Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CSA054547

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 09-125396

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE HETEROARILO BICICLICO FUSIONADOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO TOKYO, JAPON

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

1/3

72. **BOGOTÁ, D.C.,**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-125396- -00000-0000
Fecha: 2009-11-05 16:41:09 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 37ª FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 500

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

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

Domicilio: Tokyo,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Kousei SHIMADA**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

2. **Yoshiyuki ONISHI**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

3. **Makoto MORI**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

4. **Eri TOKUMARU**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-2-58, Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/056541 Fecha: 02 de abril de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/126732 A1 Fecha: 23 de octubre de 2008

6 Título (54)

DERIVADOS DE HETEROARILO BICICLICO FUSIONADOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 235/012 A61K 31/4184
A61P 15/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	05 de abril de 2007	2007-099413

9

Comprobante de pago No.: 09-75,109 **Fecha:** 05 de octubre de 2009
Comprobante de pago No.: 09-77,183 **Fecha:** 13 de octubre de 2009
Comprobante de pago No.: 09-77,197 **Fecha:** 13 de octubre de 2009
Comprobante de pago No.: 09-80,218 **Fecha:** 26 de octubre de 2009

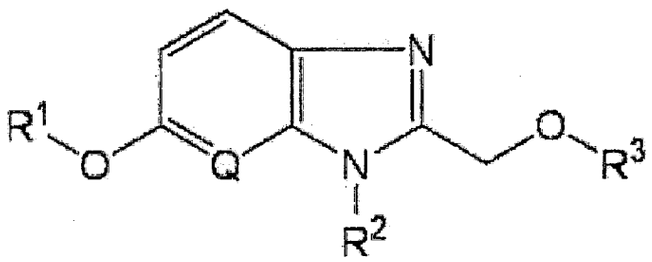
10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 540.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 26 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por $650.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/126732 A1

   Descripción:

   Páginas 234 en el idioma original

   Páginas 200 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 41

   Figuras: Número (s) 3

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias.

4.

5. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de dirección del solicitante **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

6. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

179

5

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

-75869
G13

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso–administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above–named attorneys–at–law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
02 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this May 11, 2007

en/in Tokyo, Japan

por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

By:

Firma Tsutomu Une
Member of the Board and
Senior Executive Officer

Signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

7

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

_____,

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____

de la compañía **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

_____,

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japón

_____,

que la dirección de dicha compañía es 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón

_____,

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Tsutomu Une

is authentic, that the signatory currently acts in the position of Member of the Board and Senior Executive Officer

of the company **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

_____,

a company currently existing and organized under the laws of Japan

_____,

that the address is 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

_____,

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On _____

_____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
02 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

8

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 897

This is to certify that the signature on the foregoing document is genuine and authentic signature of

Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,

a corporation existing and organized under the laws of Japan,

who has produced sufficient proof of his power to execute the said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 14 2007

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

Tadahiko Mitsuda

TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
02 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

平成１９年登簿第　847　号

認　　証

嘱託人第一三共株式会社取締役采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成１９年　５　月　14　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目１番１号

東京法務局所属

公証人
Notary　満田忠彦

TADAHIKO MITSUDA

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成１９年　５　月　14　日

東京法務局長　戸田信久

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
   Certified
5. at Tokyo
6. MAY 14 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- Nº 001649
9. Seal/stamp:
10. Signature

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
02 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10

Libro de registro 2007 No.897

CERTIFICADO

Takashi Siroco, delegado del solicitante,el Gerente de Saiichi Sankyo Co.Ltd Tsutomu Une, manifesto ante el suscrito que dicho señor reconoce la firma que aparece en el documento adjunto.

Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 14, 2007, en el despacho notarial
2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio.
Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Tadahiko Mitsuda (firma y sello oficial)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 8:47
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado en el documento también es legítimo.

Mayo 14, 2007
Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio
Nobuhisa Toda -sello oficial-

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
LA FIRMA CONSIGNADA EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE No. 001649 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo 14, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
02 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

TRADUCCIÓN OFICIAL 186/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 11 DE MAYO DE 2007 EN TOKIO, JAPÓN POR DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

FIRMADO: TSUTOME UNE, MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL

CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE TSUTOMU UNE, COMO MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL DE LA EMPRESA DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, UNA EMPRESA ACTUALMENTE EXISTENTE Y CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE JAPÓN, CON DOMICILIO EN 3-5-1.NIHONBASI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO, 103-8426, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO 897

Por la presente certifico que la firma en el documento precedente es la firma genuina y auténtica de TSUTOMU UNE, miembro de la junta y ejecutivo principal de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y organizada de acuerdo con las leyes de Japón, que ha presentado prueba suficien[illegible] firmar dicho documento a nombre de dicha soci[illegible]

Firmado: Tadahiko Mitsuda, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO, NOTARIO: 1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO CHIYODA-KU TOKIO, JAPÓN.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

02 DIC. 2008

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de asuntos jurídicos de Tokio

4. y lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

CERTIFICADO

5. en Tokio, 6. el 14 de mayo de 2007

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. 07-no.001649

9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

COLO- 15869-845-001-8

WPCL002G ID 9090

Bogotá, 13 de agosto de 2007.

Eduardo Calad...
TRADU...

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 10:47
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

645605

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE ANTECEDE CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
02 DIC. 2008
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年10 月23 日 (23.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/126732 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 235/12 (2006.01)	*A61P 15/00* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	*A61P 17/04* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	*A61P 17/06* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 17/10* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	*A61P 17/16* (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	*A61P 19/10* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	*A61P 25/28* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	*A61P 27/14* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	*C07D 405/12* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	*C07D 471/04* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/056541

(22) 国際出願日: 2008 年4 月2 日 (02.04.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-099413 2007 年4 月5 日 (05.04.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038642 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 島田 神生 (SHIMADA, Kousei). 大西 朗之 (ONISHI, Yoshiyuki). 森 誠 (MORI, Makoto). 徳丸 恵理 (TOKUMARU, Eri).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目１６番１３号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

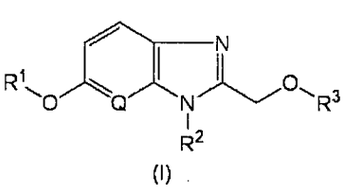
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(54) Title: FUSED BICYCLIC HETEROARYL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 縮合二環式ヘテロアリール誘導体



(I)

(57) **Abstract:** A novel fused bicyclic heteroaryl derivative, which has a good hypoglycemic effect and treats sugar and lipid metabolic disorders or diseases mediated by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and/or prevents the onset of these diseases, or a pharmacologically acceptable salt thereof. A compound having the following general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof: [Chemical formula 1] (I) wherein R^1 represents a C_{1-6} alkyl group, a C_{6-10} aryl group optionally substituted by one to five groups independently selected from the substituent group a, etc.; R^2 represents a C_{1-6} alkyl group; R^3 represents a C_{6-10}aryl group optionally substituted by one to five groups independently selected from the substituent group a, etc.; Q represents a group represented by the formula =CH- or a nitrogen atom; and the substituent group a includes a halogen atom, a C_{1-6}alkyl group, a C_{1-6} hydroxyalkyl group and so on.

(57) 要約: 本発明は、良好な血糖低下作用を有し、糖および脂質代謝疾患、もしくはペルオキシソーム活性化受容体（ＰＰＡＲ）γが介在する疾病の治療及び/又は発症を予防する新規縮合二環式ヘテロアリール誘導体又はその薬理上許容される塩に関する。 一般式（Ｉ）【化１】 [式中、R^1は、C_1－C_6アルキル基、置換基群ａから選択される基で独立に１乃至５個置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール基等；R^2は、C_1－C_6アルキル基；R^3は、置換基群ａから選択される基で独立に１乃至５個置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール基等；Ｑは、式＝ＣＨ－で表わされる基又は窒素原子；置換基群ａは、ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基、C_1－C_6ヒドロキシアルキル基等] を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

WO 2008/126732 A1

[0096] [図1]試験例1で引用され、PPARγ発現プラスミドの模式図。

[図2]試験例1で引用され、PPREレポータープラスミドの模式図。

[図3]試験例1で引用され、用量依存曲線概念図。

[0097] 図3において、ポジティブコントロール群のルシフェラーゼ活性値を100%、コントロール群のルシフェラーゼ活性値を0%とする。被験化合物単独で示すルシフェラーゼ活性の最大値をEmax(%)、化合物A存在時の被験化合物のルシフェラーゼ活性抑制の最大値をImax(%)とする。また、Emax/2の値を示す部分的アゴニストの薬剤濃度をEC_{50}、(100－Imax)/2の値を示す部分的アンタゴニストの薬剤濃度をIC_{50}とする。――は化合物A存在時を、……は化合物A非存在時を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0098] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載するA法乃至C法に従って製造することができる。

[0099] 下記A法乃至C法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン、シクロヘキサンのような炭化水素類;ホルムアミド、N,N－ジメチルホルムアミド、N,N－ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N－メチル－2－ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類;メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類;ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類;スルホランのようなスルホン類;アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類;蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類;アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類;ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類;ジクロロメタン、1,2－ジクロロエタン、ク

DESCRIPTION

FUSED BICYCLIC HETEROARYL DERIVATIVE

Technical Field

The present invention relates to a medicine, in particular, a novel fused bicyclic heteroaryl derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof, which has a hypoglycemic effect or treats and/or prevents the onset of a disorder of carbohydrate or lipid metabolism or a disease mediated by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ.

The present invention also relates to a therapeutic agent and/or prophylactic agent for diabetes (especially type II diabetes), hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, impaired fasting glucose, cachexia, psoriasis, diabetic complications, arteriosclerosis, atherosclerosis, hypertension, pancreatitis, polycystic ovary syndrome, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), gestational diabetes mellitus, inflammatory disease, cancer, osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, hyperuricemia, metabolic syndrome, or the like, which has an effect of improving carbohydrate or lipid metabolism, an effect of improving insulin resistance, an antiinflammatory effect or an effect of inhibiting the growth of cancer cells, the therapeutic agent and/or

prophylactic agent comprising a novel fused bicyclic heteroaryl derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

Background Art

In recent years, the number of patients with metabolic syndrome such as type II diabetes, hyperinsulinemia, dyslipidemia, adiposity, hypertension or atherosclerotic disease has been increasing around the world due to reasons such as changes in lifestyles. Patients with metabolic syndrome have a several-fold increased risk of coronary artery disease, cerebral infarction and cerebral hemorrhage and are further affected with chronic complications such as nephropathy, neuropathy and retinopathy. The increase in the number of patients with complications has been a major cause of rising medical costs (Non-Patent Document 1).

Recent researches have shown that ligands acting on PPARγ are useful for the prevention or improvement of a pathology called metabolic syndrome such as type II diabetes, hyperinsulinemia, dyslipidemia, adiposity, hypertension, atherosclerotic disease or insulin resistance (Non-Patent Document 2). Ligands acting on PPARγ inhibit the production of inflammatory cytokines (Non-Patent Documents 3 and 4) and induce apoptosis to inhibit the growth of cancer cells (Non-Patent Document 5). Therefore, the ligands are also useful for the prevention or improvement of inflammatory disease or

cancer. Specific examples of the ligands activating PPARγ include pioglitazone (Non-Patent Document 6) and rosiglitazone (Non-Patent Document 7) classified into thiazolidione drugs already medically used in the treatment of type II diabetes. These thiazolidione drugs have side effects such as fluid retention, body weight increase and increased risks for heart disease. Therefore, safer pharmaceuticals have been desired to be developed (Patent Document 1). Many researchers have now been researching and developing pharmaceuticals with an aim to prevent or improve insulin resistance, diseases caused by inflammation or the like, or metabolic syndrome through researches of ligands activating or inhibiting PPARα, PPARγ or PPARδ (Non-Patent Document 8).

Non-Patent Document 1: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 39, 41-56 (2004).

Non-Patent Document 2: Annual Reviews of Medicine, 53, 409-435 (2002).

Non-Patent Document 3: Nature, 391, 79-82 (1998).

Non-Patent Document 4: Nature, 391, 82-86 (1998).

Non-Patent Document 5: Biochemical and Biophysical Research Communications, 270, 400-405 (2000).

Non-Patent Document 6: Chem. Pharm. Bull., 39, 1440-1445 (1991).

Non-Patent Document 7: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 4, 1181-1184 (1994).

Patent Document 1: WO 2004/014308

Non-Patent Document 8: Annual Report in Medicinal Chemistry, 38, 71-80 (2003).

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

The present inventors have conducted extensive studies to develop therapeutic agents and/or prophylactic agents for disorders of carbohydrate or lipid metabolism or diseases mediated by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ. Thus, the inventors have found that fused bicyclic heteroaryl derivatives having a specific chemical structure have an excellent hypoglycemic effect or have an effect of improving carbohydrate or lipid metabolism, an effect of improving insulin resistance or an effect of improving so-called metabolic syndrome such as arteriosclerosis, hypertension, cardiovascular disorder or complications derived from them or a pathology caused by various inflammations. The inventors have further found that the compounds are ligands acting on PPARγ and therefore have an effect of inhibiting the growth of cancer cells. These findings have led to the completion of the present invention.

Specifically, the present invention provides novel fused bicyclic heteroaryl derivatives or pharmacologically acceptable salts thereof, which are useful as therapeutic agents or prophylactic agents for metabolic syndrome, specifically, diseases such as diabetes (especially type II diabetes), hyperglycemia,

hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance (IGT), insulin resistance, impaired fasting glucose (IFG), hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), diabetic complications (such as retinopathy, nephropathy or neuropathy), arteriosclerosis, gestational diabetes mellitus (GDM) or polycystic ovary syndrome (PCOS), inflammatory disease (such as osteoarthritis, pain or inflammatory enteritis), acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease (such as systemic lupus erythematosus, chronic rheumatism, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, Hashimoto's disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, idiopathic Addison's disease, male sterility, Goodpasture's syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis, myasthenia gravis, polymyositis, multiple sclerosis, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, Behcet's disease or CREST syndrome), pancreatitis, cachexia, cancer (such as gastric cancer, lung cancer, breast cancer, colon cancer, prostate cancer, pancreatic cancer or liver cancer), leukemia, sarcoma (such as liposarcoma), osteoporosis,

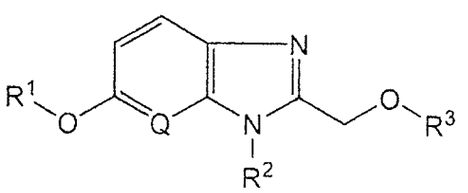
involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, hyperuricemia, dry eyes, or the like.

Means for Solving the Problems

The present invention relates to:

(1) A compound having general formula (I):

[Formula 1]



(I)

[wherein

R^1 represents a C_1-C_6 alkyl group, a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a, a heterocyclic group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group a, or a C_3-C_6 cycloalkyl group,

R^2 represents a C_1-C_6 alkyl group,

R^3 represents a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a or a heterocyclic group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group a,

Q represents a group represented by the formula =CH- or a nitrogen atom, and

Substituent Group a represents a group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 hydroxyalkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a carboxyl group, a carbamoyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyl group, a hydroxy group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a C_2-C_7 alkylcarbonyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyloxy group, an amino group, a C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a C_2-C_7 alkoxycarbonylamino group, a C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a 4-morpholinyl group and a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group]

or a pharmacologically acceptable salt thereof.

Preferred embodiments of the present invention include:

(2) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein R^1 is a 1-ethylpropyl group, a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group and an amino group, or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group;

(3) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein R^1 is a 1-ethylpropyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3,4-dimethylphenyl group, a 3-

trifluoromethoxyphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-methoxy-4-methylphenyl group, a 4-amino-3,5-dimethylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group;

(4) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein R^1 is a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group;

(5) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (4), wherein R^2 is a methyl group and Q is a group represented by the formula =CH-;

(6) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (5), wherein R^3 is a phenyl group substituted with 1 to 3 fluorine atom(s) and/or carboxyl group(s);

(7) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of (1) to (5), wherein R^3 is a 3-carboxylphenyl group or a 3-carboxyl-5-fluorophenyl group;

(8) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein R^1 is a 1-ethylpropyl group, a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy

group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group and an amino group, or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group, R^2 is a methyl group, R^3 is a phenyl group substituted with 1 to 3 fluorine atom(s) and/or carboxyl group(s), and Q is a group represented by the formula =CH- or a nitrogen atom;

(9) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein R^1 is a 1-ethylpropyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3,4-dimethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-methoxy-4-methylphenyl group, a 4-amino-3,5-dimethylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group, R^2 is a methyl group, R^3 is a 3-carboxylphenyl group or a 3-carboxyl-5-fluorophenyl group, and Q is a group represented by the formula =CH- or a nitrogen atom;

(10) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein R^1 is a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group, R^2 is a methyl group, R^3 is a 3-carboxylphenyl group or a 3-carboxyl-5-fluorophenyl group, and Q is a group represented by the formula =CH-;

(11) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid,

3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(1-ethylpropoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-({1-methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoic acid,

3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3,4-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3-methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-fluoro-5-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid or

3-{[5-(3,4-dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid;

(12) The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid,

3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid or

3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid;

(13) The compound according to (1), wherein the compound having the general formula (I) is

3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid,

3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid or

3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid;

(14) A pharmaceutical composition comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(15) The pharmaceutical composition according to (14) for lowering blood glucose, comprising the compound

according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(16) The pharmaceutical composition according to (14) for the treatment and/or prevention of diabetes, comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(17) The pharmaceutical composition according to (14) for the treatment and/or prevention of type II diabetes, comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(18) The pharmaceutical composition according to (14) for activating PPARγ, comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(19) The pharmaceutical composition according to (14) for improving carbohydrate or lipid metabolism, for improving insulin resistance, for inhibiting inflammation or for inhibiting the growth of cancer cells, comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(20) The pharmaceutical composition according to (14) for the treatment and/or prevention of a disease caused by metabolic syndrome, comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(21) The pharmaceutical composition according to (14) for the treatment and/or prevention of hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, impaired fasting glucose, hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, diabetic complications, arteriosclerosis, atherosclerosis, gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome, comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(22) The pharmaceutical composition according to (14) for the treatment and/or prevention of inflammatory disease, cancer, osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease or hyperuricemia, comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(23) The pharmaceutical composition according to (14) for the treatment and/or prevention of acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease, pancreatitis, cachexia, leukemia, sarcoma or dry eyes, comprising the compound

according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(24) A PPARγ activator/modulator comprising the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient;

(25) Use of the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof for producing a pharmaceutical composition;

(26) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for lowering blood glucose;

(27) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for treatment and/or prevention of diabetes;

(28) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for treatment and/or prevention of type II diabetes;

(29) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for activating PPARγ;

(30) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for improving carbohydrate or lipid metabolism, for improving insulin resistance, for inhibiting inflammation or for inhibiting the growth of cancer cells;

(31) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for the

treatment and/or prevention of a disease caused by metabolic syndrome;

(32) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, impaired fasting glucose, hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, diabetic complications, arteriosclerosis, atherosclerosis, gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome;

(33) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of inflammatory disease, cancer, osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease or hyperuricemia;

(34) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease, pancreatitis, cachexia, leukemia, sarcoma or dry eyes;

(35) The use according to (25), wherein the pharmaceutical composition is a PPARγ activator/modulator;

(36) A method for lowering blood glucose, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal;

(37) A method for activating PPARγ, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal;

(38) A method for improving carbohydrate or lipid metabolism, for improving insulin resistance, for inhibiting inflammation or for inhibiting the growth of cancer cells, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal;

(39) A method for the treatment and/or prevention of a disease, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of (1) to (13) or pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal;

(40) The method according to (39), wherein the disease is diabetes;

(41) The method according to (39), wherein the disease is type II diabetes;

(42) The method according to (39), wherein the disease is a disease caused by metabolic syndrome;

(43) The method according to (39), wherein the disease is hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, impaired fasting glucose, hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, diabetic complications, arteriosclerosis, atherosclerosis, gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome;

(44) The method according to (39), wherein the disease is inflammatory disease, cancer, osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease or hyperuricemia;

(45) The method according to (39), wherein the disease is acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease, pancreatitis, cachexia, leukemia, sarcoma or dry eyes; and

(46) The method according to any one of (36) to (45), wherein the warm-blooded animal is a human.

The "C_1-C_6 alkyl group" in the present invention is a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atom(s). Examples of such a group include a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, an s-butyl group, a t-butyl group, a pentyl group, an isopentyl group, a 2-methylbutyl group, a neopentyl group, a 1-ethylpropyl group, a hexyl group, an isohexyl group, a 4-methylpentyl group, a 3-methylpentyl group, a 2-methylpentyl group, a 1-methylpentyl group and a 3,3-dimethylbutyl group. The group is preferably a 1-ethylpropyl group for R^1 and is preferably a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s) (C_1-C_4 alkyl group), more preferably a methyl group or an ethyl group (C_1-C_2 alkyl group), and more preferably a methyl group for other substituents.

The "C_3-C_6 cycloalkyl group" in the present invention is a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group or a cyclohexyl group, and is preferably a cyclopentyl group.

The "halogen atom" in the present invention is a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom. The halogen atom is preferably a fluorine atom or a chlorine atom.

The "C_1-C_6 hydroxyalkyl group" in the present invention is a group in which a hydroxy group is bonded to the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group". The group is, for example, a hydroxymethyl group, a hydroxyethyl group or a hydroxypropyl group, and is preferably a group in

which a hydroxy group is bonded to a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atom(s) (C_1-C_4 alkyl group substituted with a hydroxy group), more preferably a hydroxymethyl group or a 2-hydroxyethyl group, and still more preferably a hydroxymethyl group.

The "C_1-C_6 halogenated alkyl group" in the present invention is a group in which the same or different 1 to 5 above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group". Examples of such a group include a trifluoromethyl group, a trichloromethyl group, a difluoromethyl group, a dichloromethyl group, a dibromomethyl group, a fluoromethyl group, a 2,2,2-trifluoroethyl group, a 2,2,2-trichloroethyl group, a 2-bromoethyl group, a 2-chloroethyl group and a 2-fluoroethyl group. The group is preferably a group in which the same or different 1 to 5 above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" (C_1-C_4 halogenated alkyl group), more preferably a group in which the same or different 1 to 5 above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_2 alkyl group" (C_1-C_2 halogenated alkyl group), and still more preferably a trifluoromethyl group.

The "C_2-C_7 alkylcarbonyl group" in the present invention is a group in which the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to a carbonyl group. Examples of such a group include an acetyl group, a propionyl group, a butyryl group, an isobutyryl group, a pentanoyl group, a pivaloyl group, a valeryl group and an isovaleryl group.

The group is preferably a group in which the above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" is bonded to a carbonyl group (C_2-C_5 alkylcarbonyl group), more preferably an acetyl group or a propionyl group (C_2-C_3 alkylcarbonyl group), and still more preferably an acetyl group.

The "C_1-C_6 alkoxy group" in the present invention is a group in which the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" is bonded to an oxygen atom, and is a linear or branched alkoxy group having 1 to 6 carbon atom(s). Examples of such a group include a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, a butoxy group, an isobutoxy group, an s-butoxy group, a t-butoxy group, a pentoxy group and a 2-methylbutoxy group. The group is preferably a linear or branched alkoxy group having 1 to 4 carbon atom(s) (C_1-C_4 alkoxy group), and more preferably a methoxy group or an isopropoxy group.

The "C_2-C_7 alkoxycarbonyl group" in the present invention is a group in which the above-mentioned "C_1-C_6 alkoxy group" is bonded to a carbonyl group. Examples of such a group include a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, a propoxycarbonyl group, an isopropoxycarbonyl group, a butoxycarbonyl group, an isobutoxycarbonyl group, an s-butoxycarbonyl group, a t-butoxycarbonyl group and a pentoxycarbonyl group. The group is preferably a group in which the above-mentioned "C_1-C_4 alkoxy group" is bonded to a carbonyl group (C_2-C_5 alkoxycarbonyl group), more preferably a methoxycarbonyl

group or an ethoxycarbonyl group (C_2-C_3 alkoxycarbonyl group), and still more preferably a methoxycarbonyl group.

The "C_1-C_6 halogenated alkoxy group" in the present invention is a group in which the same or different 1 to 5 above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_6 alkoxy group". Examples of such a group include a trifluoromethoxy group, a trichloromethoxy group, a difluoromethoxy group, a fluoromethoxy group, a 2,2,2-trifluoroethoxy group, a 2,2,2-trichloroethoxy group, a 2-bromoethoxy group, a 2-chloroethoxy group and a 2-fluoroethoxy group. The group is preferably a group in which the same or different 1 to 5 above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_4 alkoxy group" (C_1-C_4 halogenated alkoxy group), more preferably a group in which the same or different 1 to 5 above-mentioned "halogen atom" are bonded to the above-mentioned "C_1-C_2 alkoxy group" (C_1-C_2 halogenated alkoxy group), and still more preferably a trifluoromethoxy group.

The "C_2-C_7 alkylcarbonyloxy group" in the present invention is a group in which the above-mentioned "C_2-C_7 alkylcarbonyl group" is bonded to an oxygen atom. Examples of such a group include an acetoxy group, a propionyloxy group, a butyryloxy group and an isobutyryloxy group. The group is preferably a group in which the above-mentioned "C_2-C_5 alkylcarbonyl group" is bonded to an oxygen atom (C_2-C_5 alkylcarbonyloxy group), more preferably an acetoxy group or a propionyloxy group

(C_2-C_3 alkylcarbonyloxy group), and still more preferably an acetoxy group.

The "C_2-C_7 alkoxycarbonyloxy group" in the present invention is a group in which the above-mentioned "C_2-C_7 alkoxycarbonyl group" is bonded to an oxygen atom. Examples of such a group include a methoxycarbonyloxy group, an ethoxycarbonyloxy group, a propoxycarbonyloxy group, an isopropoxycarbonyloxy group, a butoxycarbonyloxy group and an isobutoxycarbonyloxy group. The group is preferably a group in which the above-mentioned "C_2-C_5 alkoxycarbonyl group" is bonded to an oxygen atom (C_2-C_5 alkoxycarbonyloxy group), more preferably a methoxycarbonyloxy group or an ethoxycarbonyloxy group (C_2-C_3 alkoxycarbonyl group), and still more preferably a methoxycarbonyl group.

The "C_2-C_7 alkylcarbonylamino group" in the present invention is a group in which one carbonyl group with the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group. Examples of such a group include an acetamido group, an ethylcarbonylamino group, a propylcarbonylamino group, an isopropylcarbonylamino group and a butylcarbonylamino group. The group is preferably a group in which one carbonyl group with the above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group (C_2-C_5 alkylcarbonylamino group), and more preferably an acetamido group or an ethylcarbonylamino group (C_2-C_3 alkylcarbonylamino group).

The "C_2-C_7 alkoxycarbonylamino group" in the present invention is a group in which one carbonyl group with the above-mentioned "C_1-C_6 alkoxy group" bonded thereto is bonded to an amino group. Examples of such a group include a methoxycarbonylamino group, an ethoxycarbonylamino group, a propoxycarbonylamino group, an isopropoxycarbonylamino group, a butoxycarbonylamino group, an isobutoxycarbonylamino group and an s-butoxycarbonylamino group. The group is preferably a group in which a carbonyl group with the above-mentioned "C_1-C_4 alkoxycarbonyl group" bonded thereto is bonded to an amino group (C_2-C_5 alkoxycarbonylamino group), more preferably a methoxycarbonyloxyamino group or an ethoxycarbonyloxyamino group (C_2-C_3 alkoxycarbonylamino group), and still more preferably a methoxycarbonylamino group.

The "C_1-C_6 alkylsulfonylamino group" in the present invention is a group in which one sulfonyl group with the above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group. Examples of such a group include a methylsulfonylamino group, an ethylsulfonylamino group, a propylsulfonylamino group, an isopropylsulfonylamino group and a butylsulfonylamino group. The group is preferably a group in which one sulfonyl group with the above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" bonded thereto is bonded to an amino group (mono-C_1-C_4 alkylsulfonylamino group), more preferably a methylsulfonylamino group or an ethylsulfonylamino group

(mono-C_1-C_2 alkylsulfonylamino group), and still more preferably a methylsulfonylamino group.

The "di-(C_1-C_6 alkyl)amino group" in the present invention is a group in which the same or different two above-mentioned "C_1-C_6 alkyl group" are bonded to an amino group. Examples of such a group include a dimethylamino group, a diethylamino group, a dipropylamino group, a diisopropylamino group, a dibutylamino group, a diisobutylamino group, a dipentylamino group, a diisopentylamino group, a dineopentylamino group, a dihexylamino group, an N-ethyl-N-methylamino group, an N-methyl-N-propylamino group, an N-isopropyl-N-methylamino group, an N-butyl-N-methylamino group, an N-isobutyl-N-methylamino group, an N-methyl-N-pentylamino group, an N-isopentyl-N-methylamino group, an N-ethyl-N-propylamino group, an N-ethyl-N-isopropylamino group, an N-butyl-N-ethylamino group and an N-ethyl-N-isopentylamino group. The group is preferably a group in which the same or different two above-mentioned "C_1-C_4 alkyl group" are bonded to an amino group (di-(C_1-C_4 alkyl)amino group), more preferably a dimethylamino group, a diethylamino group or an N-ethyl-N-methylamino group (di-(C_1-C_2 alkyl)amino group), and still more preferably a dimethylamino group.

The "C_6-C_{10} aryl group" in the present invention is an aromatic hydrocarbon group having 6 to 10 carbon atoms. The group is preferably a phenyl group or a naphthyl group, and more preferably a phenyl group.

