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 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), 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.

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).

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 hidroclicóric (preferentemente un ácido hidroclicóric 4N).

El solvente utilizado en este paso es preferentemente un 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.

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).

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

1

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.

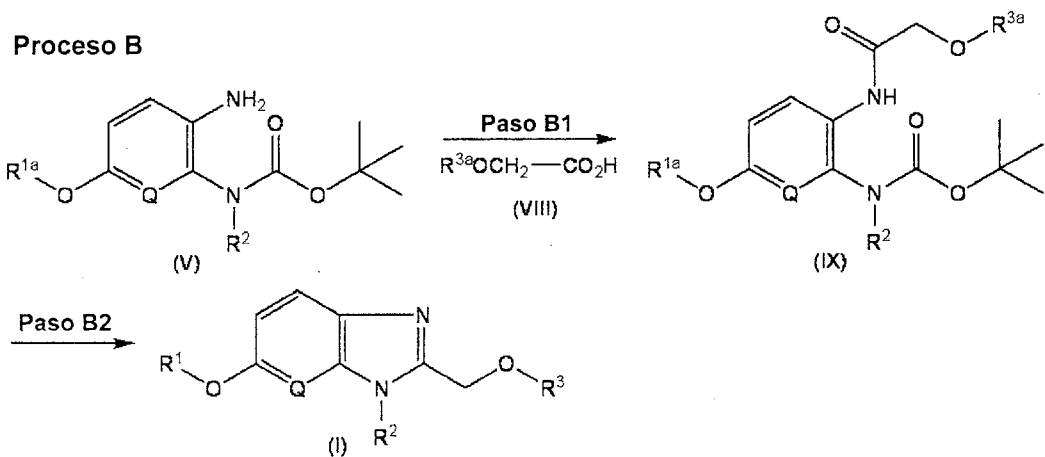
Los ejemplos del agente de condensación utilizados en este paso incluyen una combinación de un azodicarboxilato y una fosfina terciaria, una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y (trialquilfosforanilideno)acetonitrilo. El agente de condensación es preferentemente una combinación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

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 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.

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-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 (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 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.

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).

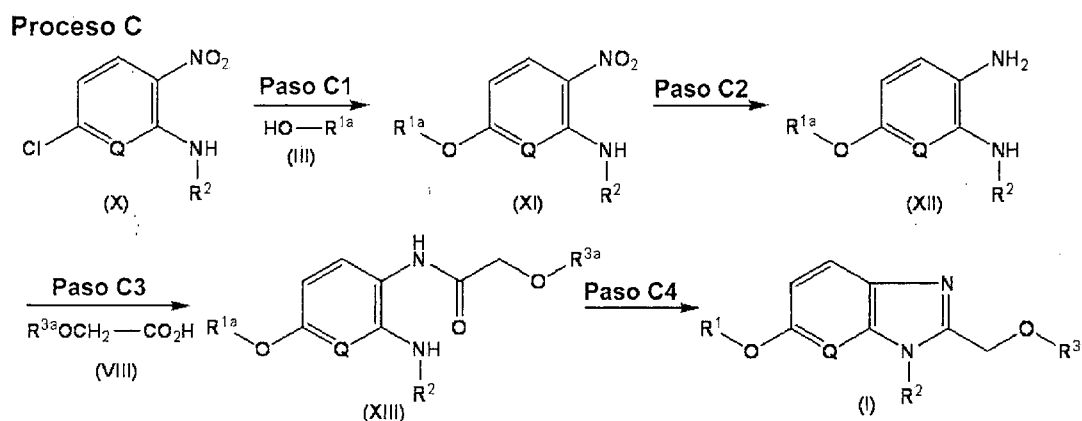
Este paso se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (IX) con ácido hidroclicórico y posteriormente eliminando el grupo(s) de protección para el grupo amino, el grupo hidroxilo y/o el grupo carboxilo en R^{1a} y/o R^{3a} según se desea.

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.

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

[Fórmula 5]



En la presente invención, R¹, R², R³, Q, R^{1a} y R^{3a} son como se definió anteriormente.

Paso C1

En este paso es un paso para producir un compuesto que 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 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-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 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 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 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).

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.