The "heterocyclic group" in the present invention is a four- to seven-membered heterocyclic group which contains 1 to 3 sulfur atom(s), oxygen atom(s) or/and nitrogen atom(s) and may further contain 1 or 2 nitrogen atom(s) and in which two oxygen atoms may be bonded to the sulfur atom. Examples of such a group include "aromatic heterocyclic group" such as a furyl group, a thienyl group, a pyrrolyl group, an azepinyl group, a pyrazolyl group, an imidazolyl group, an oxazolyl group, an isoxazolyl group, a thiazolyl group, an isothiazolyl group, a 1,2,3-oxadiazolyl group, a triazolyl group, a tetrazolyl group, a thiadiazolyl group, a pyranyl group, a pyridyl group, a pyridazinyl group, a pyrimidinyl group and a pyrazinyl group; and "partially or completely reduced saturated heterocyclic group" such as a tetrahydropyranyl group, a tetrahydrothienyl group, a morpholinyl group, a thiomorpholinyl group, a pyrrolidinyl group, a pyrrolinyl group, an imidazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, a piperidinyl group, a piperazinyl group, an oxazolidinyl group, an isoxazolidinyl group, a thiazolidinyl group, a pyrazolidinyl group, a dioxolanyl group and a dioxanyl group. The above heterocyclic group may be fused with another cyclic group such as a benzene ring ("fused bicyclic heteroaryl group"). Examples of such a group include a benzothienyl group, a benzothiazolyl group, a benzoxazolyl group, an isobenzofuranyl group, a 1,3-dihydroisobenzofuranyl group, a quinolyl group, a 1,3-

benzodioxolanyl group, a 1,4-benzodioxanyl group, an indolyl group, an isoindolyl group and an indolinyl group. The group is preferably a six-membered heterocyclic group or a fused bicyclic heteroaryl group containing 1 to 3 sulfur atom(s), oxygen atom(s) or/and nitrogen atom(s), more preferably a pyridyl group, a morpholinyl group, a tetrahydro-2H-pyran group, a tetrahydrofuranyl group, a 2,3-dihydro-1-benzofuran group or a 1,3-benzodioxole group, still more preferably a 3-pyridyl group, a 4-morpholinyl group, a tetrahydro-2H-pyran-4-yl group, a tetrahydrofuran-3-yl group, a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group or a 1,3-benzodioxol-5-yl group, and particularly preferably a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group.

The "C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a" in the present invention is the aforementioned "C_6-C_{10} aryl group" which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a. Such a group for R^1 is preferably a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group and an amino group, more preferably a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3,4-dimethylphenyl group, a 3-

trifluoromethoxyphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-methoxy-4-methylphenyl group or a 4-amino-3,5-dimethylphenyl group, and still more preferably a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group or a 4-methylphenyl group. Such a group for R^3 is preferably a phenyl group substituted with 1 to 3 fluorine atom(s) and/or carboxyl group(s), and more preferably a 3-carboxylphenyl group or a 3-carboxyl-5-fluorophenyl group.

The "heterocyclic group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group a" in the present invention is the aforementioned "heterocyclic group" which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group a. Such a group is preferably a pyridyl group substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom and a C_1-C_6 alkoxy group, a pyridyl group, a tetrahydro-2H-pyran-4-yl group, a tetrahydrofuran-3-yl group, a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group or a 1,3-benzodioxol-5-yl group, and more preferably a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group.

In the present invention, R^1 is preferably a 1-ethylpropyl group, a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group and an amino

group, or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group. R^1 is more preferably a 1-ethylpropyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3,4-dimethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-methoxy-4-methylphenyl group, a 4-amino-3,5-dimethylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group. R^1 is still more preferably a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group.

In the present invention, R^2 is preferably a methyl group.

In the present invention, R^3 is preferably a phenyl group substituted with 1 to 3 fluorine atom(s) and/or carboxyl group(s). R^3 is more preferably a 3-carboxylphenyl group or a 3-carboxyl-5-fluorophenyl group.

In the present invention, Q is preferably a group represented by the formula =CH-.

The fused bicyclic heteroaryl derivative or pharmacologically acceptable salt thereof having the general formula (I) according to the present invention includes all isomers (such as a keto-enol isomer, a diastereomer, an optical isomer, a rotamer, etc.).

4S

The fused bicyclic heteroaryl derivative or pharmacologically acceptable salt thereof having the general formula (I) according to the present invention has various isomers because asymmetric carbon atom(s) exist in the molecule. These isomers and mixtures of these isomers of the present invention are all represented by a single formula, specifically, the general formula (I). Accordingly, the present invention includes all of these isomers and mixtures of these isomers in arbitrary ratios.

The fused bicyclic heteroaryl derivative or pharmacologically acceptable salt thereof having the general formula (I) according to the present invention has a double bond in its molecule and therefore has various geometric isomers. These isomers and mixtures of these isomers of the present invention are all represented by a single formula, specifically, the general formula (I). Accordingly, the present invention includes all of these isomers and mixtures of these isomers in arbitrary ratios.

The aforementioned stereoisomers can be obtained by synthesizing the compound of the present invention using a stereospecific raw material compound or using an asymmetric synthesis or asymmetric induction technique or by isolating the synthesized compound of the present invention by a common optical resolution or separation method if desired.

The "pharmacologically acceptable salt thereof" represents a salt that can be obtained by reacting the fused bicyclic heteroaryl derivative having the general formula (I) according to the present invention having a basic group such as an amino group with an acid or reacting the derivative having an acidic group such as a carboxyl group with a base.

Preferable examples of the salt based on a basic group include hydrohalides such as hydrofluorides, hydrochlorides, hydrobromides and hydroiodides; inorganic acid salts such as nitrates, perchlorates, sulfates and phosphates; alkyl sulfonates such as methanesulfonates and ethanesulfonates; haloalkyl sulfonates such as trifluoromethanesulfonates; aryl sulfonates such as benzenesulfonates and p-toluenesulfonates; and organic acid salts such as acetates, malates, fumarates, succinates, citrates, ascorbates, tartrates, oxalates and maleates.

On the other hand, preferable examples of the salt based on an acidic group include alkali metal salts such as sodium salts, potassium salts and lithium salts; alkali earth metal salts such as calcium salts and magnesium salts; and metal salts such as aluminum salts and iron salts.

The fused bicyclic heteroaryl derivative or pharmacologically acceptable salt thereof having the general formula (I) according to the present invention may absorb moisture or adsorb water to form a hydrate

when left to stand in the air or in a purification or preparation step, and such a hydrate is also included in the salt of the present invention.

The fused bicyclic heteroaryl derivative or pharmacologically acceptable salt thereof having the general formula (I) according to the present invention may absorb some other specific solvent(s) to form a solvate, and such a solvate is also included in the salt of the present invention.

Specific examples of the compound having the general formula (I) according to the present invention include compounds shown in the following Table 1; however, the present invention is not limited to these groups.

The abbreviations in the following Table 1 are as follows. Specifically,

Me represents a methyl group,

Et represents an ethyl group,

1-Et-Pr represents an 1-ethylpropyl group,

Cycpent represents a cyclopentyl group,

Ph represents a phenyl group,

3-CO_2H-Ph represents a 3-carboxyphenyl group,

4-Mor represents a 4-morpholinyl group,

5-CO_2H-3-Py represents a 5-carboxy-3-pyridyl group,

Het (A) represents a tetrahydro-2H-pyran-4-yl group,

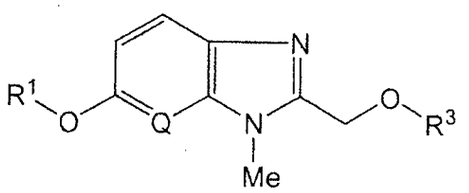
Het (B) represents a tetrahydrofuran-3-yl group,

Het (C) represents a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group, and

Het (D) represents a 1,3-benzodioxol-5-yl group.

(Table 1)

[Formula 2]



(Ia)

Compound No.	R^1	Q	R^3
1-1	Et	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-2	Et	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-3	Et	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-4	Et	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-5	Et	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-6	Et	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-7	Et	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-8	Et	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-9	Et	N	2-CO_2H-Ph
1-10	Et	N	2-CO_2Et-Ph
1-11	Et	N	3-CO_2H-Ph
1-12	Et	N	3-CO_2Me-Ph
1-13	Et	N	4-CO_2H-Ph
1-14	Et	N	4-CO_2Et-Ph
1-15	Et	N	5-CO_2H-3-Py
1-16	Et	N	5-CO_2Me-3-Py
1-17	Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-18	Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-19	Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-20	Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-21	Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-22	Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-23	Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-24	Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-25	Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-26	Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-27	Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-28	Ph	N	3-CO_2Me-Ph

1-29	Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-30	Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-31	Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-32	Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-33	3-F-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-34	3-F-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-35	3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-36	3-F-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-37	3-F-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-38	3-F-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-39	3-F-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-40	3-F-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-41	3-F-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-42	3-F-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-43	3-F-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-44	3-F-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-45	3-F-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-46	3-F-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-47	3-F-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-48	3-F-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-49	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-50	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-51	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-52	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-53	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-54	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-55	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-56	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-57	3-Cl-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-58	3-Cl-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-59	3-Cl-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-60	3-Cl-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-61	3-Cl-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-62	3-Cl-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-63	3-Cl-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-64	3-Cl-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-65	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-66	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph

1-67	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-68	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-69	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-70	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-71	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-72	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-73	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-74	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-75	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-76	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-77	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-78	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-79	3-(4-Mor)-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-80	3-(4-Mor)-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-81	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-82	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-83	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-84	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-85	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-86	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-87	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-88	2,4-Cl_2-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-89	2,4-Cl_2-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-90	2,4-Cl_2-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-91	2,4-Cl_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-92	2,4-Cl_2-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-93	2,4-Cl_2-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-94	2,4-Cl_2-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-95	2,4-Cl_2-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-96	2,4-Cl_2-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-97	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-98	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-99	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-100	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-101	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-102	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-103	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-104	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py

1-105	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-106	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-107	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-108	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-109	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-110	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-111	4-Cl-3-F-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-112	4-Cl-3-F-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-113	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-114	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-115	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-116	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-117	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-118	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-119	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-120	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-121	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-122	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-123	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-124	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-125	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-126	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-127	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-128	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-129	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-130	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-131	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-132	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-133	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-134	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-135	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-136	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-137	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-138	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-139	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-140	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-141	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-142	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	4-CO_2Et-Ph

1-143	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-144	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-145	3-Py	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-146	3-Py	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-147	3-Py	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-148	3-Py	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-149	3-Py	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-150	3-Py	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-151	3-Py	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-152	3-Py	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-153	3-Py	N	2-CO_2H-Ph
1-154	3-Py	N	2-CO_2Et-Ph
1-155	3-Py	N	3-CO_2H-Ph
1-156	3-Py	N	3-CO_2Me-Ph
1-157	3-Py	N	4-CO_2H-Ph
1-158	3-Py	N	4-CO_2Et-Ph
1-159	3-Py	N	5-CO_2H-3-Py
1-160	3-Py	N	5-CO_2Me-3-Py
1-161	1-Et-Pr	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-162	Cycpent	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-163	Cychex	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-164	2-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-165	4-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-166	2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-167	3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-168	4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-169	2-Et-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-170	3-Et-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-171	4-Et-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-172	2-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-173	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-174	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-175	3-CF_3-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-176	3-OCF_3-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-177	3-NMe_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-178	2,4-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-179	2,5-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-180	3,4-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph

1-181	3,5-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-182	2-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-183	4-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-184	2-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-185	5-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-186	3-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-187	4-F-3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-188	3-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-189	2-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-190	4-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-191	2-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-192	5-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-193	3-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-194	4-F-3-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-195	3-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-196	2,4-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-197	2,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-198	3,4-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-199	3,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-200	2-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-201	4-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-202	2-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-203	5-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-204	3-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-205	4-OMe-3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-206	3-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-207	3-Cl-5-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-208	Het(A)	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-209	Het(B)	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-210	Het(C)	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-211	Het(D)	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-212	3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-213	4-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-214	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-215	4-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-216	3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-217	4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-218	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph

1-219	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-220	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
1-221	4-Me-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-222	4-Me-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph
1-223	3,4-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-224	3,4-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph
1-225	3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-226	3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph
1-227	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-228	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph

In Table 1, preferred compounds are compound Nos. 1-19, 1-27, 1-35, 1-43, 1-50, 1-59, 1-99, 1-107, 1-115, 1-123, 1-131, 1-139, 1-161, 1-164, 1-168, 1-170, 1-173, 1-175, 1-176, 1-179, 1-188, 1-198, 1-204, 1-210, 1-217, 1-220, 1-221, 1-222, 1-223, 1-224 and 1-227.

More preferred compounds are

3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-35),

3-[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid (Compound No. 1-51),

3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-99),

3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-115),

3-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-131),

3-{[6-(1-ethylpropoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-161),

3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-164),

3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-168),

3-{[6-(3-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-170),

3-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-173),

3-({1-methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoic acid (Compound No. 1-176),

3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-179),

3-{[6-(3,4-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-198),

3-{[6-(3-methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-204),

3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-210),

3-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-221),

3-fluoro-5-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-222) and

3-{[5-(3,4-dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-223).

Still more preferred compounds are

3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-35),

3-[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid (Compound No. 1-51),

3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-99),

3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-115),

3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-164),

3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-168),

3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-179) and

3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-210).

Advantages of the Invention

The fused bicyclic heteroaryl derivatives or pharmacologically acceptable salts thereof having the general formula (I) according to the present invention have been found to have an excellent hypoglycemic effect, an effect of improving carbohydrate or lipid metabolism, an effect of improving insulin resistance or an effect of improving so-called metabolic syndrome such as arteriosclerosis, hypertension, cardiovascular disorder or complications derived from them or a pathology caused by various inflammations. It has also been found that the compounds are ligands acting on PPARγ and therefore have an effect of inhibiting the growth of cancer cells. The compounds are useful in a therapeutic agent or prophylactic agent for metabolic syndrome, specifically, a disease such as diabetes, hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance (IGT), insulin resistance, impaired fasting glucose (IFG), hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), diabetic complications (such as retinopathy, nephropathy or neuropathy), arteriosclerosis, gestational diabetes mellitus (GDM) or polycystic ovary syndrome (PCOS), inflammatory disease (such as osteoarthritis, pain or inflammatory enteritis), acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy,

ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease (such as systemic lupus erythematosus, chronic rheumatism, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, Hashimoto's disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, idiopathic Addison's disease, male sterility, Goodpasture's syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis, myasthenia gravis, polymyositis, multiple sclerosis, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, Behcet's disease or CREST syndrome), pancreatitis, cachexia, cancer (such as gastric cancer, lung cancer, breast cancer, colon cancer, prostate cancer, pancreatic cancer or liver cancer), leukemia, sarcoma (such as liposarcoma), osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, hyperuricemia or dry eyes. The compounds can also be used as a drug for the treatment and/or prevention of the aforementioned diseases.

Brief Description of the Drawings

Figure 1 is a schematic diagram of a PPARγ expression plasmid which is referred to in Test Example 1;

Figure 2 is a schematic diagram of a PPRE reporter plasmid which is referred to in Test Example 1; and

Figure 3 is a conceptual diagram of a dose-dependent curve which is referred to in Test Example 1.

In Figure 3, the luciferase activity of the positive control group is defined as 100% and the luciferase activity of the control group is defined as 0%. The maximum luciferase activity exhibited by the test compound alone is defined as Emax (%) and the maximum inhibition of luciferase activity exhibited by the test compound in the presence of Compound A is defined as Imax (%). The drug concentration of a partial agonist represented by Emax/2 is defined as EC_{50} and the drug concentration of a partial antagonist represented by (100-Imax)/2 is defined as IC_{50}. —— indicates a concentration in the presence of Compound A and ····· indicates a concentration in the absence of Compound A.

Best Mode for Carrying Out the Invention

The compound having the general formula (I) according to the present invention can be produced according to Processes A to C described below.

The solvent used in the reaction in each step of the following Processes A to C is not particularly limited insofar as it does not inhibit the reaction and dissolves the starting material to some extent. The solvent is selected from the following solvent group, for example. The solvent group consists of hydrocarbons such as pentane, hexane, octane, petroleum ether, ligroin and cyclohexane; amides such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidone, N-methyl-2-pyrrolidinone and

hexamethylphosphoric triamide; ethers such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethylene glycol dimethyl ether; alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-methyl-1-propanol, t-butanol, isoamyl alcohol, diethylene glycol, glycerol, octanol, cyclohexanol and methyl cellosolve; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; sulfones such as sulfolane; nitriles such as acetonitrile, propionitrile, butyronitrile and isobutyronitrile; esters such as ethyl formate, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate and diethyl carbonate; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, 4-methyl-2-pentanone, methyl isobutyl ketone, isophorone and cyclohexanone; nitro compounds such as nitroethane and nitrobenzene; halogenated hydrocarbons such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene, dichlorobenzene, chloroform and carbon tetrachloride; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene and xylene; carboxylic acids such as acetic acid, formic acid, propionic acid, butyric acid and trifluoroacetic acid; water; and mixed solvents thereof.

Examples of the base used in the reaction in each step of the following Processes A to C include inorganic bases such as alkali metal carbonates such as sodium carbonate, potassium carbonate, lithium carbonate and cesium carbonate; alkali metal bicarbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and lithium bicarbonate; alkali metal hydrides such as lithium

hydride, sodium hydride and potassium hydride; alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, barium hydroxide and lithium hydroxide; and alkali metal fluorides such as sodium fluoride and potassium fluoride; alkali metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium t-butoxide and lithium methoxide; alkali metal trialkylsilanolates such as sodium trimethylsilanolate, potassium trimethylsilanolate and lithium trimethylsilanolate; alkali metal mercaptans such as sodium methyl mercaptan and sodium ethyl mercaptan; organic bases such as N-methylmorpholine, triethylamine, tripropylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, dicyclohexylamine, N-methylpiperidine, pyridine, 4-pyrrolidinopyridine, picoline, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, 2,6-di(t-butyl)-4-methylpyridine, quinoline, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU); and organometallic bases such as butyllithium, lithium diisopropylamide and lithium bis(trimethylsilyl)amide.

In the reaction in each step of the following Processes A to C, the reaction temperature varies according to the solvent, the starting material, the reagent and the like, and the reaction time varies according to the solvent, the starting material, the reagent, the reaction temperature and the like.

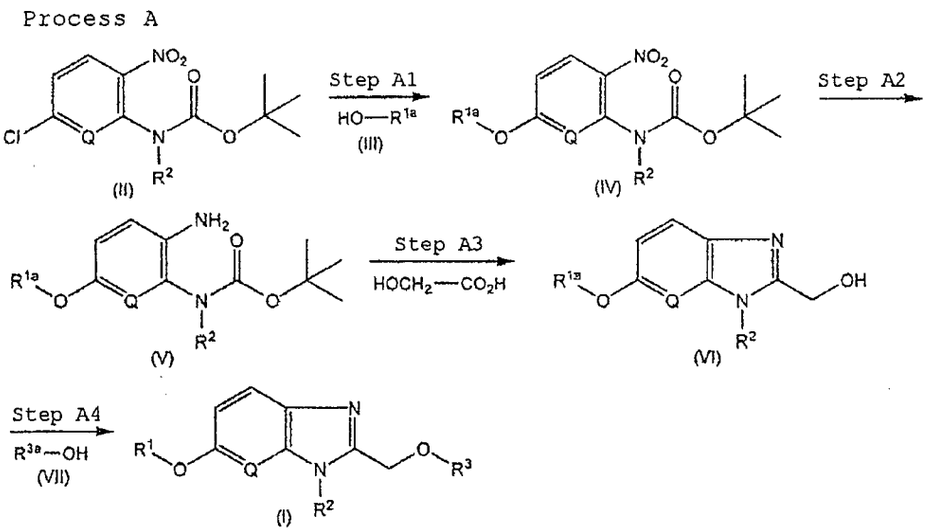
In the reaction in each step of the following Processes A to C, each desired compound is collected from the reaction mixture according to conventional methods after completion of the reaction. The desired compound is obtained as follows, for example. The reaction mixture is appropriately neutralized and insoluble matter, if present, is removed by filtration. Then, water and an immiscible organic solvent such as ethyl acetate are added, and the organic layer containing the desired compound is separated. The organic layer is washed with water or the like and then dried over anhydrous magnesium sulfate, anhydrous sodium sulfate, anhydrous sodium bicarbonate or the like and filtered. Then, the solvent is evaporated. The resulting desired compound may be isolated and purified if necessary by appropriately combining usual methods, for example, methods suitably used for isolation and purification of organic compounds such as recrystallization and reprecipitation and eluting with an appropriate eluent by application of chromatography. The desired compound insoluble in a solvent may be purified by washing the resulting solid crude product with a solvent. The desired compound in each step may also be used as is for the next reaction without purification.

The reaction in each step of Processes A to C will be described below.

Process A is a process for producing a compound having the general formula (I).

[Formula 3]

Process A



In the present invention, R^1, R^2, R^3 and Q are as defined above, and R^{1a} and R^{3a} are the same groups as R^1 and R^3 defined, except that the amino group, the hydroxy group and/or the carboxyl group contained as a substituent(s) in the R^1 and R^3 groups are an amino group, a hydroxy group and/or a carboxyl group which may be protected.

Step A1

This step is a step of producing a compound having the general formula (IV).

This step is carried out by reacting a compound having the general formula (II), which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, with a compound having the general formula (III), which is a known compound or is easily obtained from a known

compound as a starting material by a method similar to a known method, in a solvent in the presence of a base.

The solvent used in this step is preferably an amide, and more preferably N,N-dimethylformamide or N-methyl-2-pyrrolidone.

The base used in this step is preferably an alkali metal carbonate or an alkali metal hydride, and more preferably cesium carbonate or sodium hydride.

The reaction temperature in this step is usually 50°C to 150°C, and preferably 80°C to 120°C.

The reaction time in this step is usually 0.5 to 48 hours, and preferably 1 to 30 hours.

Step A2

This step is a step of producing a compound having the general formula (V).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (IV) with iron in a solvent in the presence of ammonium chloride or by reducing the compound having the general formula (IV) in a solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

The solvent used in this step is preferably an ether, an alcohol or water, more preferably tetrahydrofuran, methanol, ethanol or water, and still more preferably ethanol or a mixed solvent of ethanol and water.

The palladium catalyst used in this step is, for example, a divalent palladium catalyst or a zerovalent

palladium catalyst, preferably palladium-active carbon, palladium (II) acetate, palladium (II) trifluoroacetate, palladium black, palladium (II) bromide, palladium (II) chloride, palladium (II) iodide, palladium (II) cyanide, palladium (II) nitrate, palladium (II) oxide, palladium (II) sulfate, dichlorobis(acetonitrile)palladium (II), dichlorobis(benzonitrile)palladium (II), dichloro(1,5-cyclooctadiene)palladium (II), acetylacetone palladium (II), palladium (II) sulfide, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), tetrakis(acetonitrile)palladium (II) tetrafluoroborate or an aryl chloride-palladium dimer, and more preferably palladium-active carbon.

The reaction temperature in this step is usually -20°C to 120°C, and preferably 0°C to 100°C.

The reaction time in this step is usually 1 to 48 hours, and preferably 2 to 24 hours.

Step A3

This step is a step of producing a compound having the general formula (VI).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (V) with glycolic acid in a solvent in the presence of hydrochloric acid (preferably 4 N hydrochloric acid).

The solvent used in this step is preferably an ether or water, more preferably dioxane or water, and still more preferably a mixed solvent of dioxane and water.

The reaction temperature in this step is usually 50°C to 150°C, and preferably 80°C to 120°C.

The reaction time in this step is usually 0.5 to 48 hours, and preferably 1 to 24 hours.

Step A4

This step is a step of producing a compound having the general formula (I).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (VI) with a compound having the general formula (VII), which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in a solvent in the presence of a condensing agent, and then removing the protecting group(s) for the amino group, the hydroxyl group and/or the carboxyl group in R^{1a} and/or R^{3a} as desired.

The solvent used in this step is preferably an aromatic hydrocarbon, and more preferably toluene.

Examples of the condensing agent used in this step include a combination of an azodicarboxylate and a tertiary phosphine, a combination of an azodicarboxylic amide and a tertiary phosphine, and (trialkylphosphoranylidene)acetonitrile. The condensing agent is preferably a combination of an azodicarboxylic amide and a tertiary phosphine, and more preferably a combination of tributylphosphine and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine.

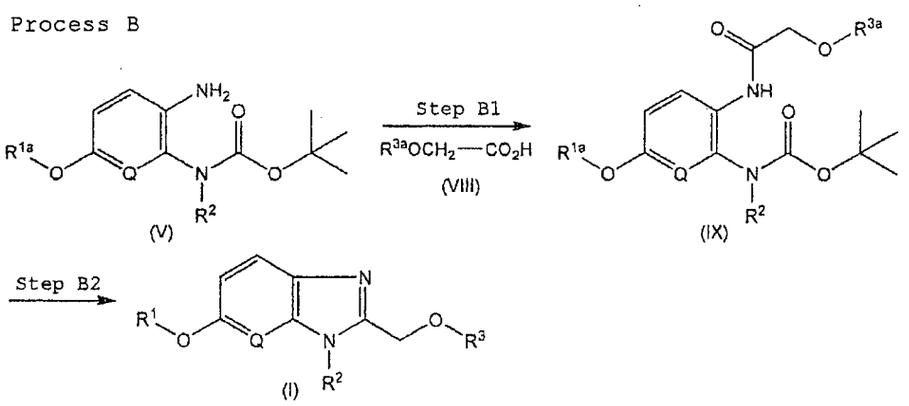
The reaction temperature in this step is usually -78°C to 120°C, and preferably 0°C to 50°C.

The reaction time in this step is usually 0.5 to 24 hours, and preferably 1 to 12 hours.

Process B is another process for producing a compound having the general formula (I).

[Formula 4]

Process B



In the present invention, R^1, R^2, R^3, Q, R^{1a} and R^{3a} are as defined above.

Step B1

This step is a step of producing a compound having the general formula (IX).

This step is carried out by reacting a compound having the general formula (V) with a compound having the general formula (VIII), which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, in a solvent in the presence of a condensing agent and a base.

The solvent used in this step is preferably an amide or a halogenated hydrocarbon, and more preferably N,N-dimethylformamide or dichloromethane.

Examples of the condensing agent used in this step include O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (T3P), dicyclohexylcarbodiimide (DCCD), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDCI), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDAC), isobutyl chloroformate (IBCF), 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (CDI), diethyl cyanophosphonate (DEPC), diphenylphosphoryl azide (DPPA), N-hydroxysuccinimide, N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboxyimide and dipyridyl disulfide. The condensing agent may be used in the presence of 1-hydroxybenzotriazole or 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt) as necessary. The condensing agent is preferably EDAI.

The base used in this step is preferably triethylamine, N-methylmorpholine or 4-(N,N-dimethylamino)pyridine.

The reaction temperature in this step is usually -50°C to 100°C, and preferably -20°C to 60°C.

The reaction time in this step is usually 0.1 to 24 hours, and preferably 0.5 to 10 hours.

Step B2

This step is a step of producing a compound having the general formula (I).

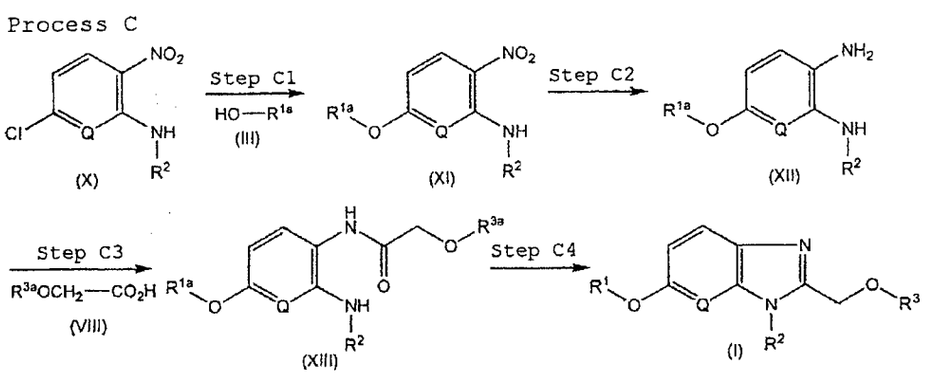
This step is carried out by reacting the compound having the general formula (IX) with hydrochloric acid and then removing the protecting group(s) for the amino group, the hydroxy group and/or the carboxyl group in R^{1a} and/or R^{3a} as desired.

The reaction temperature in this step is usually -20°C to 150°C, and preferably 0°C to 100°C.

The reaction time in this step is usually 0.5 to 150 hours, and preferably 1 to 72 hours.

Process C is another process for producing a compound having the general formula (I).

[Formula 5]



In the present invention, R^1, R^2, R^3, Q, R^{1a} and R^{3a} are as defined above.

Step C1

This step is a step of producing a compound having the general formula (XI).

This step is carried out by reacting a compound having the general formula (X), which is a known compound or is easily obtained from a known compound as a starting material by a method similar to a known method, with a compound having the general formula (III) in a solvent in the presence of a base.

The solvent used in this step is preferably an amide, and more preferably N,N-dimethylformamide or N-methyl-2-pyrrolidone.

The base used in this step is preferably an alkali metal hydride, and more preferably sodium hydride.

The reaction temperature in this step is usually -78°C to 150°C, and preferably 0°C to 100°C.

The reaction time in this step is usually 0.5 to 48 hours, and preferably 1 to 24 hours.

Step C2

This step is a step of producing a compound having the general formula (XII).

This step is carried out in the same manner as in Step A2 of the above Process A by reacting the compound having the general formula (XI) with iron in a solvent in the presence of ammonium chloride or by reducing the compound having the general formula (XI) in a solvent in the presence of a palladium catalyst in a hydrogen atmosphere.

Step C3

This step is a step of producing a compound having the general formula (XIII).

This step is carried out in the same manner as in Step B1 of the above Process B by reacting the compound having the general formula (XII) with a compound having the general formula (VIII) in a solvent in the presence of a condensing agent and a base.

Step C4

This step is a step of producing a compound having the general formula (I).

This step is carried out by reacting the compound having the general formula (XIII) with acetic acid in the same manner as in Step B2 of the above Process B and then removing the protecting group(s) for the amino group, the hydroxy group and/or the carboxyl group in R^{1a} and/or R^{3a} as desired.

The raw material compound having the general formula (II), (III), (VII), (VIII) or (X) is a known compound or is easily produced from a known compound as a starting material by a known method or a method similar to the method.

The protecting group for the "amino group which may be protected", "hydroxy group which may be protected" and "carboxyl group which may be protected" as defined above for R^{1a} and R^{3a} refers to a protecting group that can be cleaved by a chemical method such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis and represents a

protecting group generally used in organic synthesis chemistry (see T. W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999), for example).

The "protecting group" for the "hydroxy group which may be protected" as defined above for R^{1a} and R^{3a} is not particularly limited insofar as it is a protecting group for a hydroxy group used in the field of organic synthesis chemistry; the protecting group is a "general protecting group for an ester of a hydroxy group ", for example. Preferable examples of the protecting group include a formyl group; "alkylcarbonyl groups" such as the above "C_2-C_7 alkylcarbonyl groups", halogenated alkylcarbonyl groups such as chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl and trifluoroacetyl, alkoxyalkylcarbonyl groups such as methoxyacetyl, and unsaturated alkylcarbonyl groups such as acryloyl, propioloyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl and (E)-2-methyl-2-butenoyl; "arylcarbonyl groups" such as arylcarbonyl groups such as benzoyl, α-naphthoyl and β-naphthoyl, halogenated arylcarbonyl groups such as 2-bromobenzoyl and 4-chlorobenzoyl, C_1-C_6 alkylated arylcarbonyl groups such as 2,4,6-trimethylbenzoyl and 4-toluoyl, C_1-C_6 alkoxylated arylcarbonyl groups such as 4-anisoyl, nitrated arylcarbonyl groups such as 4-nitrobenzoyl and 2-nitrobenzoyl, C_2-C_7 alkoxycarbonylated arylcarbonyl groups such as 2-(methoxycarbonyl)benzoyl, and arylated arylcarbonyl groups such as 4-phenylbenzoyl;

"alkoxycarbonyl groups" such as the above "C_2-C_7 alkoxycarbonyl groups", and C_2-C_7 alkoxycarbonyl groups substituted with halogen or tri-(C_1-C_6 alkyl)silyl group such as 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl and 2-trimethylsilylethoxycarbonyl; "tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl groups" such as tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl and 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl; "tetrahydrofuranyl or tetrahydrothiofuranyl groups" such as tetrahydrofuran-2-yl and tetrahydrothiofuran-2-yl; "silyl groups" such as tri-(C_1-C_6 alkyl)silyl groups such as trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyldi-t-butylsilyl and triisopropylsilyl, and (C_1-C_6 alkyl)diarylsilyl or di-(C_1-C_6 alkyl)arylsilyl groups such as diphenylmethylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl and phenyldiisopropylsilyl; "alkoxymethyl groups" such as (C_1-C_6 alkoxy)methyl groups such as methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl and t-butoxymethyl, (C_1-C_6 alkoxy)-(C_1-C_6 alkoxy)methyl groups such as 2-methoxyethoxymethyl, and (C_1-C_6 halogenated alkoxy)methyl groups such as 2,2,2-trichloroethoxymethyl and bis(2-chloroethoxy)methyl; "substituted ethyl groups" such as (C_1-C_6 alkoxy)ethyl groups such as 1-ethoxyethyl and 1-(isopropoxy)ethyl, and halogenated ethyl groups such as 2,2,2-trichloroethyl;

"aralkyl groups" such as C_1-C_6 alkyl groups substituted with 1 to 3 aryl group(s) such as benzyl, α-naphthylmethyl, β-naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, α-naphthyldiphenylmethyl and 9-anthrylmethyl, and C_1-C_6 alkyl groups substituted with 1 to 3 aryl group(s) having an aryl ring substituted with a C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, nitro, halogen or cyano group such as 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl and 4-cyanobenzyl; "alkenyloxycarbonyl groups" such as vinyloxycarbonyl and allyloxycarbonyl; and "aralkyloxycarbonyl groups" having an aryl ring which may be substituted with 1 or 2 C_1-C_6 alkoxy or nitro group(s) such as benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl. Alkylcarbonyl groups, silyl groups or aralkyl groups are more preferable.

The "protecting group" for the "carboxyl group which may be protected" as defined above for R^{1a} and R^{3a} is not particularly limited insofar as it is a protecting group for a carboxyl group used in the field of organic synthesis chemistry; the protecting group is a "general protecting group for an ester of a carboxyl group ", for example. Preferable examples of the protecting group include the above "C_1-C_6 alkyl groups"; "C_2-C_6 alkenyl groups" such as ethenyl, 1-propenyl and 2-propenyl; "C_2-

C_6 alkynyl groups" such as ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl; the above "C_1-C_6 halogenated alkyl groups"; the above "C_1-C_6 hydroxyalkyl groups"; (C_2-C_7 alkylcarbonyl)-(C_1-C_6 alkyl) groups such as acetylmethyl; the above "aralkyl groups"; and the above "silyl groups". C_1-C_6 alkyl groups or aralkyl groups are more preferable.

The "protecting group" for the "amino group which may be protected" as defined above for R^{1a} and R^{3a} is not particularly limited insofar as it is a protecting group for an amino group used in the field of organic synthesis chemistry; the protecting group is the same "alkylcarbonyl group"; "arylcarbonyl group"; "alkoxycarbonyl group"; "silyl group"; "aralkyl group"; "alkenyloxycarbonyl group"; or "aralkyloxycarbonyl group" as in the "general protecting group for an ester of a hydroxy group " or a "substituted methylene group forming a Schiff base" such as N,N-dimethylaminomethylene, benzylidene, 4-methoxybenzylidene, 4-nitrobenzylidene, salicylidene, 5-chlorosalicylidene, diphenylmethylene or (5-chloro-2-hydroxyphenyl)phenylmethylene, for example, and is preferably an alkylcarbonyl group, an arylcarbonyl group or an alkoxycarbonyl group, and more preferably an alkoxycarbonyl group.

The steps involving protection and deprotection are carried out according to known methods (such as a method described in "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 1999, published by A Wiley-Interscience Publication)).

The fused bicyclic heteroaryl derivative or pharmacologically acceptable salt thereof having the general formula (I) according to the present invention used as a medicine can be orally administered as tablets, capsules, granules, powder or syrup or parenterally administered as an injection or suppository, for example, alone or in a mixture with an appropriate pharmacologically acceptable excipient, diluent or the like.

These preparations are produced by known methods using additives such as excipients (whose examples include organic excipients such as sugar derivatives such as lactose, sucrose, glucose, mannitol and sorbitol; starch derivatives such as corn starch, potato starch, α-starch and dextrin; cellulose derivatives such as crystalline cellulose; gum arabic; dextran; and pullulan; and inorganic excipients such as silicate derivatives such as light silicic anhydride, synthetic aluminum silicate, calcium silicate and magnesium aluminometasilicate; phosphates such as calcium hydrogenphosphate; carbonates such as calcium carbonate; and sulfates such as calcium sulfate), lubricants (whose examples include stearic acid and stearic acid metal salts such as calcium stearate and magnesium stearate; talc; colloidal silica; waxes such as veegum and spermaceti; boric acid; adipic acid; sulfates such as sodium sulfate; glycol; fumaric acid; sodium benzoate; DL-leucine; fatty acid sodium salts; lauryl sulfates such

as sodium lauryl sulfate and magnesium lauryl sulfate; silicic acids such as silicic anhydride and silicic acid hydrate; and the aforementioned starch derivatives), binders (whose examples include hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, macrogol and the same compounds as the aforementioned excipients), disintegrants (whose examples include cellulose derivatives such as low-substituted hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose and internally crosslinked sodium carboxymethylcellulose; and chemically modified starches or celluloses such as carboxymethyl starch, sodium carboxymethyl starch and crosslinked polyvinylpyrrolidone), stabilizers (whose examples include parahydroxybenzoic acid esters such as methylparaben and propylparaben; alcohols such as chlorobutanol, benzyl alcohol and phenylethyl alcohol; benzalkonium chloride; phenols such as phenol and cresol; thimerosal; dehydroacetic acid; and sorbic acid), corrigents (whose examples include commonly used sweeteners, acidulants and flavors) and diluents.

The dose of the preparation varies according to the symptoms, the age and the like of the patient (a warm-blooded animal, in particular, a human). However, the preparation is preferably orally administered at 0.0015 mg/kg body weight (preferably 0.008 mg/kg body weight) per dose per day at the lower limit to 70 mg/kg body weight (preferably 7 mg/kg body weight) per dose per day

at the upper limit or intravenously administered at 0.00015 mg/kg body weight (preferably 0.0008 mg/kg body weight) per dose per day at the lower limit to 8.5 mg/kg body weight (preferably 5 mg/kg body weight) per dose per day at the upper limit to an adult once to six times per day according to the symptoms.

Examples

The present invention will be described in more detail below with reference to Examples, Test Examples and Preparation Examples; however, the scope of the present invention is not limited thereto.

Chromatographic elution in Examples was carried out under observation by TLC (Thin Layer Chromatography). In TLC observation, silica gel $60F_{254}$ manufactured by Merck & Co., Inc. was used as the TLC plate, the solvent used as the elution solvent in column chromatography was used as the developing solvent, and a UV detector was used as the detection method. Silica gel SK-85 (230 to 400 mesh) or silica gel SK-34 (70 to 230 mesh) also manufactured by Merck & Co., Inc., or Chromatorex NH (200 to 350 mesh) manufactured by Fuji Silysia Chemical Ltd. was used as the column silica gel. An automatic chromatography system manufactured by Biotage AB (SP-1) was appropriately used in addition to a common column chromatography system. The abbrevations used in Examples have the following meanings:

mg: milligram, g: gram, mL: milliliter, MHz: megahertz.

In the following Examples, in nuclear magnetic resonance (hereinafter ^{1}H NMR) spectra, chemical shifts are described in δ values (ppm) using tetramethylsilane as a reference substance. For splitting patterns, s represents singlet, d represents doublet, t represents triplet, q represents quartet, quint represents quintet, and sep represents septet.

Mass spectrometry (hereinafter MS) was carried out by FAB (Fast Atom Bombardment), EI (Electron Ionization) or ESI (Electron Spray Ionization).

(Example 1) Methyl 3-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-132)

(1a) [6-(4-tert-Butoxycarbonylamino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

[6-(4-Amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol ((13 g, 43.7 mmol) Japanese Patent Laid-Open No. 2004-123711) and $(Boc)_2O$ (19 g, 87 mmol) were dissolved in 150 mL of isopropanol, followed by stirring overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, and dried over sodium sulfate. Then, the solvent was evaporated. The residue was subjected to silica gel column chromatography (10% methanol-ethyl acetate). The

resulting foam was crystallized from ethyl acetate and hexane to obtain the desired compound (4.5 g, yield: 26%).

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

(1b) Methyl 3-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride

Tri-n-butylphosphine (0.41 g, 2.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.50 g, 2.0 mmol) were added to a solution of {6-[4-(tert-butyloxycarbonylamino)-3,5-dimethylphenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methanol (0.40 g, 1.0 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.23 g, 1.5 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.32 g, yield: 63%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 432.19233 (-1.96 mmu).

(Example 2) 3-{[6-(4-Amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-131)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 3-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride synthesized in Example 1 (0.22 g, 0.4 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.12 g, yield: 61%).

Mp 235-239°C,

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 418.17668 (3.55 mmu).

(Example 3) Ethyl 4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-134)

Tri-n-butylphosphine (0.41 g, 2.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.50 g, 2.0 mmol) were added to a solution of {6-[4-(tert-butyloxycarbonylamino)-3,5-dimethylphenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methanol (0.40 g, 1.0 mmol) and ethyl 4-hydroxybenzoate (0.25 g, 1.5 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.35 g, yield: 67%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 (2H, 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 $(M+H)^+$, calcd 446.20798 (0.03 mmu).

(Example 4) 4-{[6-(4-Amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-133)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of ethyl 4-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (0.26 g, 0.4 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.15 g, yield: 77%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 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 $(M+H)^+$, calcd 418.17668 (-1.45 mmu).

(Example 5) Ethyl 2-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-130)

Tri-n-butylphosphine (0.41 g, 2.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.50 g, 2.0 mmol) were added to a solution of {6-[4-(tert-butyloxycarbonylamino)-3,5-dimethylphenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methanol

(0.40 g, 1.0 mmol) and ethyl 2-hydroxybenzoate (0.23 g, 1.5 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.34 g, yield: 65%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, 468 $(M+Na)^+$.

HRMS (ESI+) m/Z: 446.21002 $(M+H)^+$, calcd 446.20798 (2.04 mmu).

(Example 6) 2-{[6-(4-Amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-129)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of ethyl 3-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (0.26 g, 0.4 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two

hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.13 g, yield: 66%).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

HRMS (ESI+) m/Z: 418.17421 $(M+H)^+$, calcd 418.17668 (-2.47 mmu).

(Example 7) Methyl 3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-36)

(7a) tert-Butyl [5-(3-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

Potassium tert-butoxide (3.93 g, 35.0 mmol) was added to a solution of 3-fluorophenol (3.53 g, 31.5 mmol) and tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (8.60 g, 30.0 mmol) in N,N-dimethylacetamide (15 mL) and tetrahydrofuran (60 mL) under ice-cooling, and the mixture was stirred at 100°C for 30 hours. The reaction solution was concentrated, and ethyl acetate (200 mL) and water (200 mL) were added thereto, followed by extraction. The organic layer was dried and concentrated to obtain the desired title compound (9.21 g, yield: 81%).

3-hydroxybenzoate (0.34 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.43 g, yield: 64%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 407.14071 (-1.14 mmu).

(Example 8) 3-{[6-(3-Fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-35)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (15 mL, 15 mmol) was added to a solution of methyl 3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-

yl]methoxy}benzoate hydrochloride synthesized in Example 7 (0.33 g, 0.74 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (2.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.22 g, yield: 69%).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 393.12506 (-2.78 mmu).

(Example 9) Methyl 3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-100)

(9a) tert-Butyl [(4-chloro-3-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]-methyl-carbamate

Sodium hydride (> 56% in oil, 1.31 g, 30.0 mmol) was added to a solution of 4-chloro-3-fluorophenol (4.94 g, 30.0 mmol) and tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)-

methyl-carbamate (8.60 g, 30.0 mmol) in N,N-dimethylformamide (150 mL) under ice-cooling. The mixture was gradually heated to room temperature and then heated to 80°C, followed directly by stirring for eight hours. The reaction solution was further allowed to stand at room temperature overnight and then stirred at 80°C again for one hour. After leaving to cool to room temperature, water and brine were added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate three times. The organic layers were combined and dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography to obtain the desired compound (12.63 g, yield: 100%) as pale yellow needle crystals.

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

(9b) [6-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

tert-Butyl [(4-chloro-3-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]-methyl-carbamate (12.62 g, 30.0 mmol) was dissolved in ethanol (150 mL), water (75 mL). Then, iron powder (8.03 g, 150 mmol) and ammonium chloride (803.2 mg, 15.0 mmol) were added and the mixture was heated under reflux for 4.5 hours. The reaction solution was left to cool, and then diluted with water, brine and ethyl acetate and filtered through celite. The filtrate was separated and the organic layer was dried over magnesium

sulfate. Then, the solvent was evaporated under reduced pressure to obtain tert-butyl [2-amino-5-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-phenyl]-methyl-carbamate as a white solid (12.01 g, yield: 100%). Glycolic acid (3.42 g, 45.0 mmol) and a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution (150 mL) were added thereto, and the mixture was heated under reflux for two hours. The reaction solution was slowly poured into a saturated sodium bicarbonate aqueous solution under ice-cooling. Diisopropyl ether was further added, followed by stirring. After several minutes, a pale yellow powder was generated. The powder was collected by filtration, sequentially washed with a mixed solution of ethyl acetate and n-hexane, and water, and dried to obtain the desired compound (3.85 g, yield: 42%) as a pale yellow powder.

H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate hydrochloride

Tri-n-butylphosphine (0.61 g, 3.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.76 g, 3.0 mmol) were added to a solution of [6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol (0.46 g, 1.5 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.34 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution

was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.44 g, yield: 61%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 441.10174 (-0.03 mmu).

(Example 10) 3-{[6-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-99)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate hydrochloride synthesized in Example

9 (0.33 g, 0.69 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.23 g, yield: 72%).

Mp 197-201°C.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 427.08609 (-0.80 mmu).

(Example 11) Methyl 3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-116)

(11a) tert-Butyl [(3-chloro-4-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]-methyl-carbamate

The desired compound (15.50 g, yield: 100%) was obtained as pale yellow needle crystals by synthesis from 3-chloro-4-fluorophenol (5.97 g, 36.7 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)-methyl-carbamate (10.40 g, 36.3

mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.58 g, 36.3 mmol) and N,N-dimethylformamide (200 mL) in the same manner as in Example 7a.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-phenyl]-methyl-carbamate

The desired compound was obtained as pale brown crystals (6.98 g, yield: 93%) by synthesis from tert-butyl [(3-chloro-4-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]-methyl-carbamate (7.51 g, 18.1 mmol), iron powder (4.84 g, 90.5 mmol), ammonium chloride (0.48 g, 9.05 mmol), ethanol (100 mL) and water (50 mL) in the same manner as in Example 7b.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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-Chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired compound was obtained as pale brown crystals (2.42 g, yield: 48%) by synthesis from tert-butyl [2-amino-5-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-phenyl]-methyl-carbamate (6.89 g, 16.6 mmol), glycolic acid (1.89 g, 24.9 mmol) and a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution (120 mL) in the same manner as in Example 7b.

H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate hydrochloride

Tri-n-butylphosphine (0.61 g, 3.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.76 g, 3.0 mmol) were added to a solution of [6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol (0.46 g, 1.5 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.34 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.48 g, yield: 67%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 441.10174 (0.08 mmu).

(Example 12) 3-{[6-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-115)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate hydrochloride synthesized in Example 11 (0.34 g, 0.7 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.23 g, yield: 70%).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 427.08609 (-0.74 mmu).

(Example 13) Methyl 3-[(1-methyl-6-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-20)

(13a) (6-Phenoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methanol

tert-Butyl 2-nitro-4-chlorophenyl(methyl)carbamate (22.5 g, 78.6 mmol) and phenol (7.5 g, 78.6 mmol) were dissolved in tetrahydrofuran (180 mL) and DMF (20 mL). Sodium hydride (3.4 g, 78.6 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 10 hours. The reaction solution was poured into ice water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine and dried over sodium sulfate. Then, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 250 mL of ethanol, and 10% palladium carbon (8 g) was added. The mixture was stirred in a hydrogen atmosphere at 60°C for four hours. The catalyst was removed through celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 1,4-dioxane (80 mL) and 4 N hydrochloric acid-dioxane (80 mL). Glycolic acid (8.7 g, 115 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for two hours. The reaction solution was cooled and then neutralized with saturated sodium bicarbonate. The generated crystals were filtered and washed with water

and ethyl acetate to obtain 14 g of the desired compound (yield: 73%).

^{1}H-NMR (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) Methyl 3-[(1-methyl-6-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate hydrochloride

Tri-n-butylphosphine (0.61 g, 3.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.76 g, 3.0 mmol) were added to a solution of (1-methyl-6-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)methanol (0.38 g, 1.5 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.34 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.42 g, yield: 66%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 389.15013 (-0.03 mmu).

(Example 14) 3-[(1-Methyl-6-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoic acid hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-19)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 3-[(1-methyl-6-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate hydrochloride synthesized in Example 13 (0.28 g, 0.7 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.19 g, yield: 70%).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 375.13448 (-0.07 mmu).

(Example 15) Methyl 3-[(3-methyl-5-phenoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methoxy]benzoate dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-28)

(15a) (3-Methyl-5-phenoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methanol

Phenol (12.08 g, 128 mmol) was dissolved in THF (200 mL), and sodium hydride (60%, 5.12 g, 128 mmol) was added. Subsequently, 6-chloro-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine (20 g, 107 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for four hours. The reaction solution was poured into water, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was sequentially washed with water, a 1 N potassium hydroxide solution, water and brine, dried and then concentrated. The residue was dissolved in THF (50 mL)-ethanol (50 mL), and palladium hydroxide (500 mg) was added. The mixture was stirred in a hydrogen atmosphere overnight. The catalyst was removed through celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 1,4-dioxane (150 mL) and 4 N hydrochloric acid-dioxane (150 mL). Glycolic acid (24.4 g, 321 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 10 hours. The reaction solution was cooled and then neutralized with a saturated sodium bicarbonate aqueous solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was sequentially washed with water and brine and dried. Then, the solvent was evaporated under reduced pressure. The generated

crystals were thoroughly washed with diisopropyl ether to obtain 21.8 g of the desired compound (yield: 80%).

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

(15b) Methyl 3-[(3-methyl-5-phenoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methoxy]benzoate dihydrochloride

Tri-n-butylphosphine (0.61 g, 3.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.76 g, 3.0 mmol) were added to a solution of (3-methyl-5-phenoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methanol (0.38 g, 1.5 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.34 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.40 g, yield: 58%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 390.14538 (1.55 mmu).

(Example 16) 3-[(3-Methyl-5-phenoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methoxy]benzoic acid dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-27)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 3-[(3-methyl-5-phenoxy-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methoxy]benzoate dihydrochloride synthesized in Example 15 (0.25 g, 0.6 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.16 g, yield: 65%).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 376.12973 (-0.26 mmu).

(Example 17) Methyl 5-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}nicotinate 5/2 hydrochloride (5/2 hydrochloride of Compound No. 1-136)

Tri-n-butylphosphine (0.61 g, 3.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.76 g, 3.0 mmol) were added to a solution of {6-[4-(tert-butyloxycarbonylamino)-3,5-dimethylphenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methanol (0.60 g, 1.5 mmol) and methyl 5-hydroxynicotinate (0.34 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.48 g, yield: 61%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 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 $(M+H)^+$, calcd 433.18758 (-1.82 mmu).

(Example 18) 5-{[6-(4-Amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}nicotinic acid dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-135)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 5-{[6-(4-amino-3,5-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}nicotinate 5/2 hydrochloride (0.35 g, 0.7 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.17 g, yield: 52%).

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

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

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

(Example 19) Methyl 3-{[1-methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-68)

(19a) tert-Butyl methyl-[5-(3-morpholin-4-yl-phenoxy)-2-nitro-phenyl]-carbamate

The desired crude compound was obtained from tert-butyl (5-chloro-2-nitro-phenyl)-methyl-carbamate (5.0 g, 17 mmol), sodium hydride (761 mg, 17 mmol) and 3-morpholin-4-yl-phenol (3.2 g, 17 mmol) in the same manner as in Example 7a. The compound was purified by silica gel column chromatography to obtain the desired compound (6.5 g, yield: 86%) as a yellow foam.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(3-morpholin-4-yl-phenoxy)-phenyl]-methyl-carbamate

tert-Butyl methyl-[5-(3-morpholin-4-yl-phenoxy)-2-nitro-phenyl]-carbamate synthesized in Example 19a (6.5 g, 15 mmol) and palladium-carbon (10%, 1.0 g) were suspended in ethyl acetate (100 mL), and the suspension was stirred in a hydrogen atmosphere for two hours. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to obtain the desired compound (5.8 g, yield: 96%) as a pale orange solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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-Methyl-6-(3-morpholin-4-yl-phenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]-methanol

tert-Butyl [2-amino-5-(3-morpholin-4-yl-phenoxy)-phenyl]-methyl-carbamate synthesized in Example 19b (5.8 g, 15 mmol) and glycolic acid (1.66 g, 22 mmol) were dissolved in a mixed solvent of 4 N hydrochloric acid (60 mL) and 1,4-dioxane (60 mL), followed by heating under reflux. The organic solvent was evaporated from the reaction solution under reduced pressure. The remaining aqueous solution was washed with methylene chloride, neutralized with an excess of sodium bicarbonate, diluted with ethyl acetate and stirred. The generated solid was filtered to obtain the desired compound (2.8 g, yield: 57%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR (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) Methyl 3-{[1-methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride

Tri-n-butylphosphine (0.61 g, 3.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.76 g, 3.0 mmol) were added to a solution of [1-methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol (0.51 g, 1.5 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.34 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column

chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.49 g, yield: 60%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 474.20290 (-2.06 mmu).

(Example 20) 3-{[1-Methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid 1/2 hydrochloride (1/2 hydrochloride of Compound No. 1-67)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 3-{[1-methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (0.34 g, 0.7 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two

hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.18 g, yield: 59%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 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 $(M+H)^+$, calcd 460.18725 (-0.47 mmu).

(Example 21) Ethyl 4-{[1-methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-70)

Tri-n-butylphosphine (0.61 g, 3.0 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.76 g, 3.0 mmol) were added to a solution of [1-methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol (0.51 g, 1.5 mmol) and ethyl 4-hydroxybenzoate (0.37 g, 2.3 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate =

1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.55 g, yield: 65%) was obtained by drying under reduced pressure.

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

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

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

(Example 22) 4-{[1-Methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-69)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of ethyl 4-{[1-methyl-6-(3-morpholin-4-ylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (0.43 g, 0.8 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then

concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.24 g, yield: 59%).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.11 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.71 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.94 (3H, s), 5.72 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J = 2.3, 7.8 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.0, 2.3 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.8, 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.94 (2H, d, J = 9.0 Hz).

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

HRMS (ESI+) m/Z: 460.18703 $(M+H)^+$, calcd 460.18725 (-0.22 mmu).

(Example 23) Methyl 3-[(6-ethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-4)

(23a) (6-Ethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methanol

tert-Butyl 2-nitro-4-ethoxy(methyl)carbamate (4 g, 13.5 mmol) was dissolved in 100 mL of ethanol, and 10% palladium carbon (1 g) was added. The mixture was stirred in a hydrogen atmosphere for two hours. The catalyst was removed through celite, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in 1,4-dioxane (30 mL) and 4 N hydrochloric acid-dioxane (30 mL). Glycolic acid (2.05 g, 27 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 5.5

hours. The reaction solution was cooled and then neutralized with saturated sodium bicarbonate. The generated crystals were filtered and washed with water and ethyl acetate to obtain 1.51 g of the desired compound (yield: 54%).

^{1}H-NMR (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) Methyl 3-[(6-ethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate hydrochloride

Tri-n-butylphosphine (0.91 g, 4.5 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.13 g, 4.5 mmol) were added to a solution of [6-(3-ethoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol (0.60 g, 2.0 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.46 g, 3.0 mmol) in toluene, followed by stirring for 10 hours. The reaction solution was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 1/2). Then, a 4 N hydrogen chloride/1,4-dioxane solution (10 mL) was added, followed by stirring for two hours. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate and ether. The desired title compound (0.49 g, yield: 65%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 341.15013 (0.37 mmu).

(Example 24) 3-[(6-Ethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoic acid hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-3)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (10 mL, 10 mmol) was added to a solution of methyl 3-[(6-ethoxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate hydrochloride (0.38 g, 1.0 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 60°C for two hours. The reaction solution was treated with concentrated hydrochloric acid (1.5 mL) and then concentrated. The resulting solid was washed with water and ethyl acetate and dried under reduced pressure to obtain the desired title compound (0.22 g, yield: 61%).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$, calcd 327.13448 (-1.56 mmu).

(Example 25) Methyl 3-{[1-methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride (dihydrochloride of Compound No. 1-148)

(25a) [1-Methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

Glycolic acid (2.75 g, 36.2 mmol) was added to a mixed solution of tert-butyl 2-amino-5-(pyridin-3-yloxy)phenyl(methyl)carbamate (7.61 g, 24.1 mmol) [US6432993 B1] in 1,4-dioxane (75 mL) and a 4 N hydrochloric acid solution (75 mL). The mixture was stirred at 50°C for 30 minutes and heated under reflux for seven hours. The reaction solution was neutralized with a saturated sodium bicarbonate aqueous solution, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: ethyl acetate/methanol = 5/1) to obtain the desired title compound (4.31 g, 16.9 mmol).

1H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[1-methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate dihydrochloride

[1-Methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol synthesized in Example 25a (1.0 g, 3.92 mmol) was dissolved in toluene (17 mL). Methyl 3-hydroxybenzoate (895 mg, 5.88 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (2.97 g, 9.65 mmol) and n-tributylphosphine (2.90 mL, 11.8 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: ethyl acetate/methanol = 5/1) to obtain methyl 3-{[1-methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate (1.5 g, 3.85 mmol). Methyl 3-{[1-methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate (681 mg, 1.75 mmol) was dissolved in ethyl acetate (15 mL). 4 N hydrochloric acid (solution in 1,4-dioxane, 5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The solid was collected by filtration and recrystallized from ethanol to obtain the desired title compound (627 mg, 1.36 mmol).

Mp 195-208°C.

IR (KBr) νmax 1238, 1272, 1489, 1546, 1707.

1H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for C22H19N3O4*2(HCl): C, 57.15; H, 4.58; Cl, 15.34; N, 9.09. Found C, 53.52; H, 4.99; Cl, 14.73; N, 8.48.

(Example 26) 3-{[1-Methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-147)

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (2.26 mL, 2.26 mmol) was added to a solution of the intermediate methyl 3-{[1-methyl-6-(pyridin-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate synthesized in Example 25b (800 mg, 2.05 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL), and the mixture was stirred at 70°C for one hour. The reaction solution was adjusted to pH 7 with a 1 N hydrochloric acid solution. The precipitated solid was collected by filtration and washed with ethyl acetate to obtain the desired title compound (332 mg, 0.885 mmol).

Mp 240-245°C.

IR (KBr) νmax 1219, 1290, 1421, 1478, 1586, 1697.

1H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for C21H17N3O4: C, 67.19; H, 4.56; N, 11.19. Found C, 67.14; H, 4.71; N, 11.04.

(Example 27) 3-{[6-(4-Fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-165)

(27a) tert-Butyl [5-(4-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The title substance (3.2 g, yield: 88%) was obtained as a yellow solid by synthesis from 4-fluorophenol (1.1 g, 10 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.9 g, 10 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.38 g, 10 mmol) and N,N-dimethylformamide (40 mL) in the same manner as in Example (28a) and crystallization from hexane.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(4-fluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(4-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (27a) (3.2 g, 8.8 mmol), iron powder (2.4 g, 12 mmol), ammonium chloride (0.24 g, 1.2 mmol), ethanol (40 mL) and water (20 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(27c) [6-(4-Fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(4-

fluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (27b) (2.9 g, 8.8 mmol), glycolic acid (1.0 g, 13 mmol) and a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution (40 mL). The resulting dark brown oil was directly used for the next reaction.

(27d) Methyl 3-{[6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (27c) (0.30 g, 1.1 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.25 g, 1.7 mmol), tri-n-butylphosphine (0.55 mL, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.56 g, 2.2 mmol) and dichloromethane (6.0 mL) to obtain the desired compound (0.36 g, yield: 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(27e) 3-{[6-(4-Fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (27d) (0.34 g, 0.84 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.3

mL, 1.3 mmol) and 1,4-dioxane to obtain the desired compound (0.10 g, yield: 37%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5$+0.14H_2O: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Found C, 66.85; H, 4.46; N, 7.21; F, 4.81.

(Example 28) 3-{[6-(2-Fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-164)

(28a) tert-Butyl [5-(2-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

2-Fluorophenol (0.16 mL, 1.7 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (10 mL) in a nitrogen atmosphere. tert-Butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (500 mg, 1.7 mmol) and sodium hydride (> 56% in oil, 0.84 g, 1.9 mmol) were added and the mixture was stirred at 80°C for seven hours. The reaction solution was concentrated and a sodium bicarbonate aqueous solution was added, followed by extraction with diethyl ether twice. Then, the organic layers were washed with water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was

evaporated under reduced pressure, and the resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(28b) tert-Butyl [2-amino-5-(2-fluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate

Iron powder (0.47 g, 8.8 mmol) and ammonium chloride (0.047 g, 0.88 mmol) were added to a mixture of tert-butyl [5-(2-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (28a) (0.74 g, 1.7 mmol), ethanol (8.0 mL) and water (4.0 mL), and the resulting mixture was heated under reflux for two hours. The insoluble matter was filtered off through celite. Water was added to the concentrated filtrate, followed by extraction with ethyl acetate twice. Then, the organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting oil was directly used for the next reaction.