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 hidroxilo 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 hidroxilo 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 alcóxialquilcarbonilo tal como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como acrililo, propiolilo, metacrililo, crotonilo, isocrotonilo y (E)-2-metil-2-butenilo; los "grupos arilcarbonilo" tal como grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, α -naftilo y β -naftilo, 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-toluenilo, grupos arilcarbonilo alcóxilados C_1-C_6 tales como 4-anisilo, 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 alcóxiararbonilo C_2-C_7 " anteriores, y grupos C_2-C_7 alcóxicarbonilo substituidos con halógeno o grupos tri- (C_1-C_6) alquilsililo tales como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2-trimetilsililetoxycarbonilo; "grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano" 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 benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo. Los grupos

alquilcarbonilo, grupos sililo o grupos aralquilo son los más 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 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-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)-(C₁-C₆ alquilo) tales como acetilmetilo; los "grupos aralquilo" anteriores; y los "grupos sililo" anteriores. 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 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 alcoxycarbonilo"; "grupo sililo"; "grupo aralquilo"; "grupo alqueniloxycarbonilo"; o "grupo aralquiloxycarbonilo" que en el "grupo de protección general para un grupo hidroxilo, el cual es un éster" o un "grupo metileno substituido 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 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 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 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.

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, almidón de papa, α -almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, goma arábiga; 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; 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.

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.

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:

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 tripleto, q representa cuarteto, quint representa quinteto, y sep representa septeto.

Se llevó a cabo espectrometría de masa (en los 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 (Boc)₂O (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 (CDCl₃, 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-butiloxycarbonilamino)-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- d_6 , 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 hidrocórico 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: 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, $J = 2.0$ 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-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de etilo (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-(ter-butiloxycarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metanol (0.40 g, 1.0 mmol) y 4-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: 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: 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)⁺.

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)

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 horas. La solución de reacción se trató con ácido hidrocórico 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%).

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)⁺.

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)

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 2-hidroxibenzoato de etilo (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 dos horas. El sólido precipitado se 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), 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 468 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/Z : 446.21002 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 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)

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 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), 5.62 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 418.17421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, calculado 418.17668 (-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-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 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 (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 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 hidroclicóricó 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-d₆, 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, 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-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 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 hidroc্লórico concentrado (2.5 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 (0.22 g, rendimiento: 69%).

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 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, 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)⁺.

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 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 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 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 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.

¹H-RMN (CDCl₃, 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

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 hidrocórico-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, 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, 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 ($M+Na+2$) $^+$.

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)

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 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 (0.23 g, rendimiento: 72%).

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 (-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 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 (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), 7.91-7.93 (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 (0.48g, 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 (6.89g, 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 (0.61g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76g, 3.0 mmol) a una solución de [6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol (0.46g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34g, 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: 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, 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 ($M+Na+2$) $^+$.

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)

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 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: 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).

(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*-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 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 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 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- d_6 , 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), 7.58-7.61 (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 (1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metanol (0.38 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34g, 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 (0.42g, rendimiento: 66%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 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 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).

(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 (0.28g, 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 hidrocórico 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 (0.19g, 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[4,5-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 (12.08g, 128 mmol) en THF (200 mL), y se agregó hidruro de sodio (60%, 5.12g, 128 mmol). En forma subsecuente, se agregó 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina.

(20g, 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). 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 (24.4g, 321 mmol) y la mezcla se calentó 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 evaporó bajo presión reducida. Los cristales generados se lavaron completamente con éter diisopropílico para obtener 21.8g del compuesto deseado (rendimiento: 80%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 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).

(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 (0.61g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76g, 3.0 mmol) a una solución de (3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol (0.38g, 1.5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.34g, 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 (0.40g, 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 (0.25g, 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 hidrocórico 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 (0.16g, 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 (0.61g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76g, 3.0 mmol) a una solución de {6-[4-(ter-butiloxycarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metanol (0.60g, 1.5 mmol) y 5-hidroxinicotinato de metilo (0.34g, 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 (0.48g, 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 (0.35g, 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 (0.17g, rendimiento: 52%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 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 (5.0g, 17 mmol), hidruro de sodio (761 mg, 17 mmol) y 3-morfolin-4-il-fenol (3.2g,

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

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

^1H -RMN (CDCl_3 , 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).

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

Se disolvieron [2-amino-5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-fenil]-metil-carbamato de ter-butilo sintetizado en el Ejemplo 19b (5.8g, 15 mmol) y ácido glicólico (1.66g, 22 mmol) en un solvente mezclado de ácido hidroclicórico 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

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 (2.8g, rendimiento: 57%) en la forma de un sólido café pálido.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.03-3.08 (4H, m), 3.67-3.71 (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

Se agregaron tri-*n*-butilfosfina (0.61g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76g, 3.0 mmol) a una solución de [1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol (0.51g, 1.5 mmol) y 3-hidroxinicotinato de metilo (0.34g, 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 (0.49g, rendimiento: 60%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 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), 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 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 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 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 (0.18 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, rendimiento: 65%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 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 hidroclicrico 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 (0.24 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 482 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

HRMS (ESI+) m/z : 460.18703 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 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)

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

Se disolvió 2-nitro-4-etoxi(metil)carbarnato 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 hidroclicrico-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- d_6 , 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 (0.91g, 4.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.13g, 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 (0.46g, 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 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 (0.49g, rendimiento: 65%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^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 (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 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 (0.38g, 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 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 (0.22g, 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).

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 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) [US6432993 B1] en 1,4-dioxano (75 ml) y una solución de ácido hidroclicórico 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 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 etilo/metanol = 5/1) para obtener el compuesto del título deseado (4.31 g, 16.9 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 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).

(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 hidroclicórico 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 $C_{22}H_{19}N_3O_4+2HCl$: 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 hidrocórico 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 Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato ter-butilo producido en el Ejemplo (27a) (3.2g, 8.8 mmol), polvo de hierro (2.4g, 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 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 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

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 (0.25g, 1.7 mmol), tri-n-butilfosfina (0.55 ml, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.56g, 2.2 mmol) y diclorometano (6.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.36g, 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 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(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, rendimiento: 37%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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), 7.63 (1H, s), 13.03 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 393 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4 + 0.14\text{H}_2\text{O}$: 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 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 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 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.

(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.

(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 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 [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 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 compuesto deseado (0.16 g, rendimiento: 58%) se obtuvo mediante secado bajo presión reducida.

¹H-RMN (CDCl₃, 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 (M+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 (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 solución de ácido hidrocórico 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-d₆, 400 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 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)⁺.

Análisis calculado para C₂₂H₁₇FN₂O₄+0.14H₂O: 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)

(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 (0.50g, 1.7 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.84g, 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

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) (0.65g, 1.7 mmol), polvo de hierro (0.47g, 8.7 mmol), cloruro de amonio (0.047g, 0.87 mmol), etanol (8.0 ml) y agua (4.0 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la 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) (0.60g, 1.7 mmol), ácido glicólico (0.20g, 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.

(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) (0.24g, 0.85 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.43ml, 1.7mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.43g, 1.7 mmol) y diclorometano (6.0ml) para obtener el compuesto deseado (0.23g, rendimiento: 65%).

^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

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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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 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 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)-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, rendimiento: 75%) en la forma de un aceite color café pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (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 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.

$^1\text{H-RMN}$ (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).

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

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5+1.5\text{H}_2\text{O}$: 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 No. 1-51)

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

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-

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 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 título (3.79 g, rendimiento: 99%) en la forma de un aceite color amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃, 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, 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 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 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 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 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 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 (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.79 (3H, s), 4.91 (2H, s), 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

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 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.

^1H -RMN (CDCl_3 , 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).

(31e) Clorhidrato de ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi]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 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 hidroc্লórico 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.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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).

MS (FAB+) m/z : 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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*-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-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 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.

(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 hidrocórico-1,4-dioxano 4N (20 ml). Se agregó ácido glicólico (0.80 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó 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 $\times$ 2). La capa orgánica resultante 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 (0.59 g, rendimiento: 63%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.32 (3H, s), 3.75 (3H, s), 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 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 (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 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(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 ($\text{DMSO}-d_6$, 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4+0.33\text{H}_2\text{O}$: 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 (4.28g, rendimiento: 99%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando 3-trifluorometoxifenol (1.78g, 10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (2.87g, 10 mmol) e hidruro de sodio (56%, 0.38g, 10 mmol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 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 (3.98g, 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) (2.87g, 10 mmol) y polvo de hierro (2.79g, 50 mmol).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 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 terbutilo obtenido en el Ejemplo (33b) (3.98g, 10 mmol) y ácido glicólico (1.52g, 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) (3.08g, 9.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.08g, 13.7 mmol), tri-n-butilfosfina (3.68g, 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) (3.52g, 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- d_6 , 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- $\{[6-(4\text{-fluoro-3-metilfenoxi})\text{-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}]\text{metoxi}\}$ 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 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-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.

(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 hidroclicórico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). 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 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 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-d₆, 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.

(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 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.

(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 (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

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 mmol), una solución de ácido hidrocórico 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).