(28c) [6-(2-Fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

tert-Butyl [2-amino-5-(2-fluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (28b) (0.58 g, 1.749 mmol) was dissolved in a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution (10 mL). Glycolic acid (0.20 g, 2.6 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 1.5 days. The reaction solution was concentrated and a sodium bicarbonate aqueous solution was added, followed by extraction with ethyl acetate twice. Then, the organic layers were washed with

water and brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting residue was subjected to simple purification by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 5/1 -> only ethyl acetate -> methanol/dichloromethane = 1/5). The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting dark brown oil was directly used for the next reaction.

(28d) Methyl 3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

Tri-n-butylphosphine (0.36 mL, 1.4 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.36 g, 1.4 mmol) were added to a solution of [6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (28c) (0.20 g, 0.7 mmol) and methyl 3-hydroxybenzoate (0.16 g, 1.1 mmol) in dichloromethane, followed by stirring for 12 hours. The reaction solution was concentrated and then suspended in a mixed solvent of hexane/ethyl acetate (= 3/2). After ultrasonic treatment, the precipitated solid was separated by filtration. The filtrate was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 5/1 -> 1/1). The desired compound (0.16 g, yield: 58%) was obtained by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 9.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.3

Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.70-7.74 (2H, m).

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

(28e) 3-{[6-(2-Fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

A 1 N sodium hydroxide aqueous solution (0.54 mL, 0.54 mmol) was added to a solution of methyl 3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (28d) (0.16 g, 0.36 mmol) in 1,4-dioxane, and the mixture was stirred at 70°C for 1.5 hours. The reaction solution was concentrated and water was added. The mixture was neutralized by dropwise addition of a 1 N hydrochloric acid solution. The precipitated solid was collected by filtration to obtain the desired compound (0.096 g, yield: 68%) as a white solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5$+0.14H_2O: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Found C, 66.86; H, 4.48; N, 7.08; F, 4.80.

(Example 29) 3-{[6-(3-Methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-173)

(29a) tert-Butyl [5-(3-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3-methoxyphenol (0.19 mL, 1.7 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (0.50 g, 1.7 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.84 g, 1.9 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(29b) tert-Butyl [2-amino-5-(3-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(3-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (29a) (0.65 g, 1.7 mmol), iron powder (0.47 g, 8.7 mmol), ammonium chloride (0.047 g, 0.87 mmol), ethanol (8.0 mL) and water (4.0 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(29c) [6-(3-Methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(3-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (29b) (0.60 g, 1.7 mmol), glycolic acid (0.20 g, 2.6 mmol) and a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution

(10 mL). The resulting dark brown oil was directly used for the next reaction.

(29d) Methyl 3-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (29c) (0.24 g, 0.85 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.43 mL, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.43 g, 1.7 mmol) and dichloromethane (6.0 mL) to obtain the desired compound (0.23 g, yield: 65%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(3-Methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (29d) (0.23 g, 0.56 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (0.83 mL, 0.83 mmol) and 1,4-dioxane to obtain the desired compound (0.20 g, yield: 89%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.77 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.57 (2H, s), 6.55-6.58 (2H, m), 6.61-6.69 (1H, m), 7.00-

7.07 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.03 (1H, s).

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

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5+0.33H_2O$: C, 67.31; H, 5.08; N, 6.83. Found C, 67.47; H, 4.94; N, 6.92.

(Example 30) 3-{[6-(4-Methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-174)

(30a) tert-Butyl [5-(4-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3-methoxyphenol (0.20 g, 1.7 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (0.50 g, 1.7 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.84 g, 1.9 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(30b) tert-Butyl [2-amino-5-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(4-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (30a) (0.65 g, 1.7 mmol), iron powder (0.47 g, 8.7 mmol), ammonium chloride (0.047 g, 0.87 mmol), ethanol (8.0 mL) and water (4.0 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(30c) [6-(4-Methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (30b) (0.60 g, 1.7 mmol), glycolic acid (0.40 g, 5.2 mmol) and a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution (20 mL). The resulting dark brown oil was directly used for the next reaction.

(30d) Methyl 3-{[6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (30c) (0.23 g, 0.79 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.18 g, 1.2 mmol), tri-n-butylphosphine (0.40 mL, 2.0 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.39 g, 2.0 mmol) and dichloromethane (4.0 mL) to obtain the desired compound (0.25 g, yield: 75%) as a pale brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(4-Methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-

yl]methoxy}benzoate produced in Example (30d) (0.25 g, 0.59 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (0.89 mL, 0.89 mmol) and 1,4-dioxane to obtain the desired compound (0.21 g, yield: 86%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5$+1.5H_2O: C, 64.03; H, 5.37; N, 6.49. Found C, 63.96; H, 5.30; N, 6.52.

(Example 31) 3-[6-(3-Chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid hydrochloride (hydrochloride of Compound No. 1-51)

(31a) tert-Butyl [5-(3-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

Sodium hydride (56%, 0.38 g, 10 mmol) was added to a solution of 3-chlorophenol (1.29 g, 10 mmol) and tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.87 g, 10 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 mL) under ice-cooling. The reaction mixture was stirred at 80°C for six hours. After leaving to cool, water (100 mL) was added to the reaction mixture, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). Then, the organic layer was washed with water (100 mL) twice and dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography

(hexane:ethyl acetate, 6:1) to obtain the title compound (3.79 g, yield: 99%) as a yellow oil.

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

(31b) tert-Butyl [2-amino-5-(3-chlorophenoxy)phenyl]methylcarbamate

A solution of tert-butyl [5-(3-chlorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (31a) (3.79 g, 10 mmol), ammonium chloride (0.27 g, 5.0 mmol) and iron powder (2.79 g, 50 mmol) in ethanol (50 mL) and water (25 mL) was stirred with heating under reflux for one hour. After leaving to cool, the reaction mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated and then water (100 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). Then, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 5:1) to obtain the title compound (3.49 g, yield: 99%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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-Chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

A solution of tert-butyl [2-amino-5-(3-chlorophenoxy)phenyl]methylcarbamate (3.49 g, 10 mmol) obtained in Example (31b) and glycolic acid (1.52 g, 20 mmol) in 4 M hydrochloric acid-dioxane (10 mL) was stirred with heating under reflux for nine hours. After leaving to cool, the reaction mixture was poured into a saturated sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL), followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). Then, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (methylene chloride:methanol, 95:5) to obtain the title compound (0.66 g, yield: 23%) as a pale brown powder.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

A solution of [6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (31c) (660 mg, 2.3 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (522 mg, 3.4 mmol), tri-n-butylphosphine (925 mg, 4.6 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.15 g, 4.6 mmol) in methylene chloride (5 mL) was stirred for three hours. The reaction mixture was concentrated and then purified by silica gel column chromatography (hexane:ethyl acetate,

2:1) to obtain the title compound (935 mg, yield: 97%) as a white amorphous solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-[6-(3-Chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid hydrochloride

A solution of methyl 3-{[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (31d) (933 mg, 2.21 mmol) in a 2 M sodium hydroxide aqueous solution (5 mL) and dioxane (10 mL) was stirred with heating under reflux for two hours. After leaving to cool, 5 M hydrochloric acid (20 mL) was added to the reaction mixture. The precipitated solid was collected by filtration to obtain the title compound (829 mg, yield: 84%) as a white powder.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MH) 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 $(M+H)^+$.

Mp: 218-222°C.

(Example 32) 3-{[1-Methyl-6-(3-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-167)

(32a) tert-Butyl methyl[5-(3-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]carbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using m-cresol (0.36 mL, 3.5 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)-methyl-carbamate (1.0 g, 3.5 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.17 g, 3.8 mmol) and N,N-dimethylformamide (20 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(32b) tert-Butyl [2-amino-5-(3-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl methyl[5-(3-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]-carbamate produced in Example (32a) (1.2 g, 3.5 mmol), iron powder (0.93 g, 17 mmol), ammonium chloride (0.093 g, 1.7 mmol), ethanol (16 mL) and water (8.0 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(32c) [1-Methyl-6-(3-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

tert-Butyl methyl[5-(3-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]-carbamate produced in Example (32b) (1.1 g, 3.5 mmol) was dissolved in a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution (20 mL). Glycolic acid (0.80 g, 10 mmol) was added and the mixture was heated under reflux overnight. The solvent was evaporated under reduced

pressure and then a sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL × 2). The resulting organic layer was washed with brine (80 mL) and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting solid was washed with diisopropyl ether to obtain the desired compound (0.59 g, yield: 63%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[1-methyl-6-(3-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using methyl[1-methyl-6-(3-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (32c) (0.24 g, 0.89 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.45 mL, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.45 g, 1.8 mmol) and dichloromethane (6.0 mL) to obtain the desired compound (0.31 g, yield: 85%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(32e) 3-{[1-Methyl-6-(3-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl methyl3-{[1-methyl-6-(3-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (32d) (0.29 g, 0.72 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.1 mL, 1.1 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.17 g, yield: 60%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{20}N_2O_4$+0.33H_2O: C, 70.04; H, 5.28; N, 7.10. Found C, 69.99; H, 5.16; N, 7.15.

(Example 33) 3-({1-Methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy]benzoic acid (Compound No. 1-176)

(33a) tert-Butyl methyl{2-nitro-5-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl}carbamate

The desired title compound (4.28 g, yield: 99%) was obtained as a yellow oil according to the method described in Example (31a) using 3-trifluoromethoxyphenol (1.78 g, 10 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-

nitrophenyl)methylcarbamate (2.87 g, 10 mmol) and sodium hydride (56%, 0.38 g, 10 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl {2-amino-5-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl}methylcarbamate

The desired title compound (3.98 g, yield: 99%) was obtained as a yellow oil according to the method described in Example (31b) using tert-butyl methyl{2-nitro-5-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl}carbamate obtained in Example (33a) (2.87 g, 10 mmol) and iron powder (2.79 g, 50 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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-Methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methanol

The desired title compound (3.08 g, yield: 91%) was obtained as a pale brown powder according to the method described in Example (31c) using tert-butyl {2-amino-5-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]phenyl}methylcarbamate obtained in Example (33b) (3.98 g, 10 mmol) and glycolic acid (1.52 g, 20 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-({1-methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoate

The desired title compound (3.52 g, yield: 91%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (31d) using {1-methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methanol obtained in Example (33c) (3.08 g, 9.1 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (2.08 g, 13.7 mmol), tri-n-butylphosphine (3.68 g, 18.2 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (4.59 g, 18.2 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-({1-Methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy]benzoic acid

A solution of methyl 3-({1-methyl-6-[3-(trifluoromethoxy)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoate obtained in Example (33d) (3.52 g, 7.45 mmol) in a 2 M sodium hydroxide aqueous solution (20 mL) and dioxane (40 mL) was stirred with heating under reflux for two hours. After leaving to cool, 1 M hydrochloric acid (50 mL) was added to the reaction mixture, and the precipitated solid was collected by filtration. The solid was dissolved in a 1 M sodium hydroxide aqueous solution (50 mL), and 1 M hydrochloric

acid (50 mL) was added. The precipitated solid was collected by filtration to obtain the title compound (2.75 g, yield: 81%) as a white powder.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Mp: 221-227°C.

(Example 34) 3-{[6-(4-Fluoro-3-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-187)

(34a) tert-Butyl [5-(4-fluoro-3-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 4-fluoro-3-methylphenol (0.78 mL, 7.0 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.0 g, 7.0 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.28 g, 7.0 mmol) and N,N-dimethylformamide (20 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(34b) tert-Butyl [2-amino-5-(4-fluoro-3-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(4-fluoro-3-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in

Example (34a) (2.6 g, 7.0 mmol), iron powder (1.9 g, 35 mmol), ammonium chloride (0.19 g, 3.5 mmol), ethanol (20 mL) and water (10 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(34c) [6-(4-Fluoro-3-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

tert-Butyl [2-amino-5-(4-fluoro-3-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (34b) (2.4 g, 7.0 mmol) was dissolved in 5 N hydrochloric acid (20 mL) and a 1,4-dioxane solution (20 mL). Glycolic acid (0.80 g, 10 mmol) was added and the mixture was heated under reflux overnight. The reaction solution was cooled to room temperature and a sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL) was added, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL × 2). The resulting organic layer was washed with brine (80 mL) and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting solid was washed with diisopropyl ether to obtain the desired compound (1.5 g, yield: 77%) as a pale red brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(4-fluoro-3-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(4-fluoro-3-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (34c) (0.25 g, 0.88 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.44 mL, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.44 g, 1.8 mmol) and dichloromethane (4 mL) to obtain the desired compound (0.30 g, yield: 80%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(4-Fluoro-3-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(4-fluoro-3-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (34d) (0.31 g, 0.72 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.2 mL, 1.2 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.24 g, yield: 81%) as a white solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 2.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.80-6.87 (1 H, 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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_4$+0.10HCl: C, 67.37; H, 4.69; F, 4.63; N, 6.83; Cl, 0.86. Found C, 67.24; H, 4.70; F, 4.56; N, 7.00; Cl, 0.64.

(Example 35) 3-{[6-(3,4-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-180)

(35a) tert-Butyl [5-(3,4-difluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3,4-difluorophenol (0.95 g, 7.0 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.0 g, 7.0 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.28 g, 7.0 mmol) and N,N-dimethylformamide (20 mL). The resulting yellow solid was directly used for the next reaction.

(35b) tert-Butyl [2-amino-5-(3,4-difluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(3,4-difluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (35a) (2.7 g, 7.0 mmol), iron powder (1.9 g, 35 mmol), ammonium chloride (0.19 g, 3.5 mmol), ethanol (20 mL) and water (10 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(35c) [6-(3,4-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(3,4-difluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (35b) (2.4 g, 7.0 mmol), glycolic acid (0.80 g, 10 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (20 mL) and a 1,4-dioxane solution (20 mL) to obtain the desired compound (1.5 g, yield: 76%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(3,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (35c) (0.25 g, 0.88 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.44 mL, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.44 g, 1.8 mmol) and dichloromethane (4.0 mL) to obtain the desired compound (0.30 g, yield: 80%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(35e) 3-{[6-(3,4-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(3,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (35d) (0.31 g, 0.72 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.2 mL, 1.2 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.25 g, yield: 82%) as a white solid.

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

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

Anal. calcd for $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4$+0.10HCl: C, 67.37; H, 4.69; F, 4.63; N, 6.83; Cl, 0.86. Found C, 67.24; H, 4.70; F, 4.56; N, 7.00; Cl, 0.64.

(Example 36) 3-({1-Methyl-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoic acid (Compound No. 1-175)

(36a) tert-Butyl methyl{2-nitro-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}carbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3-(trifluoromethyl)phenol (0.87 mL, 7.0 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.00 g, 7.0 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.28 g, 7.0 mmol) and N,N-

dimethylformamide (20 mL). The resulting yellow solid was directly used for the next reaction.

(36b) tert-Butyl {2-amino-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl methyl{2-nitro-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}carbamate produced in Example (36a) (2.9 g, 7.0 mmol), iron powder (1.9 g, 35 mmol), ammonium chloride (0.19 g, 3.5 mmol), ethanol (20 mL) and water (10 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(36c) {1-Methyl-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl {2-amino-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]phenyl}methylcarbamate produced in Example (36b) (2.4 g, 7.0 mmol), glycolic acid (0.80 g, 10 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (20 mL) and a 1,4-dioxane solution (20 mL) to obtain the desired compound (1.3 g, yield: 57%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-({1-methyl-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using {1-methyl-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methanol produced in Example (36c) (0.25 g, 0.88 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.44 mL, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.44 g, 1.8 mmol) and dichloromethane (4.0 mL) to obtain the desired compound (0.33 g, yield: 81%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(36e) 3-({1-Methyl-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy]benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-({1-methyl-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoate produced in Example (36d) (0.33 g, 0.72 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.1 mL, 1.1 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.28 g, yield: 89%) as a white solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 7.32-7.50 (4H, m), 7.60 (3H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 443 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$+0.10HCl: C, 61.93; H, 3.86; F, 12.78; N, 6.28; Cl, 0.79. Found C, 61.78; H, 3.85; F, 12.55; N, 6.37; Cl, 0.83.

(Example 37) 3-{[6-(3-Fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-186)

(37a) tert-Butyl [5-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3-fluoro-4-methylphenol (0.93 g, 7.4 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.0 g, 7.0 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.29 g, 7.4 mmol) and N,N-dimethylformamide (20 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(37b) tert-Butyl [2-amino-5-(3-fluoro-4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (37a) (2.6 g, 7.0 mmol), iron powder (1.9 g, 35 mmol), ammonium chloride (0.19 g, 3.5 mmol), ethanol (20 mL) and water (10 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(37c) [6-(3-Fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(3-fluoro-4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (37b) (2.4 g, 7.0 mmol), glycolic acid (0.80 g, 10 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (20 mL) and a 1,4-dioxane solution (20 mL) to obtain the desired compound (1.6 g, yield: 81%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (37c) (0.25 g, 0.88 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.44 mL, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.44 g, 1.8 mmol) and dichloromethane (4 mL) to obtain the desired compound (0.30 g, yield: 82%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(37e) 3-{[6-(3-Fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (37d) (0.30 g, 0.72 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.1 mL, 1.1 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.27 g, yield: 94%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_4$: C, 67.97; H, 4.71; F, 4.67; N, 6.89. Found C, 67.58; H, 4.63; F, 4.67; N, 6.91.

(Example 38) 3-{[6-(3-Chloro-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-207)

(38a) tert-Butyl [5-(3-chloro-5-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The desired title compound (7.94 g, yield: 99%) was obtained as a yellow powder according to the method described in Example (31a) using 3-chloro-5-fluorophenol

(2.93 g, 20 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (5.73 g, 20 mmol) and sodium hydride (56%, 0.76 g, 20 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(3-chloro-5-fluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate

The desired title compound (7.34 g, yield: 99%) was obtained as a brown oil according to the method described in Example (31b) using tert-butyl [5-(3-chloro-5-fluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (38a) (7.94 g, 20 mmol) and iron powder (5.59 g, 100 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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-Chloro-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (2.99 g, yield: 49%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (31c) using tert-butyl [2-amino-5-(3-chloro-5-fluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (38b) (7.34 g, 20 mmol) and glycolic acid (3.04 g, 40 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3-chloro-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (1.30 g, yield: 32%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (31d) using [6-(3-chloro-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (38c) (2.99 g, 9.75 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (2.22 g, 14.6 mmol), tri-n-butylphosphine (3.94 g, 19.5 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (4.92 g, 19.5 mmol).

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

(38e) 3-[6-(3-Chloro-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid

The desired title compound (1.26 g, yield: 86%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (33e) using methyl 3-{[6-(3-chloro-5-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (38d) (1.30 g, 2.95 mmol).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz),

7.15 (1H, dt, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.2, 7.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 1.2, 2.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.04 (1H, s).

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

Mp: 209-213°C.

(Example 39) 3-{[6-(3,5-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-181)

(39a) tert-Butyl [5-(3,5-difluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3,5-difluorophenol (2.9 g, 22 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (6.0 g, 21 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.88 g, 22 mmol) and N,N-dimethylformamide (30 mL). The resulting yellow solid was directly used for the next reaction.

(39b) tert-Butyl [2-amino-5-(3,5-difluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(3,5-difluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (39a) (8.4 g, 22 mmol), iron powder (5.9 g, 110 mmol), ammonium chloride (0.59 g, 11 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting red brown solid was directly used for the next reaction.

(39c) [6-(3,5-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(3,5-difluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (39b) (7.7 g, 22 mmol), glycolic acid (2.5 g, 33 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (40 mL) and a 1,4-dioxane solution (40 mL) to obtain the desired compound (4.5 g, yield: 69%) as a pale gray solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(3,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (39c) (0.25 g, 0.88 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.44 mL, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.44 g, 1.8 mmol) and dichloromethane (4.0 mL) to obtain the desired compound (0.32 g, yield: 86%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(3,5-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(3,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (39d) (0.32 g, 0.75 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.9 mL, 1.9 mmol) and 1,4-dioxane (1.5 mL) to obtain the desired compound (0.23 g, yield: 76%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4$+1.00H_2O: C, 61.68; H, 4.24; F, 8.87; N, 6.54. Found C, 61.58; H, 3.95; F, 9.06; N, 6.51.

(Example 40) 3-{[6-(3-Fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-188)

(40a) 1-Fluoro-3-methoxy-5-methylbenzene

A mixed solution of 3-bromo-5-fluoroanisole (2.05 g, 10 mmol), trimethylboroxine (50% solution in THF, 2.51 g, 20 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0.82 g, 1.0 mmol) and cesium carbonate (6.52 g, 20 mmol) in dioxane (100 mL) and water

(50 mL) was stirred with heating under reflux for 10 hours. After leaving to cool, water (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (200 mL) twice. The organic layers were washed with water (100 mL) twice and dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 6:1) to obtain the title compound (1.40 g, yield: 66%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 1-Fluoro-5-methylphenol

A solution of 1-fluoro-3-methoxy-5-methylbenzene obtained in Example (40a) (0.92 g, 6.56 mmol) and boron tribromide (1.0 M solution in methylene chloride, 8.53 mL, 8.53 mmol) in methylene chloride (20 mL) was stirred at 0°C for 10 hours. Water (100 mL) was added to the reaction solution, followed by extraction with methylene chloride (100 mL). Then, the organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 1:1) to obtain the title compound (0.83 g, yield: 99%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [5-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The desired title compound (1.71 g, yield: 69%) was obtained as a yellow oil according to the method described in Example (31a) using 1-fluoro-5-methylphenol obtained in Example (40b) (0.83 g, 6.56 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (1.88 g, 6.56 mmol) and sodium hydride (56%, 0.25 g, 6.56 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(3-fluoro-5-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The desired title compound (1.38 g, yield: 88%) was obtained as a yellow oil according to the method described in Example (31b) using tert-butyl [5-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (40c) (1.71 g, 4.54 mmol) and iron powder (1.27 g, 22.7 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (0.76 g, yield: 67%) was obtained as a pale brown oil according to the method described in Example (31c) using tert-butyl [2-amino-5-

(3-fluoro-5-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (40d) (1.38 g, 3.98 mmol) and glycolic acid (0.61 g, 7.97 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (0.82 g, yield: 74%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (31d) using [6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (40e) (0.76 g, 2.65 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.61 g, 3.98 mmol), tri-n-butylphosphine (1.07 g, 5.31 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.34 g, 5.31 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(3-Fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (0.55 g, yield: 73%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (33e) using methyl 3-{[6-(3-fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-

yl]methoxy}benzoate obtained in Example (40f) (0.82 g, 1.86 mmol).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Mp: 224-226°C.

(Example 41) 3-{[6-(2,5-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-179)

(41a) tert-Butyl [5-(2,5-difluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28a) using 2,5-difluorophenol (5.1 g, 38 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (9.8 g, 34 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.5 g, 38 mmol) and N,N-dimethylformamide (90 mL) to obtain the desired compound (12 g, yield: 92%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 (1 H, d, J = 9.0 Hz).

(41b) tert-Butyl [2-amino-5-(2,5-difluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(2,5-difluorophenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (41a) (12 g, 31 mmol), iron powder (8.4 g, 160 mmol), ammonium chloride (0.84 g, 16 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting red brown solid was directly used for the next reaction.

(41c) [6-(2,5-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(2,5-difluorophenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (41b) (11 g, 31 mmol), glycolic acid (3.6 g, 47 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (40 mL) and a 1,4-dioxane solution (40 mL) to obtain the desired compound (7.6 g, yield: 83%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (41c) (0.25 g, 0.86 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.43 mL, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.43 g, 1.7 mmol) and dichloromethane (4.0 mL) to obtain

the desired compound (0.28 g, yield: 78%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm: 3.84 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 5.40 (2 H, s), 6.65-6.71 (1 H, m), 6.73-6.80 (1 H, m), 7.01-7.05 (2 H, m), 7.11-7.18 (1 H, m), 7.29 (1 H, dd, J = 2.7, 8.2 Hz), 7.38 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 7.67-7.77 (3 H, m).

(41e) 3-{[6-(2,5-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (41d) (0.28 g, 0.67 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.0 mL, 1.0 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.25 g, yield: 91%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4$+0.25H_2O: C, 63.69; H, 4.01; F, 9.16; N, 6.75. Found C, 63.84; H, 4.05; F, 9.22; N, 6.83.

(Example 42) 3-{[6-(3-Ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-170)

(42a) tert-Butyl [5-(3-ethylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The desired title compound (20.5 g, yield: 97%) was obtained as a yellow oil according to the method described in Example (31a) using 3-ethylphenol (6.72 g, 55 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (14.19 g, 49.5 mmol) and sodium hydride (56%, 2.10 g, 55.0 mmol).

^{1}H-NMR (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) tert-Butyl [2-amino-5-(3-ethylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The desired title compound (18.2 g, yield: 99%) was obtained as a pale brown oil according to the method described in Example (31b) using tert-butyl [5-(3-ethylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (42a) (19.8 g, 53.2 mmol) and iron powder (14.9 g, 266 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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-Ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (15.0 g, yield: 83%) was obtained as a brown powder according to the method

described in Example (31c) using tert-butyl [2-amino-5-(3-ethylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (42b) (18.2 g, 53.2 mmol) and glycolic acid (8.09 g, 106 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-[3-ethylphenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (18.5 g, yield: 80%) was obtained as a pale yellow oil according to the method described in Example (31d) using [6-(3-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (42c) (12.5 g, 44.3 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (10.1 g, 66.5 mmol), tri-n-butylphosphine (17.9 g, 88.7 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (22.4 g, 88.7 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(3-Ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (14.2 g, yield: 83%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (33e) using methyl 3-{[6-[3-ethylphenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (42d) (14.7 g, 35.3 mmol).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Mp: 204-208°C.

(Example 43) 3-{[6-(2,4-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-178)

(43a) 5-(2,4-Difluorophenoxy)-N-methyl-2-nitroaniline

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 2,4-difluorophenol (5.2 g, 38 mmol), 5-chloro-N-methylnitroaniline (6.5 g, 35 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.8 g, 46 mmol) and N,N-dimethylformamide (80 mL). The resulting yellow solid was directly used for the next reaction.

(43b) 4-(2,4-Difluorophenoxy)-2-N-methylaminoaniline

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using 5-(2,4-difluorophenoxy)-N-methyl-2-nitroaniline (9.8 g, 35 mmol) produced in Example (43a), iron powder (9.3 g, 170 mmol), ammonium chloride (0.93 g, 17 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting red brown oil was directly used for the next reaction.

(43c) [6-(2,4-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using 4-(2,4-difluorophenoxy)-2-N-methylaminoaniline produced in Example (43b) (2.4 g, 7.0 mmol), glycolic acid (3.1 g, 41 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (40 mL) and a 1,4-dioxane solution (40 mL) to obtain the desired compound (7.7 g, yield: 76%) as a reddish gray solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(2,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(2,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (43c) (0.25 g, 0.86 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.43 mL, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.43 g, 1.7 mmol) and dichloromethane (4.0 mL) to obtain

the desired compound (0.31 g, yield: 84%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(43e) 3-{[6-(2,4-Difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(2,4-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (43d) (0.31 g, 0.73 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.2 mL, 1.2 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.14 g, yield: 48%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4$+0.50H_2O: C, 63.01; H, 4.09; F, 9.06; N, 6.68. Found C, 63.13; H, 3.86; F, 9.20; N, 6.70.

(Example 44) 3-{[1-Methyl-6-(2-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-166)

(44a) tert-Butyl methyl[5-(2-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]carbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28a) using 2-methylphenol (4.53 g, 41.9 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10.0 g, 34.9 mmol) and sodium hydride (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(44b) tert-Butyl [2-amino-5-(2-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28b) using tert-butyl methyl[5-(2-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]carbamate obtained in Example (44a) (12.5 g, 34.9 mmol), iron powder (9.74 g, 174 mmol) and ammonium chloride (0.933 g, 17.4 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(44c) [1-Methyl-6-(2-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (6.71 g, yield: 72%) was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(2-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (44b) (11.5 g, 34.9 mmol) and glycolic acid (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[1-methyl-6-(2-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (7.33 g, yield: 81%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using [1-methyl-6-(2-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (44c) (6.00 g, 22.4 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (4.08 g, 26.8 mmol), tri-n-butylphosphine (8.38 mL, 33.5 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (8.46 g, 33.5 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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 (1 H, 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) 3-{[1-Methyl-6-(2-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (6.13 g, yield: 98%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-{[1-methyl-6-(2-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate (6.50 g, 16.2 mmol) obtained in Example (44d) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (24.2 mL, 24.2 mmol).

^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$.

(Example 45) 3-{[6-(2-Fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-184)

(45a) tert-Butyl [5-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 2-fluoro-5-methylphenol (5.1 g, 40 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10 g, 36 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.6 g, 40 mmol) and N,N-dimethylformamide (70 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(45b) tert-Butyl [2-amino-5-(2-fluoro-5-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (45a) (15 g, 40 mmol), iron powder (11 g, 200 mmol), ammonium chloride (1.1 g, 20 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(45c) [6-(2-Fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(2-fluoro-5-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (45b) (15 g, 40 mmol), glycolic acid (4.0 g, 52 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (30 mL) and a 1,4-dioxane solution (30 mL) to obtain the desired compound (8.0 g, yield: 70%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (45c) (0.25 g, 0.94 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.16 g, 1.0 mmol), tri-n-butylphosphine (0.47 mL, 1.9 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.47 g, 1.9 mmol) and dichloromethane (4 mL) to obtain the desired compound (0.20 g, yield: 49%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(45e) 3-{[6-(2-Fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(2-fluoro-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (45d) (0.20 g, 0.46 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (0.70 mL, 0.70 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.18 g, yield: 95%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_4$+0.20H_2O: C, 67.38; H, 4.77; F, 4.63; N, 6.83. Found C, 67.43; H, 4.71; F, 4.80; N, 6.87.