(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 (35c) (0.25 g, 0.88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.44 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.44g, 1.8 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.30g, rendimiento: 80%)

en la forma de un sólido color blanco.

^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(35e) Ácido 3- $\{[6-(3,4\text{-difluorofenoxi})\text{-}1\text{-metil-}1\text{H-bencimidazol-}2\text{-il}]\text{metoxi}\}$ benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3- $\{[6-(3,4\text{-difluorofenoxi})\text{-}1\text{-metil-}1\text{H-bencimidazol-}2\text{-il}]\text{metoxi}\}$ benzoato de 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.

^1H -RMN (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4+0.10\text{HCl}$: 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.

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

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

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

(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 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.

(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 (0.80 g, 10 mmol), una solución de ácido hidroclicóric 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4+0.10\text{HCl}$: 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 hidrocórico 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).

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

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$: 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)

(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 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 (CDCl_3 , 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), 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 [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 (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.42 (9H, s), 3.15 (3H, s), 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 ter-butilo 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 (CDCl₃, 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-d₆, 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, 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, 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), 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 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 C₂₂H₁₆F₂N₂O₄+1.00H₂O: C, 61.68; H, 4.24; F, 8.87; N, 6.54. Encontrado C, 61.58; H, 3.95; F, 9.06; 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), PdCl₂(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 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 (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 (CDCl_3 , 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).

(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 (CDCl_3 , 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 (1.38g, 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) (1.71g, 4.54 mmol) y polvo de hierro (1.27g, 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) (0.76g, 2.65 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.61g, 3.98 mmol), tri-n-butilfosfina (1.07g, 5.31 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.34g, 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 (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

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 g, 1.86 mmol).

^1H -RMN (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, $J = 1.2, 2.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 13.03 (1H, s).

MS (FAB+) m/z : 407 ($M+H$) $^+$.

Pf: 224-226°C.

(Ejemplo 41) Ácido 3-{[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-179)

(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 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 (CDCl_3 , 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 (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-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (41a) (12g, 31 mmol), polvo de hierro (8.4g, 160 mmol), cloruro de amonio (0.84g, 16 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El sólido color café rojizo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(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 Ejemplo (41b) (11g, 31 mmol), ácido glicólico (3.6g, 47 mmol), una solución de ácido hidrocórico 5 N (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto deseado (7.6g, rendimiento: 83%) en la forma de un sólido color café pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.77 (3H, s), 4.91 (2H, s), 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)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (41c) (0.25g, 0.86 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.43 ml, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.43g, 1.7 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.28g, 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).

(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 metilo producido en el Ejemplo (41d) (0.28g, 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 (0.25g, rendimiento: 91%) en la forma de un sólido color blanco.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 3.83 (3H, s), 5.47 (2H, s), 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; 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-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (20.5g, rendimiento: 97%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando 3-etilfenol (6.72g, 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 Cl_3 , 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 (18.2g, 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 (CDCl_3 , 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) (18.2g, 53.2 mmol) y ácido glicólico (8.09g, 106 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 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

Se obtuvo el compuesto del título deseado (18.5g, 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 obtenido en el Ejemplo (42c) (12.5g, 44.3 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (10.1g, 66.5 mmol), tri-n-butilfosfina (17.9g, 88.7 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (22.4g, 88.7 mmol).

^1H -RMN (CDCl_3 , 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 (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

Se obtuvo el compuesto del título deseado (14.2g, 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 obtenido de metilo en el Ejemplo (42d) (14.7g, 35.3 mmol).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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), 6.92-9.95 (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 (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Pf: 204-208°C.

(Ejemplo 43) Ácido 3-{{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-178)

(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 (5.2g, 38 mmol), 5-cloro-N-metilnitroanilina (6.5g, 35 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.8g, 46 mmol) y N,N-dimetilformamida (80 ml). 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.

(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 (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.

^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(43e) Ácido 3- $\{[6-(2,4\text{-difluorofenoxi})\text{-}1\text{-metil-}1\text{H-bencimidazol-}2\text{-il]metoxi}\}$ benzoico

Se llevó a cabo la reacción y tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3- $\{[6-(2,4\text{-difluorofenoxi})\text{-}1\text{-metil-}1\text{H-bencimidazol-}2\text{-il]metoxi}\}$ 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.

^1H -RMN (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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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- $\{[1\text{-metil-}6-(2\text{-metilfenoxi})\text{-}1\text{H-bencimidazol-}2\text{-il]metoxi}\}$ benzoico (Compuesto No. 1-166)

(44a) Metil $[5-(2\text{-metilfenoxi})\text{-}2\text{-nitrofenil}]$ carbamato 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 2-metilfenol (4.53 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.

(44b) [2-Amino-5-(2-metilfenoxi)fenil]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 (28b) utilizando de metil[5-(2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (44a) (12.5g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933g, 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 (6.71g, 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).

^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

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 (CDCl_3 , 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), 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

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 (24.2 ml, 24.2 mmol).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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).

MS (FAB) m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(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

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 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-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.

(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 Ejemplo (45b) (15 g, 40 mmol), ácido glicólico (4.0 g, 52 mmol), una solución de ácido hidrocórico 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 (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.27 (3H, s), 3.75 (3H, s), 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 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4+0.20\text{H}_2\text{O}$: 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).

(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 [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).

^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

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 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).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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), 13.03 (1H, s).

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

(Ejemplo 47) Ácido 3-{[6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-195)

(47a) [5-(3-Fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (27a) utilizando conocido [Publicación de Patente WO2005037763] 3-fluoro-5-metoxifenol (4.5 g, 32 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (7.7 g, 27 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.3 g, 32 mmol) y N,N-dimetilformamida (60 ml) para obtener el compuesto deseado (3.7 g, rendimiento: 57%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, s), 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).

(47b) [2-Amino-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

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.

(47c) [6-(3-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-(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 hidroclicórico 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), 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

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), 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), 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

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 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), 7.37-7.48 (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; N, 6.65.

(Ejemplo 48) Ácido 3- $\{[6-(2\text{-fluoro-4-metilfenoxi})-1\text{-metil-1H-bencimidazol-2-il}]metoxi\}$ benzoico (Compuesto No. 1-182)

(48a) $[5-(2\text{-fluoro-4-metilfenoxi})-2\text{-nitrofenil}]metilcarbamato$ de *tert*-butilo

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), $(5\text{-cloro-2-nitrofenil})metilcarbamato$ de *tert*-butilo (10 g, 36 mmol), hidruro de sodio ($> 56\%$ en aceite, 1.6g, 40 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (50 mL). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(48b) $[2\text{-Amino-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil}]metilcarbamato$ de *tert*-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando $[5-(2\text{-fluoro-4-metilfenoxi})-2\text{-nitrofenil}]metilcarbamato$ 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.

(48c) $[6-(2\text{-Fluoro-4-metilfenoxi})-1\text{-metil-1H-bencimidazol-2-}$

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) (13g, 36 mmol), ácido glicólico (3.0g, 47 mmol), una solución de ácido hidrocórico 5 N (30 mL) y una solución de 1,4-dioxano (30 mL) para obtener el compuesto deseado (9.0g, 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-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) (0.35g, 1.2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.19g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.58 mL, 2.3 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.58g, 2.3 mmol) y diclorometano (4 mL) para obtener el compuesto deseado (0.38g, 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), 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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(48e) Acido 3-{[6-(2-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-(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

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), 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.

(Ejemplo 49) Acido 3-[[1-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 deseado en la forma de un polvo color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 4-metilfenol (4.53g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la 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 método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando metil[5-(4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (49a) (12.5g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933g, 17.4 mmol). El producto crudo

se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(49c) [1-Metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.31g, 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 obtenido en el Ejemplo (49b) (11.5g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98g, 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).

(49d) 3-{[1-Metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (9.40g, rendimiento: 83%) en la forma de un polvo color café claro de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (49c) (7.50g, 28.0 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (5.10g, 33.5 mmol), tri-n-butilfosfina (8.38 mL, 33.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8.46g, 33.5 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.34 (3H, s), 3.80 (3H, s), 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

Se obtuvo el compuesto del título deseado (5.91g, 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 (9.00g, 22.4 mmol) obtenido en el 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).

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

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 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 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 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,

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), 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

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-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 (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

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 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 Ejemplo (51b) (5.0 g, 14 mmol), ácido glicólico (1.4 g, 18 mmol), una solución de ácido hidrocórico 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 (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3.72 (3H, s), 3.75 (3H, s), 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

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), 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 (CDCl_3 , 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 (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)⁺.

(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 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-d₆, 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 = 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 C₂₃H₁₉FN₂O₅+0.20H₂O: C, 64.85; 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

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], 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.

^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 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(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-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.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 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), 7.62-7.65 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4+0.20\text{H}_2\text{O}$: 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-(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), (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

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 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 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 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-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 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) Acido 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 (5.78g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato

de tert-butilo (10.0g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59g, 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) (13.6g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933g, 17.4 mmol). El 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 (8.93g, 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).