(Example 46) 3-{[6-(4-Fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-183)

(46a) tert-Butyl [5-(4-fluoro-2-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28a) using 4-fluoro-2-methylphenol (5.28 g, 41.9 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10.0 g, 34.9 mmol) and sodium hydride (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(46b) tert-Butyl [2-amino-5-(4-fluoro-2-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28b) using tert-butyl [5-(4-fluoro-2-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (46a) (13.1 g, 34.9 mmol), iron powder (9.74 g, 174 mmol) and ammonium chloride (0.933 g, 17.4 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(46c) [6-(4-Fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (8.62 g, yield: 86%) was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(4-fluoro-2-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (46b) (12.1 g, 34.9 mmol) and glycolic acid (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(4-fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (8.49 g, yield: 77%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using [6-(4-fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (46c) (7.50 g, 26.2 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (4.78 g, 31.4 mmol), tri-n-butylphosphine (7.85 mL, 31.4 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (7.93 g, 31.4 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(4-Fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (6.48 g, yield: 89%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-{[6-(4-fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (46d) (7.50 g, 17.8 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (26.8 mL, 26.8 mmol).

^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$.

(Example 47) 3-{[6-(3-Fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-195)

(47a) tert-Butyl [5-(3-fluoro-5-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (27a) using known [WO2005037763] 3-fluoro-5-methoxyphenol (4.5 g, 32 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (7.7 g, 27 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.3 g, 32 mmol) and N,N-dimethylformamide (60 mL) to obtain the desired compound (3.7 g, yield: 57%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(3-fluoro-5-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(3-fluoro-5-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (47a) (3.7 g, 9.5 mmol), iron powder (2.5 g, 47 mmol), ammonium chloride (0.25 g, 4.7 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting pale brown oil was directly used for the next reaction.

(47c) [6-(3-Fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(3-fluoro-5-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (47b) (3.1 g, 8.7 mmol), glycolic acid (0.86 g, 11 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (10 mL) and a 1,4-dioxane solution (10 mL) to obtain the desired compound (2.0 g, yield: 75%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3-fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(3-fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (47c) (0.35 g, 1.2 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.19 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.58 mL, 2.3 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.58 g, 2.3 mmol) and dichloromethane (4 mL) to obtain the desired compound (0.31 g, yield: 60%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(47e) 3-{[6-(3-Fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(3-fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (47d) (0.31 g, 0.70 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.1 mL, 1.1 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.20 g, yield: 67%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_5$+0.20H_2O: C, 64.85; H, 4.59; F, 4.46; N, 6.58. Found C, 64.77; H, 4.50; F, 4.58; N, 6.65.

(Example 48) 3-{[6-(2-Fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-182)

(48a) tert-Butyl [5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 2-fluoro-4-methylphenol (5.0 g, 40 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10 g, 36 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.6 g, 40 mmol) and N,N-dimethylformamide (50 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(48b) tert-Butyl [2-amino-5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (48a) (14 g, 36 mmol), iron powder (10 g, 180 mmol), ammonium chloride (0.96 g, 18 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting brown oil was directly used for the next reaction.

(48c) [6-(2-Fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(2-fluoro-4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (48b) (13 g, 36 mmol), glycolic acid (3.0 g, 47 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (30 mL) and a 1,4-dioxane solution (30 mL) to obtain the desired compound (9.0 g, yield: 87%) as a pale brown solid, which was directly used for the next reaction.

(48d) Methyl 3-{[6-(2-fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(2-fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (48c) (0.35 g, 1.2 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.19 g, 1.3 mmol), tri-n-butylphosphine (0.58 mL, 2.3 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.58 g, 2.3 mmol) and dichloromethane (4 mL) to obtain the desired compound (0.38 g, yield: 78%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(48e) 3-{[6-(2-Fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(2-fluoro-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (48d) (0.38 g, 0.90 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.4 mL, 1.4 mmol) and 1,4-dioxane (1.5 mL) to obtain the desired compound (0.41 g, yield: 100%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_4+0.20H_2O$: C, 67.38; H, 4.77; F, 4.63; N, 6.83. Found C, 67.46; H, 4.72; F, 4.75; N, 6.89.

(Example 49) 3-{[1-Methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-168)

(49a) tert-Butyl methyl[5-(4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]carbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a yellow powder according to the method described in Example (28a) using 4-methylphenol (4.53 g, 41.9 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10.0 g, 34.9 mmol) and sodium hydride (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(49b) tert-Butyl [2-amino-5-(4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28b) using tert-butyl methyl[5-(4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]carbamate obtained in Example (49a) (12.5 g, 34.9 mmol), iron powder (9.74 g, 174 mmol) and ammonium chloride (0.933 g, 17.4 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(49c) [1-Methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (8.31 g, yield: 89%) was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (49b) (11.5 g, 34.9 mmol) and glycolic acid (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (9.40 g, yield: 83%) was obtained as a white brown powder according to the method described in Example (28d) using [1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (49c) (7.50 g, 28.0 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (5.10 g, 33.5 mmol), tri-n-butylphosphine (8.38 mL, 33.5 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (8.46 g, 33.5 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[1-Methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (5.91 g, yield: 68%) was obtained as a white powder according to the method

described in Example (28e) using methyl 3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate (9.00 g, 22.4 mmol) obtained in Example (49d) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (33.6 mL, 33.6 mmol).

^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$.

(Example 50) 3-{[6-(5-Fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-185)

(50a) tert-Butyl [5-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28a) using 5-fluoro-2-methylphenol (5.28 g, 41.9 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10.0 g, 34.9 mmol) and sodium hydride (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(50b) tert-Butyl [2-amino-5-(5-fluoro-2-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28b) using tert-butyl [5-(5-fluoro-2-

methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (50a) (13.1 g, 34.9 mmol), iron powder (9.74 g, 174 mmol) and ammonium chloride (0.933 g, 17.4 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(50c) [6-(5-Fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (8.52 g, yield: 85%) was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(5-fluoro-2-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (50b) (12.1 g, 34.9 mmol) and glycolic acid (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (7.15 g, yield: 65%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using [6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (50c) (7.50 g, 26.2 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (4.78 g, 31.4 mmol), tri-n-butylphosphine (7.85 mL, 31.4 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (7.93 g, 31.4 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(5-Fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (6.29 g, yield: 93%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-{[6-(5-fluoro-2-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (50d) (7.00 g, 16.7 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (25.0 mL, 25.0 mmol).

^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$.

(Example 51) 3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-191)

(51a) tert-Butyl [5-(2-fluoro-5-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (27a) using known [Can. J. Chem., 1988, Vol. 66, p. 1479-1482] 2-fluoro-5-methoxyphenol (4.6 g, 32 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (7 g, 36 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.3 g, 32 mmol) and N,N-dimethylformamide (60 mL) to obtain the desired compound (5.5 g, yield: 57%) as a yellow oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(2-fluoro-5-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(2-fluoro-5-methoxyphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (51a) (5.5 g, 14 mmol), iron powder (6.5 g, 120 mmol), ammonium chloride (0.65 g, 12 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(51c) [6-(2-Fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(2-fluoro-5-methoxyphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (51b) (5.0 g, 14 mmol), glycolic acid (1.4 g, 18 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (30 mL) and a 1,4-dioxane solution (30 mL) to obtain the

desired compound (2.3 g, yield: 64%) as a pale brown solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(2-fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(2-fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (51c) (2.7 g, 8.8 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (1.3 g, 8.8 mmol), tri-n-butylphosphine (4.4 mL, 18 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (4.5 g, 18 mmol) and dichloromethane (4 mL) to obtain the desired compound (3.7 g, yield: 95%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(2-Fluoro-5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(2-fluoro-

5-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (51d) (3.7 g, 8.4 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (13 mL, 13 mmol) and 1,4-dioxane (10 mL) to obtain the desired compound (2.9 g, yield: 81%) as a white solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.68 (4H, s), 3.81 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J = 2.9, 6.8 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{19}FN_2O_5$+0.20H_2O: C, 64.85; H, 4.59; F, 4.46; N, 6.58. Found C, 64.74; H, 4.38; F, 4.63; N, 6.51.

(Example 52) 3-({6-[3-(Dimethylamino)phenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoic acid (Compound No. 1-177)

(52a) Methyl 3-({6-[3-(dimethylamino)phenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using known [US6432993 B1] {6-[3-(dimethylamino)phenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methanol (0.30 g, 1.0 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.15 g, 1.0 mmol), tri-n-butylphosphine (0.50 mL, 2.0 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.51 g, 2.0 mmol) and dichloromethane (3.0 mL) to obtain the desired compound (0.37 g, yield: 84%) as a colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.93 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.27-6.35 (1H, m), 6.43 (1H, t, J = 2.4 Hz), 6.4 6.51 (1 H, m), 7.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 3.3, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.75 (3 H, m).

MS (FAB) m/z: 432 $(M+H)^+$.

(52b) 3-({6-[3-(Dimethylamino)phenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-({6-[3-(dimethylamino)phenoxy]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl}methoxy)benzoate produced in Example (52a) (0.44 g, 1.0 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.5 mL, 1.5 mmol) and 1,4-dioxane (1.0 mL) to obtain the desired compound (0.33 g, yield: 79%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{23}N_3O_4$+0.20H_2O: C, 68.46; H, 5.60; N, 9.98. Found C, 68.33; H, 5.52; N, 9.98.

(Example 53) 3-{[6-(3-Methoxy-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-206)

(53a) tert-Butyl [5-(3-methoxy-5-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3-methoxy-5-methylphenol (4.9 g, 35 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (8.1 g, 1.7 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.7 g, 42 mmol) and N,N-dimethylformamide (50 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(53b) tert-Butyl [2-amino-5-(3-methoxy-5-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(3-methoxy-5-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (53a) (11 g, 28 mmol), iron powder (7.6 g, 140 mmol), ammonium chloride (0.75 g, 14 mmol), ethanol (40 mL) and water (10 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(53c) [6-(3-Methoxy-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(3-methoxy-5-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (53b) (10 g, 28 mmol), glycolic acid (2.8 g, 37 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (20 mL) and 1,4-

dioxane (20 mL). The resulting pale brown solid was directly used for the next reaction.

(53d) Methyl 3-{[6-(3-methoxy-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28d) using [6-(3-methoxy-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (53c) (5.1 g, 17 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (2.6 g, 17 mmol), tri-n-butylphosphine (8.6 mL, 34 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (8.6 g, 34 mmol) and dichloromethane (50 mL). The resulting pale brown solid was directly used for the next reaction.

(53e) 3-{[6-(3-Methoxy-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(3-methoxy-5-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (53d) (7.4 g, 17 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (26 mL, 26 mmol) and 1,4-dioxane (25 mL) to obtain the desired compound (5.2 g, yield: 70%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5$: C, 68.89; H, 5.30; N, 6.69. Found C, 68.64; H, 5.26; N, 6.59.

(Example 54) 3-{[6-(3-Methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-204)

(54a) tert-Butyl [5-(3-methoxy-4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28a) using 5-fluoro-2-methylphenol (5.78 g, 41.9 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10.0 g, 34.9 mmol) and sodium hydride (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(54b) tert-Butyl [2-amino-5-(3-methoxy-4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28b) using tert-butyl [5-(3-methoxy-4-methylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (54a) (13.6 g, 34.9 mmol), iron powder (9.74 g, 174 mmol) and ammonium chloride (0.933 g, 17.4 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(54c) [6-(3-Methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (8.93 g, yield: 86%) was obtained as a brown powder according to the method

described in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(3-methoxy-4-methylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (54b) (12.5 g, 34.9 mmol) and glycolic acid (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3-methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (8.26 g, yield: 71%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using [6-(3-methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (54c) (8.00 g, 26.8 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (4.90 g, 32.2 mmol), tri-n-butylphosphine (8.04 mL, 32.2 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (8.12 g, 32.2 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(3-Methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (7.44 g, yield: 96%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-{[6-(3-methoxy-4-methylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (54d) (8.00 g, 18.5 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (27.8 mL, 27.8 mmol).

^{1}H NMR (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^+.

(Example 55) 3-{[6-(3,4-Dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-198)

(55a) tert-Butyl [5-(3,4-dimethylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28a) using 3,4-dimethylphenol (5.11 g, 41.9 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (10.0 g, 34.9 mmol) and sodium hydride (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(55b) tert-Butyl [2-amino-5-(3,4-dimethylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

A crude product of the desired title compound was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28b) using tert-butyl [5-(3,4-dimethylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate obtained in Example (55a) (13.0 g, 34.9 mmol), iron powder (9.74 g, 174 mmol) and ammonium chloride (0.933 g, 17.4 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(55c) [6-(3,4-Dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The desired title compound (7.98 g, yield: 81%) was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(3,4-dimethylphenoxy)phenyl]methylcarbamate obtained in Example (55b) (11.9 g, 34.9 mmol) and glycolic acid (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[6-(3,4-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (8.36 g, yield: 81%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using [6-(3,4-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

obtained in Example (55c) (7.00 g, 24.8 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (4.53 g, 29.8 mmol), tri-n-butylphosphine (7.43 mL, 29.8 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (7.51 g, 29.8 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[6-(3,4-Dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (6.21 g, yield: 80%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-{[6-(3,4-dimethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (55d) (8.00 g, 19.2 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (28.8 mL, 28.8 mmol).

^{1}H NMR (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^+.

(Example 56) 3-{[6-(4-Ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-171)

(56a) tert-Butyl [5-(4-ethylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 4-ethylphenol (4.0 g, 33 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (7.5 g, 26 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 2.0 g, 51 mmol) and N,N-dimethylformamide (50 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(56b) tert-Butyl [2-amino-5-(4-ethylphenoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(4-ethylphenoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (56a) (11 g, 26 mmol), iron powder (7.0 g, 130 mmol), ammonium chloride (0.70 g, 13 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting red oil was directly used for the next reaction.

(56c) [6-(4-Ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (34c) using tert-butyl [2-amino-5-(4-ethylphenoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (56b) (9.0 g, 26 mmol), glycolic acid (2.6 g, 34 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (20 mL) and a 1,4-dioxane solution (20 mL) to obtain the desired

compound (5.8 g, yield: 78%) as a pale brown solid, which was directly used for the next reaction.

(56d) Methyl 3-{[6-(4-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(4-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (56c) (5.3 g, 19 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (2.8 g, 19 mmol), tri-n-butylphosphine (9.3 mL, 37 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (9.4 g, 37 mmol) and dichloromethane (50 mL) to obtain the desired compound (5.6 g, yield: 72%) as a pale red solid.

MS (FAB) m/z: 417 $(M+H)^+$.

(56e) 3-{[6-(4-Ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(4-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (56d) (5.6 g, 14 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (20 mL, 20 mmol) and 1,4-dioxane (25 mL) to obtain the desired compound (5.1 g, yield: 94%) as a white solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.7, 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

£90

MS (FAB) m/z: 403 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_4+0.20H_2O$: C, 70.99; H, 5.56; N, 6.90. Found C, 70.82; H, 5.32; N, 6.88.

(Example 57) 3-{[6-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-210)

(57a) tert-Butyl [5-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using known [J. Am. Chem. Soc., 1948, Vol. 70, p. 3619] 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-ol (2.2 g, 16 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (4.0 g, 14 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.66 g, 16 mmol) and N-methylpyrrolidinone (30 mL). The resulting yellow oil was directly used for the next reaction.

(57b) tert-Butyl [2-amino-5-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (57a) (5.4 g, 14 mmol), iron powder (3.7 g, 70 mmol), ammonium chloride (0.37 g, 7.0 mmol), ethanol (40 mL) and water (20 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(57c) Methyl 3-[2-({2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)phenyl}amino)-2-oxoethoxy]benzoate

tert-Butyl [2-amino-5-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (57b) (5.0 g, 14 mmol) and [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid (2.9 g, 14 mmol) were dissolved in dichloromethane (100 mL). 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (3.2 g, 17 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 2.2 hours. A sodium bicarbonate aqueous solution was added, followed by extraction with dichloromethane twice. Then, the organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting solid was directly used for the next reaction.

(57d) Methyl 3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate monohydrochloride

Methyl 3-[2-({2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]-4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)phenyl}amino)-2-oxoethoxy]benzoate produced in Example (57c) (7.7 g, 14 mmol) was dissolved in a 5 N hydrochloric acid-ethyl acetate solution (50 mL), and the mixture was heated under reflux for two hours. After cooling to room temperature, the precipitated pale red solid was collected by filtration to obtain the desired compound (7.9 g, yield: 100%).

^{1}H-NMR (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) 3-{[6-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate monohydrochloride produced in Example (57d) (6.5 g, 14 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (56 mL, 56 mmol) and 1,4-dioxane (60 mL) to obtain the desired compound (4.3 g, yield: 74%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{20}N_2O_5$+0.33H_2O: C, 68.24; H, 4.93; N, 6.63. Found C, 68.34; H, 4.84; N, 6.79.

(Example 58) 3-{[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-211)

(58a) tert-Butyl [5-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using sesamol (2.9 g, 21 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (5.0 g, 17 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 0.82 g, 21 mmol) and N-methylpyrrolidinone (50 mL). The resulting brown oil was directly used for the next reaction.

(58b) tert-Butyl [2-amino-5-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (58a) (6.8 g, 17 mmol), iron powder (4.7 g, 87 mmol), ammonium chloride (0.47 g, 8.7 mmol), ethanol (40 mL) and water (20 mL). The resulting brown oil was directly used for the next reaction.

(58c) Methyl 3-[2-({4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]phenyl}amino)-2-oxoethoxy]benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (57c) using tert-butyl [2-amino-5-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (58b) (6.7 g, 17 mmol), [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid (3.7 g, 17 mmol), 1-

ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (4.0 g, 21 mmol) and dichloromethane (70 mL) to obtain a solid, which was directly used for the next reaction.

(58d) Methyl 3-{[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate monohydrochloride

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (57d) using methyl 3-[2-({4-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]phenyl}amino)-2-oxoethoxy]benzoate produced in Example (58c) (9.6 g, 17 mmol) and a 5 N hydrochloric acid-ethyl acetate solution (50 mL) to obtain the desired compound (7.3 g, yield: 89%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.11 (3H, br. s.), 3.93 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (1H, br s), 6.86-6.93 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 2.2, 8.0 Hz), 7.42 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, br. s.), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(58e) 3-{[6-(1,3-Benzodioxol-5-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate monohydrochloride produced in Example (58d) (7.3 g, 15 mmol), a 2 N sodium hydroxide aqueous solution (31 mL, 62 mmol) and 1,4-dioxane (60 mL) to

obtain the desired compound (6.3 g, yield: 98%) as a white solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 13.07 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 419 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_2H_{18}N_2O_6$+0.25H_2O: C, 65.32; H, 4.41; N, 6.62. Found C, 65.54; H, 4.71; N, 6.65.

(Example 59) 3-{[6-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}-5-fluorobenzoic acid (Compound No. 1-220)

(59a) Methyl 3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}-5-fluorobenzoate

The desired title compound (362 mg, yield: 81%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using [6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (9b) (300 mg, 0.978 mmol), methyl 5-fluoro-3-hydroxybenzoate (200 mg, 1.17 mmol), tri-n-butylphosphine (0.366 mL, 1.47 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (370 mg, 1.47 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.71-6.76 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 2.7, 10.2 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 8.6

Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 0.6, 8.6 Hz).

(59b) 3-{[6-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}-5-fluorobenzoic acid

The desired title compound (292 mg, yield: 85%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}-5-fluorobenzoate obtained in Example (59a) (354 mg, 0.772 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.16 mL, 1.16 mmol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.83 (1H, ddd, J = 1.2, 2.7, 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.7, 10.6 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35 (1H, ddd, J = 2.3, 2.3, 10.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 445 $(M+H)^+$.

(Example 60) 3-Fluoro-5-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-218)

(60a) Methyl 3-fluoro-5-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (387 mg, yield: 84%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using [6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example

197

(29c) (300 mg, 1.06 mmol), methyl 5-fluoro-3-hydroxybenzoate (197 mg, 1.16 mmol), tri-n-butylphosphine (0.395 mL, 1.58 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (399 mg, 1.58 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.56-6.60 (2H, m), 6.63-6.67 (1H, m), 7.00-7.07 (3H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(60b) 3-Fluoro-5-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (303 mg, yield: 83%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-fluoro-5-{[6-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (60a) (376 mg, 0.862 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.29 mL, 1.29 mmol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (FAB) m/z: 423 $(M+H)^+$.

(Example 61) 3-Fluoro-5-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-212)

(61a) Methyl 3-fluoro-5-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (426 mg, yield: 91%) was obtained as a pink powder according to the method described in Example (28d) using [6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (7c) (300 mg, 1.10 mmol), methyl 5-fluoro-3-hydroxybenzoate (206 mg, 1.21 mmol), tri-n-butylphosphine (0.413 mL, 1.65 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (417 mg, 1.65 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.66-6.72 (1H, m), 6.75-6.81 (2H, m), 7.01-7.06 (3H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m).

(61b) 3-Fluoro-5-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (304 mg, yield: 80%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-fluoro-5-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (61a) (395 mg, 0.931 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.40 mL, 1.40 mmol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.28-7.44 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 13.37 (1H, s).

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

199

(Example 62) 3-Fluoro-5-{[6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-219)

(62a) Methyl 3-fluoro-5-{[6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (432 mg, yield: 94%) was obtained as a yellow oil according to the method described in Example (28d) using [6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (30c) (300 mg, 1.06 mmol), methyl 5-fluoro-3-hydroxybenzoate (197 mg, 1.16 mmol), tri-n-butylphosphine (0.395 mL, 1.58 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (399 mg, 1.58 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.87-6.93 (3H, m), 6.97-7.05 (4H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(62b) 3-Fluoro-5-{[6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (332 mg, yield: 82%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-fluoro-5-{[6-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (62a) (420 mg, 0.962 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.44 mL, 1.44 mmol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 6.92-7.01 (4H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.37 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 423 $(M+H)^+$.

(Example 63) 3-Fluoro-5-{[6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-213)

(63a) Methyl 3-fluoro-5-{[6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (263 mg, yield: 56%) was obtained as a yellow powder according to the method described in Example (28d) using [6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol obtained in Example (27c) (300 mg, 1.10 mmol), methyl 5-fluoro-3-hydroxybenzoate (206 mg, 1.21 mmol), tri-n-butylphosphine (0.413 mL, 1.65 mmol) and 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (417 mg, 1.65 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.92-7.09 (7H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(63b) 3-Fluoro-5-{[6-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (197 mg, yield: 80%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-fluoro-5-{[6-

(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (63a) (255 mg, 0.601 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (0.900 mL, 0.900 mmol).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 2.3, 10.6 Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 13.37 (1H, s).

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

(Example 64) 3-{[1-Methyl-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-208)

(64a) tert-Butyl [5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The title substance (1.59 g, yield: 60%) was obtained as a yellow oil by synthesis in the same manner as in Example (28a) using tetrahydro-4-pyranol (780 mg, 7.5 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.15 g, 7.5 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 290 mg, 7.5 mmol) and N,N-dimethylformamide (30 mL) and purification using an automatic purification system (Isco, 15% ethyl acetate-hexane).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) tert-Butyl [2-amino-5-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (64a) (3.2 g, 8.8 mmol), iron powder (2.4 g, 12 mmol), ammonium chloride (0.24 g, 1.2 mmol), ethanol (40 mL) and water (20 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(64c) [6-(6-Tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (64b) (2.9 g, 8.8 mmol), glycolic acid (1.0 g, 13 mmol) and a 4 N hydrochloric acid-1,4-dioxane solution (40 mL). The resulting dark brown oil was directly used for the next reaction.

(64d) Methyl 3-{[1-methyl-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (64c) (0.30 g, 1.1 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.25 g, 1.7 mmol), tri-n-butylphosphine (0.55 mL, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.56 g, 2.2 mmol) and dichloromethane (6.0 mL) to obtain the desired compound (0.36 g, yield: 81%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[1-Methyl-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[1-methyl-(6-tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (64d) (0.34 g, 0.84 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (1.3 mL, 1.3 mmol) and 1,4-dioxane to obtain the desired compound (0.10 g, yield: 37%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{24}H_{22}N_2O_5$+0.14H_2O: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Found C, 66.85; H, 4.46; N, 7.21; F, 4.81.

(Example 65) 3-[(6-Cyclopentyloxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoic acid (Compound No. 1-162)

(65a) tert-Butyl (5-cyclopentyloxy-2-nitrophenyl)methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using cyclopentanol (861 mg, 10 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.87 g, 10 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 380 mg, 10 mmol) and N,N-dimethylformamide (40 mL). The resulting oil (3.28 g) was directly used for the next reaction.

(65b) tert-Butyl [2-amino-5-(cyclopentyloxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl (5-cyclopentyloxy-2-nitrophenyl)methylcarbamate produced in Example (65a) (3.27 g, 9.7 mmol), iron powder (2.6 g, 49 mmol), ammonium chloride (0.26 g, 4.9 mmol), ethanol (50 mL) and water (25 mL). The resulting oil (2.98 g) was directly used for the next reaction.

(65c) [6-(Cyclopentyloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

tert-Butyl [2-amino-5-(cyclopentyloxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (65b) (2.98 g, 9.7 mmol), glycolic acid (1.1 g, 14.6 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (25 ml) and dioxane (25 mL) were heated under reflux for 19 hours. The reaction solution was cooled to room temperature and then a saturated sodium bicarbonate aqueous solution was added, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, and then dried over

anhydrous sodium sulfate and filtered. Subsequently, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The resulting crude product was washed with diisopropyl ether to obtain the desired compound (0.75 g, yield for three steps: 31%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-[(6-cyclopentyloxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(cyclopentyloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (65c) (0.75 g, 3.1 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (0.70 g, 6.1 mmol), tri-n-butylphosphine (1.5 mL, 6.1 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (1.54 g, 2.2 mmol) and dichloromethane (30 mL) to obtain the desired compound (0.70 g, yield: 60%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(65e) 3-[(6-Cyclopentyloxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-[(6-

cyclopentyloxy-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methoxy]benzoate produced in Example (65d) (0.69 g, 1.83 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (2.75 mL, 2.75 mmol) and 1,4-dioxane (2.75 mL) to obtain the desired compound (0.21 g, yield: 31%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+Na)^+$.

Anal. calcd for $C_{21}H_{22}N_2O_4+0.2H_2O$: C, 68.17; H, 6.10; N, 7.57. Found C, 68.34; H, 6.10; N, 7.54.

(Example 66) 3-{[1-Methyl-(6-tetrahydrofuran-3-yloxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-209)

(66a) tert-Butyl [5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3-hydroxytetrahydrofuran (881 mg, 10 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (2.87 g, 10 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 380 mg, 10 mmol) and N,N-dimethylformamide (40 mL). The resulting oil (2.93 g) was directly used for the next reaction.

(66b) tert-Butyl [2-amino-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (66a) (2.93 g, 8.7 mmol), iron powder (2.3 g, 43 mmol), ammonium chloride (0.23 g, 4.3 mmol), ethanol (40 mL) and water (20 mL). The resulting oil (2.67 g) was directly used for the next reaction.

(66c) [6-(Tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28c) using tert-butyl [2-amino-5-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (66b) (2.67 g, 8.7 mmol), glycolic acid (1.0 g, 13.0 mmol), a 5 N hydrochloric acid solution (25 ml) and dioxane (25 mL). The resulting oil (1.39 g, yield: 65%) was directly used for the next reaction.

(66d) Methyl 3-{[6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28d) using [6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methanol produced in Example (66c) (1.39 g, 5.6 mmol), methyl 3-hydroxybenzoate (2.83 g, 11.2 mmol), tri-n-butylphosphine (2.8 mL, 11.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (2.83 g, 11.2 mmol) and dichloromethane (56 mL) to obtain

the desired compound (1.28 g, yield: 60%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(66e) 3-{[6-(Tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (66d) (1.28 g, 3.35 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (5.0 mL, 5.0 mmol) and 1,4-dioxane (5.0 mL) to obtain the desired compound (0.55 g, yield: 45%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+Na)^+$.

Anal. calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_5+0.2H_2O$: C, 64.58; H, 5.53; N, 7.53. Found C, 64.55; H, 5.43; N, 7.43.

(Example 67) 3-{[6-(1-Ethylpropoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-161)

(67a) tert-Butyl [5-(1-ethoxypropoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3-pentanol (4.23 g, 48 mmol), tert-butyl (5-chloro-2-nitrophenyl)methylcarbamate (11.47 g, 40 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 1.83 g, 48 mmol) and N,N-dimethylformamide (200 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(67b) tert-Butyl [2-amino-5-(1-ethylpropoxy)phenyl]methylcarbamate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using tert-butyl [5-(1-ethylpropoxy)-2-nitrophenyl]methylcarbamate produced in Example (67a) (13.54 g, 40 mmol), iron powder (10.71 g, 200 mmol), ammonium chloride (1.07 g, 20 mmol), ethanol (100 mL) and water (100 mL). The resulting oil was directly used for the next reaction.

(67c) Methyl 3-[2-({1-ethylpropoxy)-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]phenyl}amino)-2-oxoethoxy]benzoate

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (68d) using tert-butyl [2-amino-5-(1-ethoxypropoxy)phenyl]methylcarbamate produced in Example (67b) (12.34 g, 40 mmol), [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid (8.41 g, 40 mmol),

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (8.43 g, 44 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (5.95 g, 44 mmol) and dichloromethane (100 mL) to obtain a solid, which was directly used for the next reaction.

(67d) Methyl 3-{[6-(1-ethylpropoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate

Methyl 3-[2-({1-ethylpropoxy)-2-[(tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino]phenyl}amino)-2-oxoethoxy]benzoate produced in Example (67c) was dissolved in 4 N hydrochloric acid-dioxane, and the mixture was heated under reflux for 10 minutes. After cooling to room temperature, the reaction solution was evaporated under reduced pressure, and dichloromethane was added to the resulting residue. The mixture was washed with a saturated sodium aqueous bicarbonate solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. Then, the filtrate was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by an automatic purification system manufactured by Isco (30% ethyl acetate-hexane) and washed with diisopropyl ether-hexane to obtain the title compound (7.7 g, yield for four steps: 61%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

211

(67e) 3-{[6-(1-Ethylpropoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(1-ethylpropoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (67d) (7.69 g, 20.11 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (30.16 mL, 30.16 mmol) and tetrahydrofuran (100 mL) to obtain the desired compound (6.8 g, yield: 92%) as a colorless solid.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.53-1.65 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.26 (1H, s), 5.38 (2H, s), 6.77-6.81 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 12.99 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 391 $(M+Na)^+$.

Anal. calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_4$: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60. Found C, 68.20; H, 6.52; N, 7.58.