^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).

(54d) 3-{[6-(3-Metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.26g, rendimiento: 71%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando [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).

^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 (7.44g, 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 ($\text{DMSO}-d_6$, 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.

(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 (CDCl_3 , 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

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, 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 (6.21g, 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 (4.0g, 33 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (7.5g, 26 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0g, 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) (11g, 26 mmol), polvo de hierro (7.0g, 130 mmol), cloruro de amonio (0.70g, 13 mmol), etanol (30 mL) y agua (15 mL). El aceite color rojo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(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) (9.0g, 26 mmol), ácido glicólico (2.6g, 34 mmol), una solución de ácido hidrocórico 5 N (20 mL) y 1,4-dioxano (20 mL) para obtener el compuesto deseado (5.8g, rendimiento: 78%) en la forma de un sólido color café pálido, el cual se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(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) (5.3g, 19 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.8g, 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.

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) (5.6g, 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 (5.1g, rendimiento: 94%) en la forma de un sólido color blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 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 C₂₄H₂₂N₂O₄+0.20H₂O: C, 70.99; H, 5.56; N, 6.90. Encontrado C, 70.82; H, 5.32; N, 6.88.

(Ejemplo 57) Acido 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 (2.2g, 16 mmol) conocido [J. Am. Chem. Soc., 1948, Vol. 70, p. 3619], (5-

cloro-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo (4.0g, 14 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.66g, 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) (5.4g, 14 mmol), polvo de hierro (3.7 g, 70 mmol), cloruro de amonio (0.37g, 7.0 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El 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

[2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (57b) (5.0g, 14 mmol) y ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (2.9g, 14 mmol) se disolvieron en diclorometano (100 mL). Se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3.2g, 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 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-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

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) (7.7g, 14 mmol) en una solución de ácido hidroc্লórico-acetato de etilo (50 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido color rojo pálido precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto deseado (7.9g, 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), 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

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando monoclórhidrato 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 (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 (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)⁺.

Análisis calculado para C₂₄H₂₀N₂O₅+0.33H₂O: C, 68.24; H, 4.93; N, 6.63. Encontrado C, 68.34; H, 4.84; N, 6.79.

(Ejemplo 58) Ácido 3-{[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-211)

(58a) [5-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

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 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 (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.

(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 en el Ejemplo (58b) (6.7 g, 17 mmol), ácido [3-(metoxicarbonil)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 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-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 hidrocórico-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.

¹H-RMN (CDCl₃, 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).

(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-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.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 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).

MS (FAB) m/z: 419 (M+H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₈N₂O₆+0.25H₂O: 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. 1-220)

(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 [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).

¹H RMN (CDCl₃, 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

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-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-d₆, 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)⁺.

(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 (CDCl₃, 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-d₆, 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 (CDCl₃, 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 (DMSO-d₆, 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 [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).

¹H RMN (CDCl₃, 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

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 mg, 0.962 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.44 mL, 1.44 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆, 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),

7.63 (1H; d, J = 8.6 Hz), 13.37 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 423 (M+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

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-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 (CDCl₃, 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 (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 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).

¹H RMN (DMSO-d₆, 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 (M+H)⁺.

(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: 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 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

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) (3.2g, 8.8 mmol), polvo de hierro (2.4 g, 12 mmol), cloruro de amonio (0.24g, 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

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) (2.9g, 8.8 mmol), ácido glicólico (1.0g, 13 mmol) y una

solución de ácido hidroclicórico-1,4-dioxano 4N (40 mL). El aceite 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 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) (0.30g, 1.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.25g, 1.7 mmol), tri-n-butilfosfina (0.55 mL, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.56g, 2.2 mmol) y diclorometano (6.0 mL) para obtener el compuesto deseado (0.36g, 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 ($M+H$) $^+$.

(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-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.

^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).

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.

(Ejemplo 65) Acido 3-[(6-ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-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 (2.87g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 380mg, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 mL). El aceite resultante (3.28g) 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) (3.27g, 9.7 mmol), polvo de hierro (2.6g, 49 mmol), cloruro de amonio (0.26g, 4.9 mmol), etanol (50 mL) y agua (25 mL). El aceite resultante (2.98g) 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) (2.98g, 9.7 mmol), ácido glicólico (1.1g, 14.6 mmol), una solución de ácido hidrocórico 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) (0.75g, 3.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.70g, 6.1 mmol), tri-n-butilfosfina (1.5 mL, 6.1 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.54g, 2.2 mmol) y diclorometano (30 mL) para obtener el compuesto deseado (0.70g, 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) (0.69g, 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 (0.21g, rendimiento: 31%) en la forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN (DMSO- 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 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4+0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 68.17; H, 6.10; N, 7.57. Encontrado C, 68.34; H, 6.10; N, 7.54.