(Example 68) 3-{[5-(3-Fluoro-4-methylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-227)

(68a) 6-(3-Fluoro-4-methylphenoxy)-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine

The desired title compound (1.94 g, yield: 70%) was obtained as a yellow powder according to the method described in Example (31a) using 6-chloro-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine (J. Med. Chem., 43, 3052, 2000, 1.88

g, 10 mmol), 3-fluoro-4-methylphenol (1.51 g, 12 mmol) and sodium hydride (56%, 0.46 g, 12.0 mmol).

^{1}H-NMR (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-methylphenoxy)-N^2-methylpyridine-2,3-diamine

The desired title compound (1.73 g, yield: 99%) was obtained as a brown oil according to the method described in Example (31b) using 6-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine obtained in Example (68a) (1.94 g, 7.0 mmol) and iron powder (1.95 g, 35.0 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) [3-(Methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid

A solution of t-butyl bromoacetate (506 g, 2.6 mol), methyl 3-hydroxybenzoate (395 g, 2.60 mol) and potassium carbonate (789 g, 5.71 mol) in DMF (2 L) was stirred at room temperature for four hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and ethyl acetate (2 L) was added. The mixture was washed with water (1 L) twice, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to obtain crude t-butyl [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetate. Anisole (100 mL) and trifluoroacetic acid (680 mL) were added to a

solution of the ester in methylene chloride (1 L), and the mixture was stirred at room temperature for three days. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from diisopropyl ether to obtain the title compound (476 g, 87%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-(2-{[6-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-2-(methylamino)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate

A solution of 6-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-N^2-methylpyridine-2,3-diamine obtained in Example (68b) (1.11 g, 4.49 mmol), [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid obtained in Example (68c) (0.94 g, 4.49 mmol), WSC·HCl (0.86 g, 4.49 mmol) and HOBt (0.61 g, 4.49 mmol) in methylene chloride (100 mL) was stirred at room temperature for one day. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Then, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 1:1) to obtain the title compound (1.97 g, yield: 79%) as a brown oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-{[5-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoate

Methyl 3-(2-{[6-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-2-(methylamino)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate obtained in Example (68d) (1.56 g, 3.55 mmol) and acetic acid (20 mL) were stirred at 80°C for one day. After leaving to cool, water (100 mL) was added to the reaction mixture, followed by extraction with ethyl acetate (100 mL). Then, the organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate (100 mL) twice and dried over anhydrous sodium sulfate. After concentration under reduced pressure, the residue was purified by silica gel chromatography (hexane:ethyl acetate, 1:1) to obtain the title compound (1.13 g, yield: 76%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) 3-{[5-(3-Fluoro-4-methylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (0.79 g, yield: 72%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (33e) using methyl 3-{[5-(3-fluoro-4-methylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-

yl]methoxy}benzoate obtained in Example (68e) (1.13 g, 2.68 mmol).

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Mp: 205-207°C.

(Example 69) 3-{[3-Methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-221)

(69a) N-Methyl-6-(4-methylphenoxy)-3-nitropyridin-2-amine

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 4-methylphenol (5.0 g, 46 mmol), 6-chloro-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine (7.4 g, 39 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 2.0 g, 51 mmol) and N,N-dimethylformamide (50 mL). The resulting dark brown solid was directly used for the next reaction.

(69b) 3-Amino-2-N-methylamino-6-(4-methylphenoxy)pyridine

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28b) using N-methyl-6-(4-methylphenoxy)-3-nitropyridin-2-amine produced in the Example (69a) (10 g, 39 mmol), iron powder (11 g, 200 mmol), ammonium chloride

Organización y
Digitalización

PATENTE DE INVENCIÓN

09-125396

2/3

(1.1 g, 20 mmol), ethanol (30 mL) and water (15 mL). The resulting oil was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 6/1 -> 3/2). The desired compound (2.2 g, yield: 25%) was obtained as a dark brown oil by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-(2-{[2-(methylamino)-6-(4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28c) using 3-amino-2-N-methylamino-6-(4-methylphenoxy)pyridine (2.2 g, 9.7 mmol) produced in Example (69b), [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid (2.0 g, 9.7 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.2 g, 12 mmol), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (1.8 g, 12 mmol) and dichloromethane (40 mL). The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography (elution solvent: hexane/ethyl acetate = 3/1 -> 6/5). The desired compound (3.7 g, yield: 90%) was obtained as a dark green oil by drying under reduced pressure.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $(M+H)^+$.

(69d) Methyl 3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate monohydrochloride

Methyl 3-(2-{[2-(methylamino)-6-(4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate produced in Example (69c) (3.7 g, 8.7 mmol) was dissolved in acetic acid (40 mL), and the solution was heated under reflux for 3.5 hours. After cooling to room temperature, a sodium bicarbonate aqueous solution (100 mL) was added to the concentrated reaction solution, followed by extraction with ethyl acetate (120 mL × 2). The resulting organic layers were washed with water (100 mL) and brine (80 mL) and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the resulting pale brown oil was directly used for the next reaction.

(69e) 3-{[6-(4-Ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[6-(4-ethylphenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (69d) (3.5 g, 8.3 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (18 mL, 18 mmol) and 1,4-dioxane (20 mL) to obtain the desired compound (2.8 g, yield: 82%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{22}H_{19}N_3O_4$: C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79. Found C, 67.69; H, 4.71; N, 10.72.

(Example 70) 3-{[5-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-223)

(70a) 6-(3,4-Dimethylphenoxy)-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine

A crude product of the desired title compound was obtained as a yellow powder according to the method described in Example (28a) using 3,4-dimethylphenol (5.47 g, 44.8 mmol), 6-chloro-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine (7.00 g, 37.3 mmol) and sodium hydride (63%, 1.71 g, 44.8 mmol). The crude product was directly used for the next reaction.

(70b) 6-(3,4-Dimethylphenoxy)-N2-methylpyridine-2,3-diamine

The desired title compound (2.83 g, yield: 31%) was obtained as a brown oil according to the method described in Example (28b) using 6-(3,4-dimethylphenoxy)-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine obtained in Example (70a) (10.2 g,

37.3 mmol), iron powder (10.4 g, 187 mmol) and ammonium chloride (1.00 g, 18.7 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-(2-{[6-(3,4-dimethylphenoxy)-2-(methylamino)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate

The desired title compound (4.45 g, yield: 88%) was obtained as a brown powder according to the method described in Example (28c) using 6-(3,4-dimethylphenoxy)-N2-methylpyridine-2,3-diamine obtained in Example (70b) (2.83 g, 11.6 mmol), [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid (2.44 g, 11.6 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (2.23 g, 11.6 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (1.57 g, 11.6 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.25 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2.7, 8.2 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.7, 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

(70d) Methyl 3-{[5-(3,4-dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (3.21 g, yield: 75%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28d) using methyl 3-(2-{[6-(3,4-

dimethylphenoxy)-2-(methylamino)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate obtained in Example (70c) (4.45 g, 10.2 mmol) and acetic acid (51.0 mL).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.27 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.3, 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (2H, m).

(70e) 3-{[5-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (2.90 g, yield: 95%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-{[5-(3,4-dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (70d) (3.16 g, 7.57 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (11.4 mL, 11.4 mmol).

^{1}H NMR (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 $(M+H)^+$.

221

(Example 71) 3-{[5-(3,5-Dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-225)

(71a) 6-(3,5-Dimethylphenoxy)-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (28a) using 3,5-dimethylphenol (5.0 g, 45 mmol), 6-chloro-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine (7.1 g, 38 mmol), sodium hydride (> 56% in oil, 2.0 g, 49 mmol) and N,N-dimethylformamide (50 mL). The resulting yellow solid was directly used for the next reaction.

(71b) 3-Amino-6-(3,5-dimethylphenoxy)-2-N-methylaminopyridine

6-(3,5-Dimethylphenoxy)-N-methyl-3-nitropyridin-2-amine produced in Example (71a) (10 g, 37 mmol) was dissolved in ethanol (100 mL) in a nitrogen atmosphere and 10% palladium/carbon (2.0 g) was added. The atmosphere was replaced with hydrogen and the mixture was vigorously stirred at room temperature for 1.2 hours. The atmosphere was replaced again with nitrogen and then the catalyst was filtered off through celite. The filtrate was dried under reduced pressure to obtain the desired compound as a red purple oil, which was directly used for the next reaction.

(71c) Methyl 3-(2-{[6-(3,5-dimethylphenoxy)-2-(methylamino)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate

The synthesis was carried out in the same manner as in Example (57c) using 3-amino-6-(3,5-dimethylphenoxy)-2-

N-methylaminopyridine (12 g, 37 mmol) produced in Example (71b), [3-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid (7.7 g, 37 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (8.4 g, 44 mmol) and dichloromethane (150 mL). The resulting desired compound as a gray amorphous compound was directly used for the next reaction.

(71d) Methyl 3-{[5-(3,5-dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoate

Methyl 3-(2-{[6-(3,5-dimethylphenoxy)-2-(methylamino)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate produced in Example (71c) (16 g, 37 mmol) was dissolved in acetic acid (150 mL), and the mixture was heated under reflux for 2.5 hours. The reaction solution was concentrated. Ethyl acetate (5 mL) and a saturated sodium bicarbonate aqueous solution were added and the mixture was ultrasonically treated. The precipitated pale brown solid was collected by filtration to obtain the desired compound (13 g, yield: 86%).

^{1}H-NMR (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) 3-{[5-(3,5-Dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid

The reaction and post-treatment were carried out according to Example (28e) using methyl 3-{[5-(3,5-

dimethylphenoxy)-3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoate produced in Example (71d) (13 g, 32 mmol), a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (47 mL, 47 mmol), and 1,4-dioxane (50 mL) to obtain the desired compound (11 g, yield: 85%) as a white solid.

^{1}H-NMR (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 $(M+H)^+$.

Anal. calcd for $C_{23}H_{21}N_3O_4$+0.33H_2O: C, 67.47; H, 5.33; N, 10.26. Found C, 67.69; H, 5.30; N, 10.28.

(Example 72) 3-Fluoro-5-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid (Compound No. 1-222)

(72a) Methyl 3-fluoro-5-(2-{[2-(methylamino)-6-(4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate

The desired title compound (2.65 g, yield: 73%) was obtained as a brown powder according to the method described in Example (68d) using 6-(4-methylphenoxy)-N2-methylpyridine-2,3-diamine obtained in Example (69b) (1.88 g, 8.22 mmol), [3-fluoro-5-(methoxycarbonyl)phenoxy]acetic acid (1.88 g, 8.22 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (1.58 g, 8.22 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (1.11 g, 8.22 mmol).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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) Methyl 3-fluoro-5-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoate

The desired title compound (2.17 g, yield: 85%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (68e) using methyl 3-fluoro-5-(2-{[2-(methylamino)-6-(4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]amino}-2-oxoethoxy)benzoate obtained in Example (72a) (2.65 g, 6.09 mmol) and acetic acid (30.0 mL).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 2.37 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz).

(72c) 3-Fluoro-5-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoic acid

The desired title compound (1.52 g, yield: 72%) was obtained as a white powder according to the method described in Example (28e) using methyl 3-fluoro-5-{[3-methyl-5-(4-methylphenoxy)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methoxy}benzoate obtained in Example (72b) (2.17 g, 5.15 mmol) and a 1 N sodium hydroxide aqueous solution (7.72 mL, 7.72 mmol).

215

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2.32 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.38 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 408 $(M+H)^+$.

Test Example 1: Hypoglycemic effect

Six-week-old male KK mice were purchased from CLEA Japan, Inc. and then were fed until 15 to 20 weeks old to develope diabetes. The mice were individually fed during the adaptation period and the test period, and water and feed (FR2, Funabashi Farm) were freely ingested.

At the start of the experiment, after body weight measurement, blood was collected from the tail vein of the mice into a heparin-coated glass tube and centrifuged, and then plasma was separated. The glucose level in the plasma was measured by Glucoloader GXT (A&T Corp.), and individuals having a plasma glucose level of about 350 mg/dl or more were selected. The mice were grouped, each group having 3 to 4 mice, to make the average body weight and the average plasma glucose level similar. Each compound was administered to a compound group with a diet admixture containing 0.03% of the compound. A separate group in which the mice were fed only with diet was a control group.

The experiment period (drug administration period) was three days. The grouping day was the 0th day. On the 3rd day, the body weight was measured and blood was

collected from the tail vein to measure the plasma glucose level.

The hypoglycemic rate was determined by the following formula.

Hypoglycemic rate = [(Control group blood glucose level - Compound-administered group blood glucose level)/Control group blood glucose level] × 100

The results obtained are shown in Table 2.

(Table 2)

Example	Hypoglycemic rate (%)
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

As is clear from Table 2, the compound of the present invention has an excellent hypoglycemic effect. Accordingly, the compound of the present invention is

assumed to be useful as a therapeutic agent for diabetes (especially a therapeutic agent for type II diabetes).

In the following Test Examples 2 to 5, each operation was carried out according to the method described in the literature (Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T., "Molecular Cloning", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) unless otherwise noted. Commercially available reagents and kits were used according to the attached instructions.

Test Example 2: Evaluation of PPARγ modulator activity

(Procedure 1) Chemical synthesis of DNA oligomer as polymerase chain reaction primer

Polymerase chain reaction (hereinafter "PCR") primers were designed based on the human PPARγ2 gene sequence (GenBANK accession No. D83233). The recognition sequences for restriction enzyme BglII were added to upstream and downstream regions of a gene encoding human PPARγ2 protein, in which the recognition sequences were necessary for inserting the gene into the restriction site BamHI of the expression plasmid pSG5 (Staratagene) for the gene. Two polynucleotides represented by SEQ ID NOS: 1 and 2 in the later-described Sequence Listing (hereinafter "S1" and "AS1", respectively) were used as PCR primers.

(Procedure 2) Chemical synthesis of DNA oligomer containing PPARγ response gene sequence

Two polynucleotides represented by SEQ ID NOS: 3 and 4 in the later-described Sequence Listing (hereinafter "S2" and "AS2") were used for constructing a reporter plasmid having a PPAR response sequence to measure the ability of transcriptional activation through PPARγ. The DNA fragment to be inserted was designed based on the gene sequence in the promoter region of rat acyl-CoA oxidase (J. D. Tugwood, EMBO J, 1992, Vol. 11, No. 2, p. 433-439). The recognition sequence for restriction enzyme NheI was added to S2 and the recognition sequence for restriction enzyme XhoI was added to AS2 for insertion into the reporter plasmid pGV-P2 (Toyo Ink Mfg. Co., Ltd.).

(Procedure 3) Construction of human PPARγ expression plasmid

Figure 1 shows a schematic diagram of a PPARγ expression plasmid.

PCR was carried out using thermostable DNA polymerase Ex-Taq (Takara Shuzo Co., Ltd.) with a human adipose tissue-derived cDNA library (Clontech) as a template and the DNA oligomers S1 and AS1 obtained in Procedure 1 as PCR primers. As a result, a DNA fragment of about 1500 base pairs (hereinafter bp) was amplified. A cycle was repeated 30 times consisting of incubation at 94°C for one minute, incubation at 55°C for 30 seconds and incubation at 72°C for 30 seconds. The resulting DNA fragment of about 1500 bp was partially cleaved by restriction enzyme BglII and inserted into the

229

restriction site BamHI of pSG5 to obtain a human PPARγ expression plasmid pSG5-hPPARg. The DNA base sequence of the inserted DNA fragment was confirmed to be human PPARγ2 according to the dideoxynucleotide chain termination method.

(Procedure 4) Construction of reporter plasmid

Figure 2 shows a schematic diagram of a PPRE reporter plasmid.

A vector pGV-P2 digest was prepared by digestion with restriction enzymes NheI and XhoI and purification by 1.0% agarose gel electrophoresis. The DNA oligomers S2 and AS2 obtained in Procedure 2 were mixed, incubated in a hot water bath at 94°C for one minute, and then incubated at 25°C for one hour to form a double-stranded DNA with S2 and AS2 annealed. Thereafter, the terminals of the double-stranded DNA were phosphorylated using DNA polynucleotide kinase (Toyobo Co., Ltd.) and then ligated to the previously prepared pGV-P2 digest using the restriction sites NheI and XhoI to obtain a reporter plasmid pGV-P2-PPRE having a PPAR response sequence.

(Procedure 5) Gene transfer to animal cells

E. coli HB-101 was transformed by a conventional method using the plasmids obtained in Procedures 3 and 4. The HB-101 having the plasmids was cultured in L-broth medium containing 100 μg/ml ampicillin (containing 10 g of Tryptone (Difco), 5 g of yeast extract (Difco) and 5 g of sodium chloride in a 1 L solution, respectively) at 37°C for 17 hours. Thereafter, the respective plasmids

were purified by the alkali-SDS method and used for gene transfer to animal cells. pSG5-hPPARg, pGV-P2-PPRE and LipofectAMINE reagent (Invitrogen Cat. No. 18324-020) were mixed according to the manual attached to the LipofectAMINE reagent. The gene was transiently transferred to the human osteosarcoma cell line MG63, and then cells were harvested. The harvested cells were seeded into each well of a 96-well plate (COSTAR 3917) at 30000 to 40000 cells/well using α-MEM medium (GIBCO BRL Cat. No. 12571-048) mixed with 10% fetal bovine serum (MOREGATE BATCH: 474030) at 10% (v/v) and Penicillin-Streptomycin, Liquid (GIBCO BRL Cat. No. 15140-122) at 1% (v/v) (hereinafter abbreviated as 10% α-MEM). The cells were cultured in a CO_2 incubator (NAPCO) under the conditions of 37°C, 5% CO_2 and 95%-RH for 24 hours.

(Procedure 6) Reagent addition method for evaluation of promoting effect of transcriptional activity

The medium was removed from the culture plate prepared in Procedure 5. 10% α-MEM was added to the control group at 95 µl/well. The following Compound A (Compound A is illustrated as an example and the PPARγ agonist is not limited thereto) prepared as a 10 µM solution in DMSO was diluted 1000-fold with 10% α-MEM; this was added to the positive control group at 95 µl/well. Thereafter, DMSO diluted 20-fold with 10% α-MEM was added to the control group and the positive control group at 5 µl/well. 10% α-MEM was added to the test compound-added group at 95 µl/well. Thereafter, the test

231

compound diluted to various concentrations with DMSO was diluted 20-fold with 10% α-MEM; this was added to the test compound-added group at 5 µl/well.

(Compound A and production process thereof)

Compound A: N-[4-[2-[4-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)phenoxymethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-6-yloxy]phenyl]benzamide

0.36 ml of triethylamine and 0.10 ml of benzoyl chloride were added dropwise to a solution of 400 mg of 5-[4-[6-(4-aminophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione dihydrochloride in 8 ml of anhydrous N,N-dimethylformamide. The reaction solution was stirred at room temperature for one hour. Then, the solvent was evaporated under reduced pressure and water was added to the residue, followed by extraction with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. Ethyl acetate was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:n-hexane = 1:1 -> 2:1 -> 3:1 -> 4:1) to obtain 247 mg of the desired compound as a white powder.

Melting point: 200-204°C.

(Procedure 7) Reagent addition method for evaluation of inhibitory effect of transcriptional activity

The medium was removed from the culture plate prepared in Procedure 5. 10% α-MEM was added to the control group at 95 µl/well. The above Compound A prepared as a 10 µM solution in DMSO was diluted 1000-

fold with 10% α-MEM; this was added to the positive control group at 95 µl/well. Thereafter, DMSO was diluted 20-fold with 10% α-MEM; this was added to the control group and the positive control group at 5 µl/well. Compound A prepared as a 10 µM solution in DMSO was diluted 1000-fold with 10% α-MEM; this was added to the test compound-added group at 95 µl/well. Thereafter, the test compound diluted to various concentrations with DMSO was diluted 20-fold with 10% α-MEM; this was added to the test compound-added group at 5 µl/well.

(Procedure 8) Method for measuring luciferase activity

The cells prepared in Procedures 6 and 7 were cultured for 24 hours and then the medium was removed. Dulbecco's phosphate-buffered saline (GIBCO BRL Cat. No. 14040-117 or SIGMA CHEMICAL CO. Cat. No. D8662) was added to an equal amount of luciferase luminescent substrate LT 2.0 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat. No. 309-05884); this was added at 50 µl/well. The mixture was left to stand at room temperature for about 10 minutes and then stirred with a micromixer (TAITEC E-36). The luciferase activity was measured using Analyst (Molecular Devices) and a dose-dependent curve was drawn.

(Procedure 9) Method for calculating IC_{50} and EC_{50}

The IC_{50}, Imax, EC_{50} and Emax of the test compound to be determined are defined as follows. Figure 3 shows a conceptual diagram.

When the luciferase activity of the positive control group is 100% and the luciferase activity of the control group is 0%, the maximum luciferase activity exhibited by the test compound alone is defined as Emax (%) and the maximum inhibition of luciferase activity by the test compound in the presence of Compound A is defined as Imax (%). Here, the concentration of the test compound representing Emax/2 is calculated as EC_{50}. The concentration of the test compound representing (100 - Imax)/2 is calculated as IC_{50}. The IC_{50} and EC_{50} calculated in this manner were used for evaluating the PPARγ modulator activity.

The measurement results are shown in Table 3.

(Table 3)

Example	EC_{50} (M)	Emax (%)	IC_{50} (M)	Imax (%)
2	3.28×10^{-9}	70	5.61×10^{-8}	-44
8	7.72×10^{-9}	39	7.33×10^{-8}	-34
10	2.06×10^{-9}	42	3.32×10^{-8}	-50
12	2.34×10^{-9}	42	4.04×10^{-8}	-43
14	5.17×10^{-8}	54	6.37×10^{-8}	-35
16	2.64×10^{-8}	46	4.02×10^{-7}	-44

As shown in Table 3, the compounds of the present invention have PPARγ modulator activity and are useful as therapeutic agents or prophylactic agents for a disease based on dyslipidemia, arteriosclerosis, hyperlipidemia, diabetes, involutional osteoporosis, adiposis, cancer, or the like.

Test Example 3: Adipocyte differentiation inhibition test

Rat white adipocytes included in a white adipocyte culture kit purchased from Primary Cell Co., Ltd. were subjected to this test. A medium included in the white adipocyte culture kit purchased from Primary Cell Co., Ltd. was used as a growth medium or a differentiation-inducing medium. In this test, cells were all cultured in a CO_2 incubator (37°C, 95% humidity, 5% CO_2).

The whole of the transportation medium was extracted immediately after the arrival of the purchased cells. The growth medium was added in an amount of 5 ml(/25cm^2-flask), and the cells were cultured for one day. Thereafter, a cell suspension (83,000 cells/mL) was prepared using the growth medium. The cell suspension was dispensed to a 96-well type-I collagen-coated microplate (Becton, Dickinson and Company) at 5,000 to 6,000 cells/well (60 μL/well). A well to which only the growth medium not containing cells was dispensed (blank well) was provided as a blank group in each plate.

On the following day, the whole of the growth medium was removed and the differentiation-inducing medium was added at 147 μL/well. Further, 1) for the test compound-added group, a 100 μM solution of the test compound in DMSO was diluted 20-fold with the differentiation-inducing medium; this was added at 3 μL/well (final test compound concentration: 100 nM, final DMSO concentration: 0.1% (v/v)) to the wells into which the cells were seeded, and the above Compound A was added at a final

concentration of 3.3 nM to the wells (here, the final DMSO concentration was 0.01% and therefore negligible). 2) For the positive control group, DMSO diluted 20-fold with the differentiation-inducing medium was added at 3 μL/well (final DMSO concentration: 0.1% (v/v)) to the wells into which the cells were seeded, and Compound A was added at a final concentration of 3.3 nM to the wells. 3) For the negative control group, DMSO diluted 20-fold with the differentiation-inducing medium was added at 3 μL/well (final DMSO concentration: 0.1% (v/v)) to the wells into which the cells were seeded.

After culturing for five days, the whole of the differentiation-inducing medium was removed from each well, and 60 μL of a 10% (v/v) formaldehyde solution (fixative solution) was added to each well. The cells were incubated at room temperature for 20 minutes. The whole of the fixative solution was removed and 60 μL of a 0.2% (v/v) Triton X-100 solution (Sigma) was dispensed to each well. The cells were incubated at room temperature for five minutes. The whole of the Triton X-100 solution was removed. A fat stain was prepared by dissolving Oil Red O (Sigma) in a 60% (v/v) isopropanol solution at 0.3% (w/v), and 60 μL of the fat stain was dispensed to each well. The cells were incubated at room temperature for 10 minutes. The whole of the fat stain was removed, and then 60 μL of a 60% (v/v) isopropanol solution was dispensed and removed. Thus, each well was washed twice. Thereafter, DMSO was added to each well at 100 μL per

well, followed by stirring at room temperature for five minutes. The absorbance at 550 nm (ABS550) was measured with a multiplate reader (Bio-Tek Instruments Inc.) or the like, and the amount of staining with Oil Red O was measured. The degree of adipocyte differentiation (%) of the test compound-added group was calculated assuming that the measured ABS550 of the positive control group was 100% and the measured ABS550 of the negative control group was 0.

The results are shown in Table 4. N.D. denotes not calculable.

(Table 4)

Example	IC_{50} (M)	Imax (%)
2	1.2×10^{-8}	-33
8	5.3×10^{-8}	-29
10	4.5×10^{-8}	-29
12	N.D.	N.D.
14	N.D.	N.D.
16	N.D.	N.D.

As shown in Table 4, the compounds of the present invention inhibit differentiation into adipocytes and are useful as antiobesity agents.

Test Example 4: Adipocyte differentiation promotion test

Rat white adipocytes included in a white adipocyte culture kit purchased from Primary Cell Co., Ltd. were subjected to this test. A medium included in the white adipocyte culture kit purchased from Primary Cell Co., Ltd. was used as a growth medium or a differentiation-

inducing medium. In this test, cells were all cultured in a CO_2 incubator (37°C, 95% humidity, 5% CO_2).

The whole of the transportation medium was extracted immediately after the arrival of the purchased cells. The growth medium was added in an amount of 5 ml(/25cm^2-flask), and the cells were cultured for one day. Thereafter, a cell suspension (83,000 cells/mL) was prepared using the growth medium. The cell suspension was dispensed to a 96-well type-I collagen-coated microplate (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.) at 5,000 cells/well (60 μL/well). A well to which only the growth medium not containing cells was dispensed (blank well) was provided as a blank group in each plate.

On the following day, the whole of the growth medium was removed and the differentiation-inducing medium was added at 147 μL/well. Further, 1) for the test compound-added group, a 100 μM solution of the test compound in DMSO was diluted 20-fold with the differentiation-inducing medium; this was added at 3 μL/well (final test compound concentration: 100 nM, final DMSO concentration: 0.1% (v/v)) to the wells into which the cells were seeded. 2) For the positive control group, DMSO diluted 20-fold with the differentiation-inducing medium was added at 3 μL/well (final DMSO concentration: 0.1% (v/v)) to the wells into which the cells were seeded, and Compound A was added at a final concentration of 3.3 nM to the wells (here, the final DMSO concentration was 0.01% and therefore negligible). 3) For the negative control group,

DMSO diluted 20-fold with the differentiation-inducing medium was added at 3 μL/well (final DMSO concentration: 0.1% (v/v)) to the wells into which the cells were seeded.

After culturing for five days, the whole of the differentiation-inducing medium was removed from each well, and 60 μL of a 10% (v/v) formaldehyde solution (fixative solution) was added to each well. The cells were incubated at room temperature for 20 minutes. The whole of the fixative solution was removed and 60 μL of a 0.2% (v/v) Triton X-100 solution (Sigma) was dispensed to each well. The cells were incubated at room temperature for five minutes. The whole of the Triton X-100 solution was removed. A fat stain was prepared by dissolving Oil Red O (Sigma) in a 60% (v/v) isopropanol solution at 0.3% (w/v), and 60 μL of the fat stain was dispensed to each well. The cells were incubated at room temperature for 10 minutes. The whole of the fat stain was removed, and then 60 μL of a 60% (v/v) isopropanol solution was dispensed and removed. Thus, each well was washed twice. Thereafter, DMSO was added to each well at 100 μL per well, followed by stirring at room temperature for five minutes. The absorbance at 550 nm (ABS550) was measured with a multiplate reader (Bio-Tek Instruments Inc.), and the amount of staining with Oil Red O was measured. The degree of adipocyte differentiation (%) of the test compound-added group was calculated assuming that the measured ABS550 of the positive control group was 100%

and the measured ABS550 of the negative control group was 0.

The results are shown in Table 5.

(Table 5)

Example	EC_{50} (M)	Emax (%)
2	4.2×10^{-9}	73
8	7.4×10^{-9}	75
10	6.6×10^{-9}	78
12	5.2×10^{-9}	82
14	2.0×10^{-8}	56
16	6.4×10^{-8}	71

As shown in Table 5, the compounds of the present invention are assumed to partially promote differentiation into adipocytes as a result of enhanced insulin sensitivity and are useful as antidiabetic agents.

Test Example 5: Measurement of PPARγ activation effect/modulator activity

Rosiglitazone used in the Examples is a commercially available PPARγ activator and is a compound described in U.S. Patent No. 5,002,953, and can be produced according to the method described therein.

A test was carried out according to the reporter assay method with reference to a report by Kliewer et al. (Journal of Biological Chemistry, 1995, Vol. 270 (22), p. 12953-12956) as a method for measuring the ability of a compound to activate PPARγ (hereinafter PPARγ activation effect/modulator activity). The details will be shown below.

(1) Preparation of GAL4-PPARγ chimeric receptor expression plasmid

The ligand-binding domain of human PPARγ (corresponding to about 300 amino acids at the carboxy end) was bound to the DNA-binding domain of the yeast transcription factor GAL4 (corresponding to 147 amino acids at the amino end) with reference to the report by Kliewer et al. to prepare a gene expressing a GAL4-PPARγ receptor.

The base sequence of the human PPARγ gene is described in the gene database GenBank under Accession No. X90563.

(1-1) Extraction of total RNA from cell line HepG2

The cell line HepG2 (American Type Culture Collection HB-8065) was purchased from Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. and cultured in a tissue culture flask having a culture area of 75 cm^2 (manufactured by BD Biosciences). Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco D-MEM, manufactured by Invitrogen Corporation) supplemented with fetal bovine serum (manufactured by HyClone) at a volume ratio of 10% and an antibiotic solution [Antibiotic Antimycotic Solution, stabilized (100 ×), manufactured by Sigma] at a volume ratio of 1% was used as a medium.

The cells were cultured in a carbon dioxide incubator at 37°C under 95% carbon dioxide for three days. When the cells were grown to an approximately semiconfluent state, the medium in the flask was removed

by aspiration. The cells were washed by adding 10 ml of ice-cooled phosphate-buffered saline (Gibco Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, manufactured by Invitrogen Corporation), and then the saline was removed by aspiration. Thereafter, 7.5 ml of Trizol reagent (Gibco TRIZOL reagent, manufactured by Invitrogen Corporation) was added to the cells in the flask, and repeatedly pipetted. The cells were lysed by incubating at room temperature for about five minutes.

The cell lysate was subjected to precipitation with isopropyl alcohol according to the instructions of the Trizol reagent. The resulting RNA precipitate was dissolved in pure water and stored in a freezer at about -20°C. Here, the volume of the RNA solution was 0.22 ml. A sample obtained by diluting a part of the RNA solution 100-fold with pure water had an absorbance at 260 nm of 0.562. The yield of the total RNA was calculated to be $0.562 \times 100 \times 39.5 \times 0.22 = 488$ μg assuming that 39.5 μg/ml of RNA was present when the absorbance was 1.

(1-2) Cloning of cDNA of PPARγ ligand-binding domain

The following two deoxyoligonucleotides (primer No. 3 and primer No. 4) designed based on the gene sequence of human PPARγ were chemically synthesized as primers for amplification by reverse transcript polymerase chain reaction (hereinafter RT-PCR) of cDNA of the PPARγ ligand-binding domain using Beckman Oligo 1000 (manufactured by Beckman).

cDNA of PPARγ was amplified by RT-PCR using Ready-To-Go RT-PCR Beads (manufactured by Amersham Pharmacia Biotech, Inc.) with the HepG2 total RNA previously obtained as a template and the primers No. 3 and No. 4 as primers. The reaction product was subjected to 1.5% agarose electrophoresis. The amplified band of about 900 base pairs was cut out, purified, and cloned to the plasmid pCRII (manufactured by Invitrogen Corporation). The amplified DNA fragment is assumed to have the nucleotide sequence represented by SEQ ID NO: 7 of the Sequence Listing which includes a sequence encoding the the ligand-binding domain, specifically, amino acids 175 to 475, of human PPARγ, and to which a restriction enzyme BamHI cleavage site and a restriction enzyme HindIII site are added on the 5'-terminal and 3'- terminal, respectively. The plasmid clone correctly containing the sequence represented by SEQ ID NO: 7 was selected by confirming the nucleotide sequence.

(1-3) Production of plasmid pM-PPARγ

Next, the selected plasmid was treated with restriction enzymes BamHI and HindIII to obtain a 900-base-pair fragment containing the gene of the PPARγ ligand-binding domain. This was inserted into the BamHI-HindIII site of the plasmid pM having the gene of the DNA-binding domain of the yeast transcription factor GAL4 (manufactured by Clontech Laboratories, Inc.) and cloned.

The plasmid pM-PPARγ obtained by the above operation includes the nucleotide sequence represented by SEQ ID

NO: 8 of the Sequence Listing and encodes an amino acid sequence represented by SEQ ID NO: 9 of the Sequence Listing containing amino acids 1 to 147 of the yeast transcription factor GAL4 at the amino end and containing amino acids 175 to 475 of human PPARγ and a stop codon at the carboxy end. The plasmid is a gene that can express a GAL4-PPARγ chimeric receptor in mammalian cells.

(2) Measurement of PPARγ activation ability

The previously acquired plasmid pM-PPARγ and the plasmid pFR-Luc purchased from Stratagene Cloning Systems, Inc. were dissolved in deionised water at a concentration of 1 mg/mL each.

The monkey kidney-derived cell line COS-7 (American Type Culture Collection CRL-1651) was seeded into a 75 cm^2 culture flask and cultured using Dulbecco's modified Eagle's medium containing 10% fetal bovine serum (hereinafter medium) under the conditions of 37°C and 5% carbon dioxide gas until an approximately 80% confluent state was obtained.

COS-7 cells were transfected with 4.8 micrograms per flask of the plasmid pM-PPARγ and 19.2 μg per flask of the plasmid pFR-Luc using Lipofectamine 2000 transfection reagent (manufactured by Invitrogen Corporation), and the cells were cultured overnight.

On the following day, the cells were harvested by trypsin treatment, suspended in phenol red-free Dulbecco's modified Eagle's medium containing 75 mL of 10% fetal bovine serum, seeded into a white 96-well plate

(manufactured by Costar) using the medium in a volume of 95 μL per well, and cultured overnight.

The test compound was dissolved in dimethyl sulfoxide at a concentration of 30 mM. The solution was serially diluted 6-fold with dimethyl sulfoxide to prepare solutions of the compound at concentrations up to 18 nM. Dimethyl sulfoxide was prepared for the control group. Rosiglitazone dissolved in dimethyl sulfoxide at a concentration of 30 mM was prepared for the positive control group. They were diluted 150-fold with the medium, and 5 μL of the dilution was added to the wells in which the cells were grown. The concentrations of the test compound treating the cells ranged from 10 μM to 0.006 nM. After the addition, the cells were cultured overnight.

On the following day, the medium was removed, and Luc Lite (manufactured by PerkinElmer Inc.) was prepared according to the attached document and added at 50 microliters per well. The plates with cells in the Luc Lite was stirred for about 30 minutes. The amount of luminescence in each well was measured as luciferase activity using Analyst (Molecular Devices) for 0.5 second. A dose-dependent curve was drawn.

When the luciferase activity of the positive control group was 100% and the luciferase activity of the control group was 0%, the maximum luciferase activity exhibited by the test compound alone was calculated as Emax (%) and

the concentration of the test compound represented by Emax/2 was calculated as EC50.

The results obtained are shown in Table 6.

(Table 6)

Example	EC_{50} (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

As shown in Table 6, the compounds of the present invention have PPARγ activation effect/modulator activity and are useful as therapeutic agents or prophylactic agents for a disease based on dyslipidemia, arteriosclerosis, hyperlipidemia, diabetes, involutional osteoporosis, adiposis, cancer, or the like.

Preparation Example 1: Capsules

Compound of Example 16	50 mg
Lactose	128 mg
Corn starch	70 mg
Magnesium stearate	2 mg
	250 mg

The above-formulated powder is mixed and allowed to pass through a 60-mesh sieve. Then, the powder is put in 250 mg gelatin capsules No. 3 to prepare capsules.

Preparation Example 2: Tablets

Compound of Example 16	50 mg
Lactose	126 mg
Corn starch	23 mg
Magnesium stearate	1 mg
	200 mg

The above-formulated powder is mixed, wet granulated using corn starch paste, dried, and then tableted using a tableting machine to prepare tablets each having a weight of 200 mg. The tablets may be sugar-coated as necessary.

Industrial Applicability

The fused bicyclic heteroaryl derivatives or pharmacologically acceptable salts thereof having the general formula (I) according to the present invention have excellent hypoglycemic effects and are useful as therapeutic agents and/or prophylactic agents for metabolic syndrome, specifically, a disease such as diabetes, hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance (IGT), insulin resistance, impaired fasting glucose (IFG), hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), diabetic complications (such as retinopathy, nephropathy or neuropathy), arteriosclerosis, gestational diabetes mellitus (GDM) or polycystic ovary syndrome (PCOS), inflammatory disease (such as osteoarthritis, pain or inflammatory enteritis), acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease,

arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease (such as systemic lupus erythematosus, chronic rheumatism, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, mixed connective tissue disease, Hashimoto's disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, idiopathic Addison's disease, male sterility, Goodpasture's syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis, myasthenia gravis, polymyositis, multiple sclerosis, autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, Behcet's disease or CREST syndrome), pancreatitis, cachexia, cancer (such as gastric cancer, lung cancer, breast cancer, colon cancer, prostate cancer, pancreatic cancer or liver cancer), leukemia, sarcoma (such as liposarcoma), osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, hyperuricemia, or dry eyes.

Sequence Listing Free Text

SEQ ID NO: 1: PCR primer S1

SEQ ID NO: 2: PCR primer AS1

SEQ ID NO: 3: PCR primer S2

SEQ ID NO: 4: PCR primer AS2

SEQ ID NO: 5: PCR sense primer

SEQ ID NO: 6: PCR antisense primer

SEQ ID NO: 7: Nucleotide sequence of synthetic human PPARγ cDNA

SEQ ID NO: 8: Nucleotide sequence of GAL4 chimeric PPARγ receptor gene

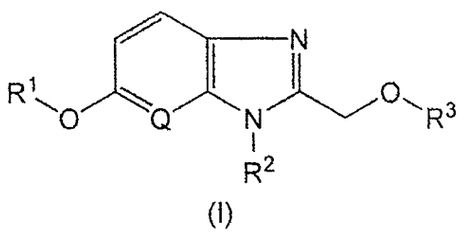
SEQ ID NO: 9: Amino acid sequence of GAL4 chimeric PPARγ receptor

Sequence Listing

CLAIMS

1. A compound having general formula (I):

[Formula 1]



(I)

[wherein

R^1 represents a C_1-C_6 alkyl group, a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a, a heterocyclic group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group a, or a C_3-C_6 cycloalkyl group,

R^2 represents a C_1-C_6 alkyl group,

R^3 represents a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a or a heterocyclic group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from Substituent Group a,

Q represents a group represented by the formula =CH- or a nitrogen atom, and

Substituent Group a represents a group consisting of a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 hydroxyalkyl group, a C_1-C_6 halogenated alkyl group, a carboxyl group, a carbamoyl group, a C_2-C_7 alkylcarbonyl group, a C_2-C_7

alkoxycarbonyl group, a hydroxy group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group, a C_2-C_7 alkylcarbonyloxy group, a C_2-C_7 alkoxycarbonyloxy group, an amino group, a C_2-C_7 alkylcarbonylamino group, a C_2-C_7 alkoxycarbonylamino group, a C_1-C_6 alkylsulfonylamino group, a 4-morpholinyl group and a di-(C_1-C_6 alkyl)amino group]

or a pharmacologically acceptable salt thereof.

2. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein R^1 is a 1-ethylpropyl group, a phenyl group which may be substituted with 1 to 3 group(s) independently selected from a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6 alkoxy group, a C_1-C_6 halogenated alkoxy group and an amino group, or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group.

3. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein R^1 is a 1-ethylpropyl group, a 2-fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group, a 3-ethylphenyl group, a 3,4-dimethylphenyl group, a 3-trifluoromethoxyphenyl group, a 3-methoxyphenyl group, a 3-methoxy-4-methylphenyl group, a 4-amino-3,5-dimethylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group.

4. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein R^1 is a 2-

fluorophenyl group, a 3-fluorophenyl group, a 3-chlorophenyl group, a 2,5-difluorophenyl group, a 4-chloro-3-fluorophenyl group, a 3-chloro-4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group or a 2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl group.

5. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 4, wherein R^2 is a methyl group and Q is a group represented by the formula =CH-.

6. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 5, wherein R^3 is a phenyl group substituted with 1 to 3 fluorine atom(s) and/or carboxyl group(s).

7. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 5, wherein R^3 is a 3-carboxylphenyl group or a 3-carboxyl-5-fluorophenyl group.

8. The compound or pharmacologically acceptable salt thereof according to claim 1, wherein the compound having the general formula (I) is

3-{[6-(3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-[6-(3-chlorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethoxy]benzoic acid,

3-{[6-(4-chloro-3-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(3-chloro-4-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2-fluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[1-methyl-6-(4-methylphenoxy)-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid,

3-{[6-(2,5-difluorophenoxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid or

3-{[6-(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yloxy)-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl]methoxy}benzoic acid.

9. A pharmaceutical composition comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

10. The pharmaceutical composition according to claim 9 for lowering blood glucose, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

11. The pharmaceutical composition according to claim 9 for the treatment and/or prevention of diabetes, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

12. The pharmaceutical composition according to claim 9 for the treatment and/or prevention of type II diabetes, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

13. The pharmaceutical composition according to claim 9 for activating PPARγ, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

14. The pharmaceutical composition according to claim 9 for improving carbohydrate or lipid metabolism, for improving insulin resistance, for inhibiting inflammation or for inhibiting the growth of cancer cells, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

15. The pharmaceutical composition according to claim 9 for the treatment and/or prevention of a disease caused by metabolic syndrome, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

16. The pharmaceutical composition according to claim 9 for the treatment and/or prevention of hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, impaired fasting glucose, hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, diabetic complications, arteriosclerosis, atherosclerosis, gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

17. The pharmaceutical composition according to claim 9 for the treatment and/or prevention of inflammatory

disease, cancer, osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease or hyperuricemia, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

18. The pharmaceutical composition according to claim 9 for the treatment and/or prevention of acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease, pancreatitis, cachexia, leukemia, sarcoma or dry eyes, comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

19. A PPARγ activator/modulator comprising the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.

20. Use of the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof for producing a pharmaceutical composition.

21. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for lowering blood glucose.

22. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of diabetes.

23. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of type II diabetes.

24. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for activating PPARγ.

25. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for improving carbohydrate or lipid metabolism, for improving insulin resistance, for inhibiting inflammation or for inhibiting the growth of cancer cells.

26. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of a disease caused by metabolic syndrome.

27. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, impaired fasting glucose, hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, diabetic complications, arteriosclerosis, atherosclerosis, gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome.

28. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of inflammatory disease, cancer, osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease or hyperuricemia.

29. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a composition for the treatment and/or prevention of acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease, pancreatitis, cachexia, leukemia, sarcoma or dry eyes.

30. The use according to claim 20, wherein the pharmaceutical composition is a PPARγ activator/modulator.

31. A method for lowering blood glucose, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal.

32. A method for activating PPARγ, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 8 or

pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal.

33. A method for improving carbohydrate or lipid metabolism, for improving insulin resistance, for inhibiting inflammation or for inhibiting the growth of cancer cells, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal.

34. A method for the treatment and/or prevention of a disease, comprising administering a pharmacologically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 8 or pharmacologically acceptable salt thereof to a warm-blooded animal.

35. The method according to claim 34, wherein the disease is diabetes.

36. The method according to claim 34, wherein the disease is type II diabetes.

37. The method according to claim 34, wherein the disease is a disease caused by metabolic syndrome.

38. The method according to claim 34, wherein the disease is hyperglycemia, hyperlipidemia, adiposity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, impaired fasting glucose, hypertension, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, diabetic complications, arteriosclerosis, atherosclerosis, gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome.

39. The method according to claim 34, wherein the disease is inflammatory disease, cancer, osteoporosis, involutional osteoporosis, neurodegenerative disease, Alzheimer's disease or hyperuricemia.

40. The method according to claim 34, wherein the disease is acne, sunburn, psoriasis, eczema, allergic disease, asthma, peptic ulcer, ulcerative colitis, Crohn's disease, coronary artery disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, macular edema, diabetic nephropathy, ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, peripheral circulatory disturbance, autoimmune disease, pancreatitis, cachexia, leukemia, sarcoma or dry eyes.

41. The method according to any one of claims 31 to 40, wherein the warm-blooded animal is a human.

259

ABSTRACT

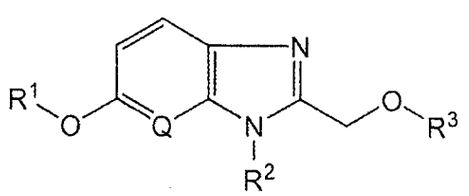
Problem to be Solved

The present invention relates to a novel fused bicyclic heteroaryl derivative or a pharmacologically acceptable salt thereof, which has an excellent hypoglycemic effect or treats and/or prevents the onset of a disorder of carbohydrate or lipid metabolism or a disease mediated by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ.

Solution

A compound having the general formula (I):

[Formula 1]



(I)

wherein

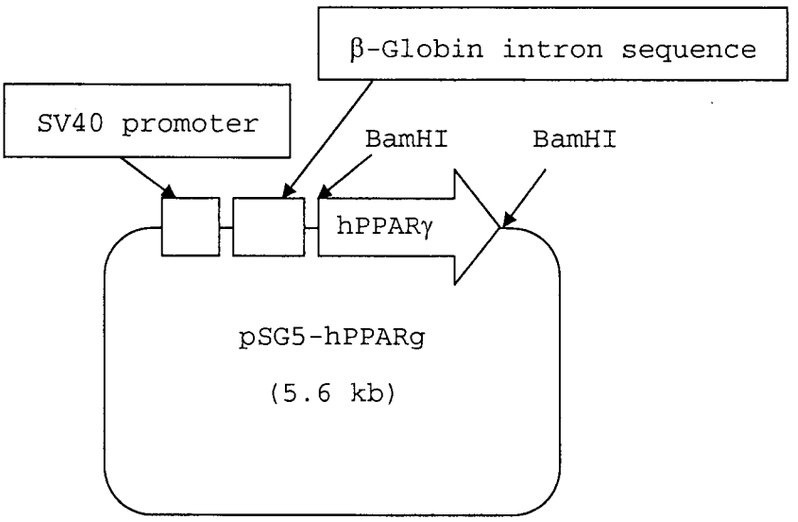
R^1 represents a C_1-C_6 alkyl group, a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a, or the like; R^2 represents a C_1-C_6 alkyl group; R^3 represents a C_6-C_{10} aryl group which may be substituted with 1 to 5 group(s) independently selected from Substituent Group a, or the like; Q represents a group represented by the formula =CH- or a nitrogen atom; and Substituent Group a represents a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group, a C_1-C_6

hydroxyalkyl group, and the like, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

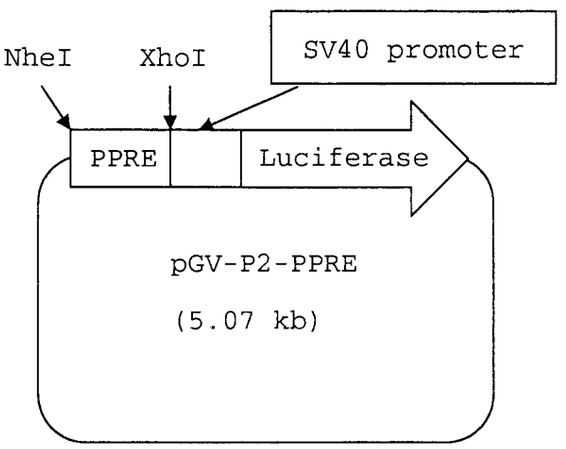
Selective Drawing: None

261

[Figure 1]

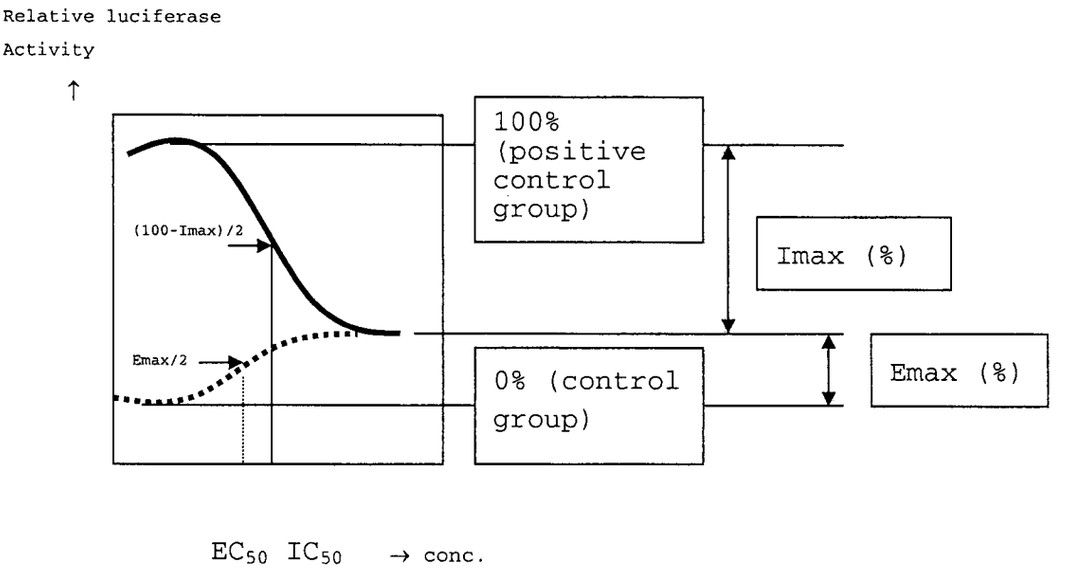


[Figure 2]



262

[Figure 3]


Relative luciferase
Activity
↑
100% (positive control group)
(100-Imax)/2
Imax (%)
Emax/2
Emax (%)
0% (control group)
EC_{50} IC_{50} → conc.

SEQUENCE LISTING

<110> Shimada, Kousei
Mori, Makoto
Onishi, Yoshiyuki
Tokumaru, Eri

<120> Fused bicyclic heteroaryl derivative

<130> 1004413.014US (3443-4014US)

<150> PCT/JP08/56541
<151> 2008-04-02

<150> JP2007-99413
<151> 2007-04-05

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 41
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PCR primer S1

<400> 1
cccagatctc caccatgggt gaaactctgg gagattctcc t 41

<210> 2
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PCR primer AS1

<400> 2
cccagatctg gatccctagt acaagtcctt gtagatctcc tg 42

<210> 3
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> PCR primer S2

<400> 3
ctagagggga ccaggacaaa ggtcacgttc ggggaccagg acaaaagtca cgttcggga 59

<210> 4
<211> 59
<212> DNA
<213> Artificial

<220>

<223> PCR primer AS2

<400> 4
tcgatcccga acgtgacctt tgtcctggtc cccgaacgtg acctttgtcc tggtcccct 59

<210> 5
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR sense primer

<400> 5
ggatccataa tgccatcagg tttgggcgg 29

<210> 6
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR antisense primer

<400> 6
aagcttctag tacaagtcct tgtagatctc 30

<210> 7
<211> 917
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> ScDNA coding ligand binding domain of human PPAR gamma

<400> 7
ggatccataa tgccatcagg tttgggcgga tgccacaggc cgagaaggag aagctgttgg 60

cggagatctc cagtgatatc gaccagctga atccagagtc cgctgacctc cgggccctgg 120

caaaacattt gtatgactca tacataaagt ccttcccgct gaccaaagca aaggcgaggg 180

cgatcttgac aggaaagaca acagacaaat caccattcgt tatctatgac atgaattcct 240

taatgatggg agaagataaa atcaagttca aacacatcac ccccctgcag gagcagagca 300

aagaggtggc catccgcatc tttcagggct gccagtttcg ctccgtggag gctgtgcagg 360

agatcacaga gtatgccaaa agcattcctg gttttgtaaa tcttgacttg aacgaccaag 420

taactctcct caaatatgga gtccacgaga tcatttacac aatgctggcc tccttgatga 480

ataaagatgg ggttctcata tccgagggcc aaggcttcat gacaagggag tttctaaaga 540

gcctgcgaaa gccttttggt gactttatgg agcccaagtt tgagtttgct gtgaagttca 600

atgcactgga attagatgac agcgacttgg caatatttat tgctgtcatt attctcagtg 660

gagaccgccc aggtttgctg aatgtgaagc ccattgaaga cattcaagac aacctgctac 720

aagccctgga gctccagctg aagctgaacc accctgagtc ctcacagctg tttgccaagc 780

tgctccagaa aatgacagac ctcagacaga ttgtcacgga acacgtgcag ctactgcagg 840

tgatcaagaa gacggagaca gacatgagtc ttcacccgct cctgcaggag atctacaagg 900

acttgtacta gaagctt 917

<210> 8
<211> 1365
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> GAL4-PPAR gamma chimeric receptor

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1365)

<400> 8

```
atg aag cta ctg tct tct atc gaa caa gca tgc gat att tgc cga ctt       48
Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1               5                  10                  15

aaa aag ctc aag tgc tcc aaa gaa aaa ccg aag tgc gcc aag tgt ctg       96
Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
            20                  25                  30

aag aac aac tgg gag tgt cgc tac tct ccc aaa acc aaa agg tct ccg      144
Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
        35                  40                  45

ctg act agg gca cat ctg aca gaa gtg gaa tca agg cta gaa aga ctg      192
Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
    50                  55                  60

gaa cag cta ttt cta ctg att ttt cct cga gaa gac ctt gac atg att      240
Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65                  70                  75                  80

ttg aaa atg gat tct tta cag gat ata aaa gca ttg tta aca gga tta      288
Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
                85                  90                  95

ttt gta caa gat aat gtg aat aaa gat gcc gtc aca gat aga ttg gct      336
Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
            100                 105                 110

tca gtg gag act gat atg cct cta aca ttg aga cag cat aga ata agt      384
Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
        115                 120                 125

gcg aca tca tca tcg gaa gag agt agt aac aaa ggt caa aga cag ttg      432
Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
    130                 135                 140

act gta tcg ccg gaa ttc ccg ggg atc cat aat gcc atc agg ttt ggg      480
Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly
145                 150                 155                 160
```

```
cgg atg cca cag gcc gag aag gag aag ctg ttg gcg gag atc tcc agt      528
Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser
                165                 170                 175

gat atc gac cag ctg aat cca gag tcc gct gac ctc cgg gcc ctg gca      576
Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala
            180                 185                 190

aaa cat ttg tat gac tca tac ata aag tcc ttc ccg ctg acc aaa gca      624
Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala
        195                 200                 205

aag gcg agg gcg atc ttg aca gga aag aca aca gac aaa tca cca ttc      672
Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe
    210                 215                 220

gtt atc tat gac atg aat tcc tta atg atg gga gaa gat aaa atc aag      720
Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys
225                 230                 235                 240

ttc aaa cac atc acc ccc ctg cag gag cag agc aaa gag gtg gcc atc      768
Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile
                245                 250                 255

cgc atc ttt cag ggc tgc cag ttt cgc tcc gtg gag gct gtg cag gag      816
Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu
            260                 265                 270

atc aca gag tat gcc aaa agc att cct ggt ttt gta aat ctt gac ttg      864
Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu
        275                 280                 285

aac gac caa gta act ctc ctc aaa tat gga gtc cac gag atc att tac      912
Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr
    290                 295                 300

aca atg ctg gcc tcc ttg atg aat aaa gat ggg gtt ctc ata tcc gag      960
Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu
305                 310                 315                 320

ggc caa ggc ttc atg aca agg gag ttt cta aag agc ctg cga aag cct     1008
Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro
                325                 330                 335

ttt ggt gac ttt atg gag ccc aag ttt gag ttt gct gtg aag ttc aat     1056
Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn
            340                 345                 350

gca ctg gaa tta gat gac agc gac ttg gca ata ttt att gct gtc att     1104
Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile
        355                 360                 365

att ctc agt gga gac cgc cca ggt ttg ctg aat gtg aag ccc att gaa     1152
Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu
    370                 375                 380

gac att caa gac aac ctg cta caa gcc ctg gag ctc cag ctg aag ctg     1200
Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu
385                 390                 395                 400

aac cac cct gag tcc tca cag ctg ttt gcc aag ctg ctc cag aaa atg     1248
Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met
                405                 410                 415
```

```
aca gac ctc aga cag att gtc acg gaa cac gtg cag cta ctg cag gtg     1296
Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val
            420                 425                 430

atc aag aag acg gag aca gac atg agt ctt cac ccg ctc ctg cag gag     1344
Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu
        435                 440                 445

atc tac aag gac ttg tac tag                                         1365
Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr
    450
```

<210> 9
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 9

```
Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1               5                   10                  15

Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
            20                  25                  30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
        35                  40                  45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
    50                  55                  60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65                  70                  75                  80

Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
                85                  90                  95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
            100                 105                 110

Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
        115                 120                 125

Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
    130                 135                 140

Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly
145                 150                 155                 160
```

Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser
165 170 175

Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala
180 185 190

Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala
195 200 205

Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe
210 215 220

Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys
225 230 235 240

Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile
245 250 255

Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu
260 265 270

Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu
275 280 285

Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr
290 295 300

Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu
305 310 315 320

Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro
325 330 335

Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn
340 345 350

Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile
355 360 365

Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu
370 375 380

Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu
385 390 395 400

Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met
405 410 415

```
Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val
            420                 425                 430

Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu
        435                 440                 445

Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr
    450
```

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 PPARγ 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 PPARγ 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 PPARγ incluyen pioglitazona (Documento de No Patente 6) y rosiglitazona (Documento de No Patente 7) clasificados en fármacos de tiazolidinediona ya utilizados en forma médica en el tratamiento de diabetes tipo II. Estos fármacos de tiazolidinediona tienen efectos secundarios tales como retención de fluidos, incremento de peso corporal y riesgos incrementados de enfermedad cardíaca. Por consiguiente, es deseable desarrollar farmacéuticos más

seguros (Documento de Patente 1). Muchos investigadores han estado investigando y desarrollando farmacéuticos con el objeto de evitar o mejorar la resistencia a insulina, enfermedades originadas por inflamación o similar, o síndrome metabólico a través de investigaciones de ligandos que activan o inhiben PPARα, PPARγ o PPARδ (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 PPARγ y por consiguiente tienen el efecto de inhibir el crecimiento de células de cáncer. Estos descubrimientos han conducido a poder completar la presente invención.

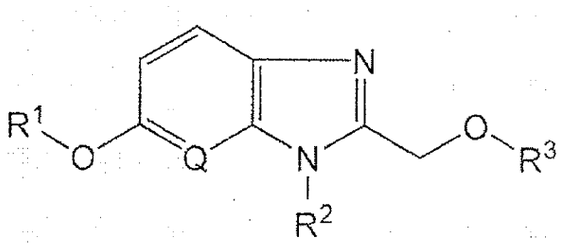
En forma específica, la presente invención proporciona derivados de heteroarilo bicíclicos fusionados novedosos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para síndrome metabólico, específicamente, enfermedades tales como diabetes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

Medios para Resolver el Problema

La presente invención se refiere a:

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



(I)

275

[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 alcoxicarbonilo, un grupo hidroxi, un grupo C_1-C_6 alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6, un grupo C_2-C_7 alquilcarboniloxi, un grupo C_2-C_7 alcoxicarboniloxi, un grupo amino, un grupo C_2-C_7 alquilcarbonilamino, un grupo C_2-C_7 alcoxicarbonilamino, un grupo C_1-C_6 alquilsulfonilamino, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(C_1-C_6 alquil)amino]

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Las modalidades preferidas de la presente invención incluyen:

(2) El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en el inciso (1), caracterizado porque 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-ilmetoxi]benzoico,

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

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

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

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

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

280

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

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

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

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

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

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

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

281

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 PPARγ, 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

282

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 acne, 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 resecos, 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 PPARγ que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de los incisos

283

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 PPARγ;

(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 acne, 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 resecos;

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

(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;

285.

(37) Un método para activar PPARγ, 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 acne, 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 resecos; 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 C_1-C_6 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

287

(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 hidroxi 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 hidroxi 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 hidroxi), 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 C_1-C_4 alcoxi), y más preferentemente un grupo metoxi o un grupo isopropoxi.