(Ejemplo 66) Acido 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

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 (2.87g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 380 mg, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 mL). El aceite resultante (2.93g) 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 (66a) (2.93g, 8.7 mmol), polvo de hierro (2.3g, 43 mmol), cloruro de amonio (0.23g, 4.3 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El

aceite resultante (2.67g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(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 (66b) (2.67g, 8.7 mmol), ácido glicólico (1.0g, 13.0 mmol), una solución de ácido hidroclicórico 5 N (25 ml) y dioxano (25 mL). El aceite resultante (1.39g, 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

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'-(azodicarbonil)dipiperidina (2.83g, 11.2 mmol) y diclorometano (56 mL) para obtener el compuesto deseado (1.28g, 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 (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

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 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 (DMSO- 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), 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 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5+0.2\text{H}_2\text{O}$: C, 64.58; H, 5.53; N, 7.53. Encontrado C, 64.55; H, 5.43; N, 7.43.

(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 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.

(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 (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

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 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.

(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 hidrocórico-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 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 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, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.57-7.70 (3H, m).

MS (EI) m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(67e) Ácido 3-{[6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-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-benzimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido 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.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 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).

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. 1-227)

(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 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)-N²-metilpiridina-2,3-diamina

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).

^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.

^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).

(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)- N^2 -metilpiridina-2,3-diamina obtenida en el Ejemplo (68b) (1.11g, 4.49 mmol), ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético obtenido en el Ejemplo (68c) (0.94g, 4.49 mmol), WSC HCl (0.86g, 4.49 mmol) y HOBT (0.61g, 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 (1.97g, 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) (1.56g, 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 (1.13g, 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- $\{[5-(3\text{-fluoro-4-metilfenoxi})\text{-}3\text{-metil-}3\text{H-imidazo}[4,5\text{-b}]\text{piridin-}2\text{-il}]\text{metoxi}\}$ benzoico

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- $\{[5-(3\text{-fluoro-4-metilfenoxi})\text{-}3\text{-metil-}3\text{H-imidazo}[4,5\text{-b}]\text{piridin-}2\text{-il}]\text{metoxi}\}$ benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (68e) (1.13g, 2.68 mmol).

^1H -RMN (DMSO-d_6 , 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), 7.57 (1H, dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS (FAB+) m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Pf: 205-207°C.

(Ejemplo 69) Acido 3- $\{[3\text{-metil-}5\text{-(}4\text{-metilfenoxi)}\text{-}3\text{H-imidazo}[4,5\text{-b}]\text{piridin-}2\text{-il}]\text{metoxi}\}$ benzoico (Compuesto No. 1-221)

(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 (5.0g, 46 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7.4g, 39 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0g, 51 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 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-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-(metoxycarbonil)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 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 (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) Ácido 3-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoico

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 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), 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.

(Ejemplo 70) Ácido 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)-N ^{2} -metilpiridina-2,3-diamina

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.83g, 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) (10.2g, 37.3 mmol), polvo de hierro (10.4g, 187 mmol) y cloruro de amonio (1.00g, 18.7 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , 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 (4.45g, 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) (2.83g, 11.6 mmol), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (2.44g, 11.6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.23g, 11.6 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.57g, 11.6 mmol).

¹H RMN (CDCl₃, 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-Dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (3.21g, 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-dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70c) (4.45g, 10.2 mmol) y ácido acético (51.0 mL).

¹H RMN (CDCl₃, 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-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.90g, 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-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-
il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70d) (3.16g,
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 ($M+H$) $^+$.

(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
Ejemplo (28a) utilizando 3,5-dimetilfenol (5.0g, 45 mmol), 6-cloro-
N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7.1g, 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.

(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) (10g, 37 mmol) en etanol
(100 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se agregó
paladio/carbono al 10% (2.0g). La atmósfera se reemplazó con
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 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 Ejemplo (57c) utilizando 3-amino-6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-N-metilaminopiridina (12 g, 37 mmol) producido en el Ejemplo (71b), ácido [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (7.7g, 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 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 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 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 (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 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 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).