El "grupo C_2-C_7 alcoxicarbonilo" en la presente invención,

289

es un grupo en el cual el "grupo C_1-C_6 alcoxi" antes mencionado se une a un grupo carbonilo. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo s-butoxicarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo y un grupo pentoxicarbonilo. El grupo es preferentemente un grupo en el cual el "grupo C_1-C_4-alcoxi" antes mencionado se une a un grupo carbonilo (grupo C_2-C_5 alcoxicarbonilo), más preferentemente un grupo metoxicarbonilo o un grupo etoxicarbonilo (grupo C_2-C_3 alcoxicarbonilo), y aún más preferentemente un grupo metoxicarbonilo.

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

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

oxígeno. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo acetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi. El grupo es preferentemente un grupo en el cual el "grupo C_2-C_5 alquilcarbonilo" antes mencionado está enlazado a un átomo de oxígeno (grupo C_2-C_5 alquilcarboniloxi), más preferentemente un grupo acetoxi o un grupo propioniloxi (grupo C_2-C_3 alquilcarboniloxi), y aún más preferentemente un grupo acetoxi.

El "grupo C_2-C_7 alcoxicarboniloxi" en la presente invención, es un grupo en el cual el "grupo C_2-C_7 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 C_2-C_5 alcoxicarbonilo" antes mencionado está enlazado a un átomo de oxígeno (grupo C_2-C_5 alcoxicarboniloxi), más preferentemente un grupo metoxicarboniloxi o un grupo etoxicarboniloxi (grupo C_2-C_3 alcoxicarboniloxy), y aún más preferentemente un grupo metoxicarboniloxy.

El "grupo C_2-C_7 alquilcarbonilamino" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo carbonilo con el "grupo C_1-C_6 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 C_1-C_4 alquilo" antes mencionado enlazado al mismo, está enlazado a un grupo amino (grupo C_2-C_5 alquilcarbonilamino), y más preferentemente un

291

grupo acetamido o un grupo etilcarbonilamino (grupo C_2-C_3 alquilcarbonilamino).

El "grupo C_2-C_7 alcoxicarbonilamino" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo carbonilo con el "grupo C_1-C_6 alcoxi" antes mencionado enlazado al mismo está enlazado a un grupo amino. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo propoxicarbonilamino, un grupo isopropoxicarbonilamino, un grupo butoxicarbonilamino, un grupo isobutoxicarbonilamino y un grupo s-butoxicarbonilamino. El grupo es preferentemente un grupo en el cual un grupo carbonilo con el "grupo C_1-C_4 alcoxi" antes mencionado enlazado al mismo, está enlazado a un grupo amino (grupo C_2-C_5 alcoxicarbonilamino), más preferentemente un grupo metoxicarbonilamino o un grupo etoxicarbonilamino (grupo C_2-C_3 alcoxicarbonilamino), y aún más preferentemente un grupo metoxicarbonilamino.

El "grupo C_1-C_6 alquilsulfonilamino" en la presente invención, es un grupo en el cual un grupo sulfonilo con el "grupo C_1-C_6 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 C_1-C_4 alquilo" antes mencionado enlazado al mismo, está enlazado a un grupo amino (grupo C_1-C_4 alquilsulfonilamino), más preferentemente un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino (grupo mono-C_1-C_2 alquilsulfonilamino), y aún más preferentemente un grupo metilsulfonilamino.

El "grupo di-(C_1-C_6 alquil)amino" en la presente invención,

292

es un grupo en el cual los mismos o diferentes dos "grupos C_1-C_6 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 C_1-C_4 alquilo" antes mencionado están unidos a un grupo amino (grupo di-(C_1-C_4 alquil)amino), más preferentemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino un grupo N-etil-N-metilamino (grupo di-(C_1-C_2 alquil)amino), y aún más preferentemente un grupo dimetilamino.

El "grupo C_6-C_{10} 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

293.

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.

294

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 C_1-C_6

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

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

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

296

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 sin procesar ópticamente activo o utilizando una síntesis asimétrica o una técnica de síntesis asimétrica o mediante 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, hidrocloruros, hidrobromuros e hidroyoduros; sales de ácido

297

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,

298

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-CO_2H-Ph representa un grupo 3-carboxifenilo,

4-Mor representa un grupo 4-morfolinilo,

5-CO_2H-3-Py representa un grupo 5-carboxi-3-piridilo,

Het (A) representa un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilo,

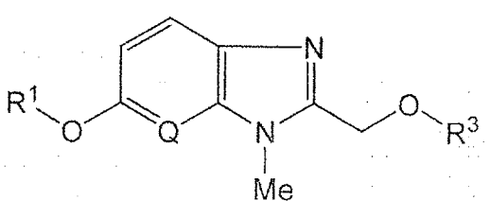
Het (B) representa un grupo tetrahidrofuran-3-ilo,

Het (C) representa un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, y

Het (D) representa un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo.

(Tabla 1)

[Fórmula 2]



(Ia)

Compound No.	R^1	Q	R^3
1-1	Et	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-2	Et	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-3	Et	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-4	Et	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-5	Et	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-6	Et	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-7	Et	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-8	Et	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-9	Et	N	2-CO_2H-Ph
1-10	Et	N	2-CO_2Et-Ph
1-11	Et	N	3-CO_2H-Ph
1-12	Et	N	3-CO_2Me-Ph
1-13	Et	N	4-CO_2H-Ph
1-14	Et	N	4-CO_2Et-Ph
1-15	Et	N	5-CO_2H-3-Py
1-16	Et	N	5-CO_2Me-3-Py
1-17	Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph

299

1-18	Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-19	Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-20	Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-21	Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-22	Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-23	Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-24	Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-25	Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-26	Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-27	Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-28	Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-29	Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-30	Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-31	Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-32	Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-33	3-F-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-34	3-F-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-35	3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-36	3-F-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-37	3-F-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-38	3-F-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-39	3-F-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-40	3-F-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-41	3-F-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-42	3-F-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-43	3-F-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-44	3-F-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-45	3-F-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-46	3-F-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-47	3-F-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-48	3-F-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-49	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-50	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-51	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-52	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-53	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-54	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-55	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-56	3-Cl-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-57	3-Cl-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-58	3-Cl-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-59	3-Cl-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-60	3-Cl-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-61	3-Cl-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-62	3-Cl-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-63	3-Cl-Ph	N	5-CO_2H-3-Py

300

1-90	2,4-Cl_2-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-91	2,4-Cl_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-92	2,4-Cl_2-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-93	2,4-Cl_2-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-94	2,4-Cl_2-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-95	2,4-Cl_2-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-96	2,4-Cl_2-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-97	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-98	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-99	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-100	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-101	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-102	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-103	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-104	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-105	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-106	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-107	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-108	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO_2Me-Ph

301

1-126	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-127	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-128	3-Cl-4-F-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-129	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-130	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-131	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-132	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-133	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-134	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-135	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-136	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-137	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	2-CO_2H-Ph
1-138	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	2-CO_2Et-Ph
1-139	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
1-140	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2Me-Ph
1-141	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	4-CO_2H-Ph
1-142	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	4-CO_2Et-Ph
1-143	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	5-CO_2H-3-Py
1-144	4-NH_2-3,5-Me_2-Ph	N	5-CO_2Me-3-Py
1-145	3-Py	=CH-	2-CO_2H-Ph
1-146	3-Py	=CH-	2-CO_2Et-Ph
1-147	3-Py	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-148	3-Py	=CH-	3-CO_2Me-Ph
1-149	3-Py	=CH-	4-CO_2H-Ph
1-150	3-Py	=CH-	4-CO_2Et-Ph
1-151	3-Py	=CH-	5-CO_2H-3-Py
1-152	3-Py	=CH-	5-CO_2Me-3-Py
1-153	3-Py	N	2-CO_2H-Ph

302

1-162	Cycpent	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-163	Cychex	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-164	2-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-165	4-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-166	2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-167	3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-168	4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-169	2-Et-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-170	3-Et-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-171	4-Et-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-172	2-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-173	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-174	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-175	3-CF_3-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-176	3-OCF_3-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-177	3-NMe_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-178	2,4-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-179	2,5-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-180	3,4-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-181	3,5-F_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-182	2-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-183	4-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-184	2-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-185	5-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-186	3-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-187	4-F-3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-188	3-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-189	2-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-190	4-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-191	2-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-192	5-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-193	3-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-194	4-F-3-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-195	3-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-196	2,4-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
1-197	2,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph

303

	1-198	3,4-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-199	3,5-Me_2-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
5	1-200	2-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-201	4-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-202	2-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-203	5-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-204	3-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-205	4-OMe-3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-206	3-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
10	1-207	3-Cl-5-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-208	Het(A)	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-209	Het(B)	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-210	Het(C)	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-211	Het(D)	=CH-	3-CO_2H-Ph
	1-212	3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-213	4-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
15	1-214	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-215	4-Cl-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-216	3-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-217	4-Me-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-218	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-219	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-220	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-221	4-Me-Ph	N	3-CO_2H-Ph
20	1-222	4-Me-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-223	3,4-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
	1-224	3,4-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-225	3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-Ph
	1-226	3,5-Me_2-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph
	1-227	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO_2H-Ph
	1-228	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO_2H-5-F-Ph

25

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.

264

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),

305.

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-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-(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

306

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 PPARγ y por consiguiente tienen el efecto de inhibir el crecimiento de las células cancerigenas. 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

307

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. 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 PPARγ 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 Emax (%) y la inhibición máxima de la actividad de luciferasa exhibida por el compuesto de prueba en la presencia del Compuesto A se define como Imax (%). La concentración de fármaco del agonista parcial representado por Emax/2 se define como EC_{50}, y la concentración de fármaco de un antagonista parcial representado mediante (100-Imax)/2 se define como IC_{50}. _____ indica una concentración en la presencia del Compuesto A y ..... indica una concentración

308

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 dietilénglicol; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilénglicol, 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, diciclohexilamina, 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-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabiciclo[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

310

soivente, 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.

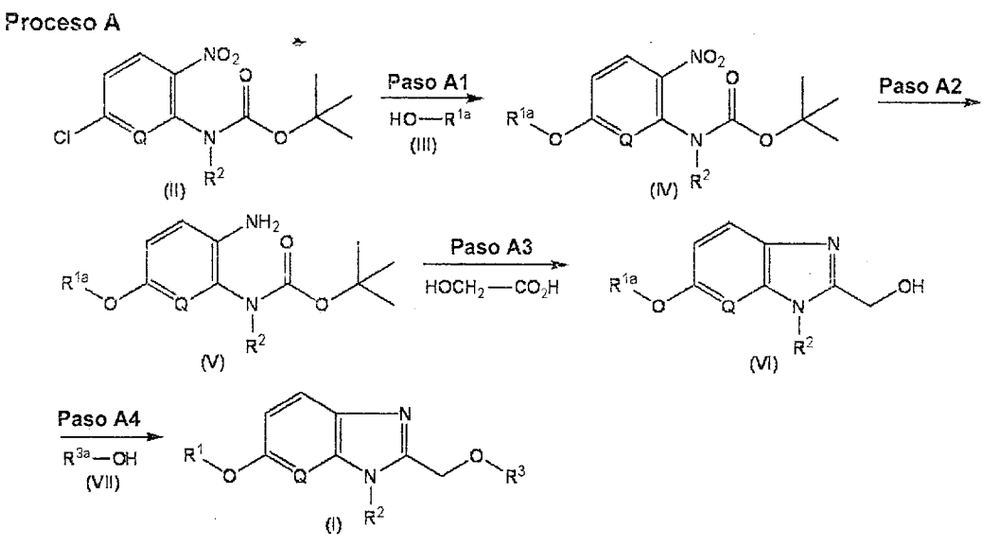
En la reacción en cada paso de los siguientes Procesos del A al C, cada compuesto deseado es recolectado de la mezcla de reacción de acuerdo con métodos convencionales al término de la reacción. El compuesto deseado es obtenido como se indica a continuación, por ejemplo. La mezcla de reacción se neutraliza 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, método utilizados en forma adecuada para el aislamiento y purificación de compuestos orgánicos tales como recristalización y reprecipitación y eluyendo con un eluente 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).

311

[Fórmula 3]



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 hidroxi y/o el grupo carboxilo contenidos como un substituyente(s) en los grupos R^1 y R^3 son un grupo amino, un grupo hidroxi 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,

312

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 álcali o un hidruro de metal álcali, 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),

313

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 hidroclórico (preferentemente un ácido hidroclórico 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

314

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

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

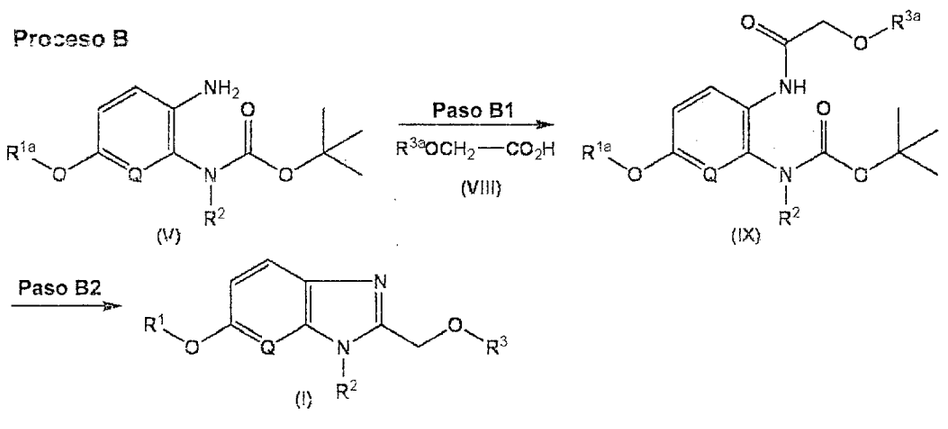
Los ejemplos del agente de condensación utilizados en este paso incluyen una combinación de un azodicarboxilato y una fosfina terciaria, una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y (trialquilfosforanilideno)acetonitrilo. El agente de condensación es preferentemente una combinación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

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

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

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

[Fórmula 4]



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

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), diciclohexilcarbodiimida (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.

316

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 hidroclórico y posteriormente eliminando el grupo(s) de protección para el grupo amino, el grupo hidroxi y/o el grupo carboxilo en R^{1a} y/o R^{3a} según se desea.

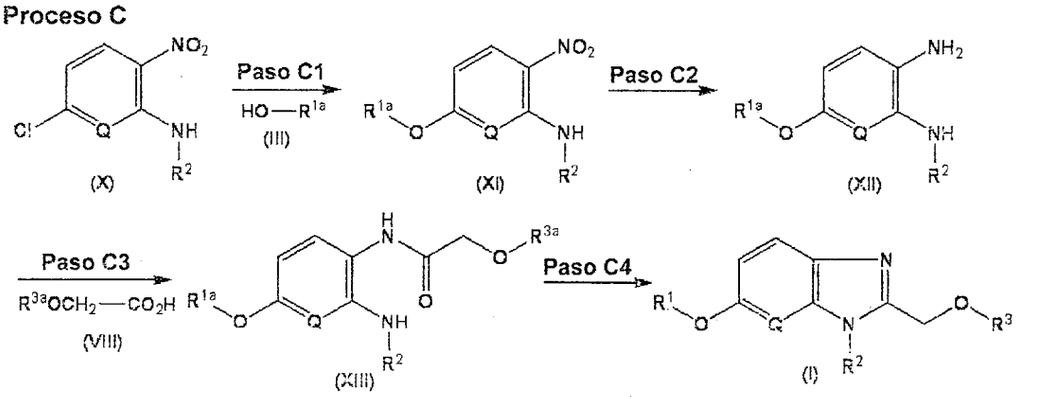
La temperatura de reacción en este paso normalmente es de -20°C a 150°C, y preferentemente de 0°C a 100°C.

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]

Proceso C



317

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

Paso C1

En este paso es un paso para producir un compuesto que 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 álcali, 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 hidroxi 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 hidroxi 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 fotolisis 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° Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999), por ejemplo).

El "grupo de protección" para el "grupo hidroxi 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 hidroxi utilizado en el campo de la química de síntesis orgánica; el grupo de protección es un "grupo de protección general para un grupo hidroxi 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 alcoxialquilcarbonilo tal como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como acriloilo, propioloilo, metacriloilo, crotonoilo, isocrotonoilo y (E)-2-metil-2-butenoilo; los "grupos arilcarbonilo" tal como grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, α-naftoilo y β-naftoilo, grupos arilcarbonilo halogenados tales como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos arilcarbonilo alquilados C_1-C_6 tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo, grupos arilcarbonilo alcoxilados C_1-C_6 tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo alcoxicarbonilados C_2-C_7 tales como 2-(metoxicarbonil)benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-fenilbenzoilo; los "grupos alcoxicarbonilo" tales como los "grupos alcoxiarbonilo C_2-C_7" anteriores, y grupos C_2-C_7 alcoxicarbonilo substituidos con halógeno o grupos tri-(C_1-C_6 alquil)sililo tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo; "grupos tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" tales como tetrahidropiran-2-ilo, 3-

320

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-(C_1-C_6 alquil)sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo y triisopropilsililo, y grupos (C_1-C_6 alquil)diarilsililo o di-(C_1-C_6 alquil)arilsililo tales como difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; "grupos alcoximetilo" tales como grupos (C_1-C_6 alcoxi)metilo tal como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo, grupos (C_1-C_6 alcoxi)-(C_1-C_6 alcoxi)metilo tales como 2-metoxietoximetilo, y grupos (alcoxi)metilo halogenados C_1-C_6 tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo substituidos" tales como grupos (C_1-C_6 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 C_1-C_6 alquilo substituidos con 1 a 3 grupos arilo tales como bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo, y grupos C_1-C_6 alquilo substituidos con 1 a 3 grupos arilo que tienen un anillo arilo substituido con C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 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 C_1-C_6

321

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)-(C_1-C_6 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 alcoxicarbonilo"; "grupo sililo"; "grupo aralquilo"; "grupo alqueniloxicarbonilo"; o "grupo aralquiloxicarbonilo" que en el "grupo de protección general para un grupo hidroxi es cual es un éster" o un "grupo metileno substituido que forma una base

322

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 alcoxicarbonilo, y más preferible un grupo alcoxicarbonilo.

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

323

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 $60F_{254}$ 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

325

magnética nuclear (en lo sucesivo ^{1}H RMN), se describen los cambios químicos en valores δ (ppm) utilizando tetrametilsilano como una substancia de referencia. Para patrones de división, s representa singleto, 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%).

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

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

326

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

^{1}H-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

327

se trató con ácido hidroclórico 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,

^{1}H-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-butiloxicarbonilamino)-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.

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

328

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 hidroclórico 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%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 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

329

{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.

^{1}H-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 $(M+H)^+$, 468 $(M+Na)^+$.

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

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

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 hidroclórico concentrado (1.5 mL) y posteriormente se concentró. El sólido

350

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%).

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

HRMS (ESI+) m/Z: 418.17421 $(M+H)^+$, 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

331

reacción se concentró, y se agregó ácido hidroclórico 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%).

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

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

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

^{1}H-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,

332

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 hidroclórico 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%).

^{1}H-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).

333

(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.

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

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

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

334

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 hidroclórico-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.

^{1}H-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-bencimidazoi-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

335

(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.

^{1}H-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 hidroclórico 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.

^{1}H-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.

^{1}H-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-

337

carbamato de ter-butilo

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

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

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

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

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

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

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

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

^{1}H-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 hidroclórico 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%).

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

339

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 hidroclórico-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

340

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

^{1}H-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 (0.34 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 (0.42 g, rendimiento: 66%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^{1}H-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

341

No. 1 a 19)

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

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

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

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

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

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

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

342

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 hidroclórico-dioxano 4 N (150 mL). Se agregó ácido glicólico (24.4 g, 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 21.8 g del compuesto deseado (rendimiento: 80%).

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

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

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

343

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

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

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

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

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

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

^{1}H-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).

344

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

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

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

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

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 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)

348.

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

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

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

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

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

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

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

^{1}H-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),

346

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 (6.5 g, 15 mmol) y paladio-carbono (10%, 1.0 g) en acetato de etilo (100 mL), y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado (5.8 g, rendimiento: 96%) en la forma de un sólido color naranja pálido.

^{1}H-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-bencimidazol-2-il]metanol

Se disolvieron [2-amino-5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-fenil]-metil-carbamato de ter-butilo sintetizado en el Ejemplo 19b (5.8 g, 15 mmol) y ácido glicólico (1.66 g, 22 mmol) en un solvente mezclado de ácido hidroclórico 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 (2.8 g, rendimiento: 57%) en la forma de un sólido café pálido.

^{1}H-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

347

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 (0.61 g, 3.0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.76 g, 3.0 mmol) a una solución de [1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol (0.51 g, 1.5 mmol) y 3-hidroxinicotinato de metilo (0.34 g, 2.3 mmol) en tolueno, seguido de agitación durante 10 horas. La 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 (0.49 g, rendimiento: 60%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^{1}H-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)

348

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 hidroclórico 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%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 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

349

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.

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

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

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

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

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 mL, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 4-{[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de etilo (0.34 g, 0.8 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido hidroclórico 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%).

^{1}H-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

350

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

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

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

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

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

Se disolvió 2-nitro-4-etoxi(methil)carbamato de ter-butilo (4 g, 13.5 mmol) en 100 ml de etanol, y se agregó paladio sobre carbono al 10% (1 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas. El catalizador se eliminó a través de celita, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y ácido hidroclórico-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%).

^{1}H-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 (0.91 g, 4.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.13 g, 4.5 mmol) a una solución de [6-etoxy-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metanol (0.60 g, 2.0 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0.46 g, 3.0 mmol) en

251

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 (0.49 g, rendimiento: 65%) se obtuvo secando bajo presión reducida.

^{1}H-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 (0.38 g, 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 hidroclórico 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 (0.22 g, rendimiento: 61%).

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

352

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 hidroclórico 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).

^{1}H-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

353

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 hidroclórico 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) νmax 1238, 1272, 1489, 1546, 1707.

^{1}H-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 $C_{22}H_{19}N_3O_4$*2(HCl): C, 57.15; H, 4.58; Cl, 15.34; N, 9.09. Encontrado C, 53.52; H, 4.99; Cl, 14.73; N, 8.48.

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

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N

354

(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 hidroclórico 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) vmax 1219, 1290, 1421, 1478, 1586, 1697.

^{1}H-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 substancia 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.

^{1}H-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),

355

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) (3.2 g, 8.8 mmol), polvo de hierro (2.4 g, 12 mmol), cloruro de amonio (0.24 g, 1.2 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El aceite resultante se utilizó directamente para la 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 hidroclórico-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 (0.25 g, 1.7 mmol), tri-n-butilfosfina (0.55 ml, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.56 g, 2.2 mmol) y diclorometano (6.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.36 g, rendimiento: 81%).

^{1}H-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).

356

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

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

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

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

Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_5$+0.14H_2O: 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 sidolvió en una solución de ácido hidroclórico-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.

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

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

(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

359

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 hidroclórico 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.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 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 $C_{22}H_{17}FN_2O_4$+0.14H_2O: C, 66.91; H, 4.41; N, 7.09; F, 4.81. Encontrado C, 66.86; H, 4.48; N, 7.08; F, 4.80.

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

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

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

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

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

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

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

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(3-metoxifenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo producido en el Ejemplo (29b) (0.60 g, 1.7 mmol), ácido glicólico (0.20 g, 2.6 mmol) y una solución de ácido hidroclórico-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) (0.24 g, 0.85 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.43 ml, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.43 g, 1.7 mmol) y diclorometano (6.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.23 g, rendimiento: 65%).

^{1}H-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

361

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.

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

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

Análisis calculado para $C_{23}H_{20}N_2O_5+0.33H_2O$: 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

362

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 hidroclórico-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}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 sclución 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}H-RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.38 (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 $(M+H)^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{02}N_2O_5+1.5H_2O$: 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 ter-butilo

Se agregó hidruro de sodio (56%, 0.38 g, 10 mmol) a una solución de 3-clorofenol (1.29 g, 10 mmol) y (5-cloro-2-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.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.33 (6H, s), 1.50 (3H, s), 3.27 (3H, s), 6.87 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 6.89 (1H, br s), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.24-7.26 (1H, 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

364

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.

^{1}H-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 hidroclórico-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

365.

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

^{1}H-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.

^{1}H-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 hidroclórico 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 foma de un polvo color blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MH) 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 $(M+H)^+$.

Pf: 218-222°C.

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

(32a) Metil[5-(3-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de ter-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 hidroclórico-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 × 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%).

^{1}H-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.

^{1}H-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).

368

MS (FAB) m/z: 403 $(M+H)^+$.

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

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

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

Análisis calculado para $C_{23}H_{20}N_2O_4+0.33H_2O$: C, 70.04; H, 5.28; N, 7.10. Encontrado C, 69.99; H, 5.16; N, 7.15.

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

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

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

^{1}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).

364

(33b) {2-Amino-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}metilcarbamato de ter-butilo

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

^{1}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 ter-butilo obtenido en el Ejemplo (33b) (3.98 g, 10 mmol) y ácido glicólico (1.52 g, 20 mmol).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.79 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.92-6.95 (1H, m), 6.98-7.01 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(33d) 3-({1-Metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

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

370

18.2 mmol).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J = 2.4, 7.4 Hz), 6.93-6.96 (1H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.69-7.74 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz).

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

Se agitó una solución de 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (33d) (3.52 g, 7.45 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (20 ml) y dioxano (40 ml) con calentamiento bajo reflujo durante dos horas. Después de dejarse enfriar, se agregó ácido hidroclórico 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 hidroclórico 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.

^{1}H-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-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-187).

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

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

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

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

372

(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.

^{1}H-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.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 2.20 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.80-6.87 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.12 (1H, t, J = 8.0 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).

373

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

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4$+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 hidroclórico 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.

^{1}H-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 (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.44 ml, 1.8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.44 g, 1.8 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.30 g, rendimiento: 80%) en la forma de un sólido color blanco.

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

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

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

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

Análisis calculado para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4$+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 36) Ácido 3-({1-Metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico (Compuesto No. 1-175)

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

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el 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 hidroclórico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado

376

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

^{1}H-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.

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

(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.

^{1}H-RMN (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,

377

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

MS (FAB) m/z: 443 $(M+H)^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$+0.10HCl: C, 61.93; H, 3.86; F, 12.78; N, 6.28; Cl, 0.79. Encontrado C, 61.78; H, 3.85; F, 12.55; N, 6.37; Cl, 0.83.

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

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

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

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

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

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

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

^{1}H-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.

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

(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.

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

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4$: 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).

^{1}H-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).

^{1}H-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).

380

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

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

^{1}H-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).

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

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

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.26 g,

381

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).

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

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

Pf: 209-213°C.

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

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

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

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

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

382

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 hidroclórico 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.

^{1}H-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.

^{1}H-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

383

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.

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

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

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

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

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

Se agitó una solución mezclada de 3-bromo-5-fluoroanisole (2.05 g, 10 mmol), trimetilboroxina (50% solución en THF, 2.51 g, 20 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0.82 g, 1.0 mmol) y carbonato de cesio (6.52 g, 20 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (50 ml) con calentamiento bajo reflujo durante 10 horas. Después de dejarse enfriar, se agregó agua (100 ml) a la 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

384

amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 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.

^{1}H-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).

^{1}H-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 (1.38 g, rendimiento: 88%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31b) utilizando [5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (40c) (1.71 g, 4.54 mmol) y polvo de hierro (1.27 g, 22.7 mmol).

^{1}H-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).

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

(40f) 3-{[6-(3-Fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

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

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

^{1}H-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).

^{1}H-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

387

deseado (12 g, rendimiento: 92%) en la forma de un sólido color amarillo pálido.

^{1}H-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) (12 g, 31 mmol), polvo de hierro (8.4 g, 160 mmol), cloruro de amonio (0.84 g, 16 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El sólido color café rojizo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

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

^{1}H-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

388

(41c) (0.25 g, 0.86 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.20 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.43 ml, 1.7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.43 g, 1.7 mmol) y diclorometano (4.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.28 g, rendimiento: 78%) en la forma de un sólido color blanco.

^{1}H-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) (0.28 g, 0.67 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.0 ml, 1.0 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.25 g, rendimiento: 91%) en la forma de un sólido color blanco.

^{1}H-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 $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4+0.25H_2O$: 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 (20.5 g,

rendimiento: 97%) en la forma de un aceite color amarillo de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31a) utilizando 3-etilfenol (6.72 g, 55 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (14.19 g, 49.5 mmol) e hidruro de sodio (56%, 2.10 g, 55.0 mmol).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.26 (3H, s), 6.82-6.94 (4H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(42b) [2-Amino-5-(3-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (18.2 g, rendimiento: 99%) obtenido en la forma de un aceite color café pálido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31b) utilizando [5-(3-etilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (42a) (19.8 g, 53.2 mmol) y polvo de hierro (14.9 g, 266 mmol).

^{1}H-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 [3-amino-5-(3-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (42b) (18.2 g, 53.2 mmol) y ácido glicólico (8.09 g, 106 mmol).

^{1}H-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 =

390

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 (18.5 g, rendimiento: 80%) en la forma de un aceite color amarillo pálido de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (31d) utilizando [6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol obtenido en el Ejemplo (42c) (12.5 g, 44.3 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (10.1 g, 66.5 mmol), tri-n-butilfosfina (17.9 g, 88.7 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (22.4 g, 88.7 mmol).

^{1}H-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 (14.2 g, rendimiento: 83%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (33e) utilizando 3-{[6-[3-etilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato obtenido de metilo en el Ejemplo (42d) (14.7 g, 35.3 mmol).

^{1}H-RMN (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).

391

MS (FAB+) m/z: 403 $(M+H)^+$.

Pf: 204-208°C.

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

(43a) 5-(2,4-Difluorofenoxi)-N-metil-2-nitroanilina

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 2,4-difluorofenol (5.2 g, 38 mmol), 5-cloro-N-metilnitroanilina (6.5 g, 35 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.8 g, 46 mmol) y N,N-dimetilformamida (80 ml). 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 hidroclórico 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.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 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-

392

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.

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

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

Se llevó a cabo la reacción y tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (43d) (0.31 g, 0.73 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.2 ml, 1.2 mmol) y 1,4-dioxano (1.0 ml) para obtener el compuesto deseado (0.14 g, rendimiento: 48%) en la forma de un sólido color blanco.

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

Análisis calculado para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_4$+0.50H_2O: C, 63.01; H, 4.09; F, 9.06; N, 6.68. Encontrado C, 63.13; H, 3.86; F, 9.20;

393

N, 6.70.

(Ejemplo 44) Ácido 3-{[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-166)

(44a) Metil[5-(