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

(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 acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (68d) utilizando 6-(4-metilfenoxi)- N^2 -metilpiridina-2,3-diamina obtenido en el Ejemplo (69b) (1.88g, 8.22 mmol), ácido [3-fluoro-5-(metoxycarbonil)fenoxi]acético (1.88g, 8.22 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.58g, 8.22 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.11g, 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, $J = 8.6$ 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 (2.17g, rendimiento: 85%) en la forma de un polvo color blanco de 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 (CDCl₃, 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) (2.17g, 5.15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (7.72 mL, 7.72 mmol).

¹H RMN (DMSO-d₆, 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.

Rango hipoglucémico = $\frac{[(\text{Nivel de glucosa en sangre de grupo de control} - \text{Nivel de glucosa en sangre de grupo con compuesto administrado}) / \text{Nivel de glucosa en sangre de grupo de control}] \times 100}{}$

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

(Tabla 2)

Ejemplo	Rango hipoglucémico (%)
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
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 (Stratagen) 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.

(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 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 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 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 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 (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 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 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 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 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

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 orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó acetato de etilo. El residuo se purificó 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.

(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 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 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 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 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 sustrato luminiscente de luciferasa LT 2.0 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat. No. 309-05884); esto se agregó en 50 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.

(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 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 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 PPAR γ .

Los resultados de la medición se muestran en la Tabla 3.

(Tabla 3)

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 presente invención tienen actividad moduladora de PPARy 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 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 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 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 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 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 100 μ M de una solución del compuesto de prueba en DMSO con el medio que induce la diferenciación. Esto se agregó en 3 μ L/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 μ L/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 μ L/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 μ L 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 μ L 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 μ L 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 μ L 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 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.) 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)	I _{max} (%)
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 extrajo la totalidad del medio de transporte inmediatamente después de la llegada de las células compradas. El medio de crecimiento fue agregado en una 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., 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 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 (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 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 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 µL 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 µL 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 µL 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 µL 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 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.), 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)

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

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.

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 Klierer 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.

(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.

(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.

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 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 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 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 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 concentración de 30 mM

fue preparada para el grupo de control positivo. Se diluyeron 150 veces con el medio, y se agregaron 5 μ L 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 μ M a 0.006 nM. Después de la dilución, las células se cultivaron durante la noche.

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 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 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.

(Tabla 6)

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

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
	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.

Ejemplo de Preparación 2: Tabletas

Compuesto de Ejemplo 16	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Esterato de magnesio	1 mg
	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 resecos o similares.

Texto Libre de Listado de Secuencia

SEQ ID NO: 1: cebador PCR S1

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

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

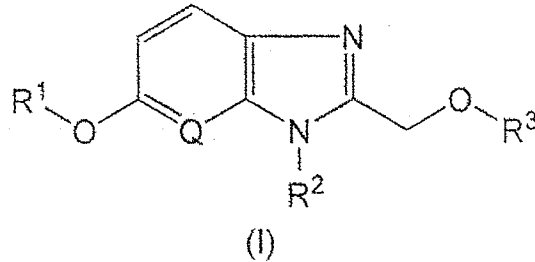
SEQ ID NO: 9: Secuencia de aminoácido de receptor PPARy quimérico GAL4.

SCT\SCT\ID-163843\WPC15869

REIVINDICACIONES

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

[Fórmula 1]



[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 alcóxicarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo C₁-C₆ alcóxi, un grupo alcóxi halogenado C₁-C₆, un grupo C₂-C₇ alquilcarbonilo, un grupo C₂-C₇ alcóxicarbonilo, un grupo amino, un grupo C₂-C₇

alquilcarbonilamino, un grupo C₂-C₇ alcóxicarbonilamino, 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-.

27

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 sustituido 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-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 .

12. 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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800173009 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 117
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-125396- -00003-0000

Fecha: 2010-01-12 16:29:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 208

***** CONSIGNACION *****

DESCRIPCION	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGº	FECHA PAGº	Vr. PAGº
PAJES ADODADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	305267	05/01/2010	57,686,000.00

***** D E B I T O *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
90005 01 03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION	114,000.00
*** ADECUACION CORRECCION A DELICITUD	114,000.00
TOTAL	228,000.00

CON: CINCO CATORCE MIL DOSCIENTOS

RECIBIBLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:15869-041-017-8

70



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA BARBOSA OSCAR
Apoderado(a) y/o Representante de
DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 125396
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/056541
	Fecha inicio fase nacional	05/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	11829
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 NOV. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand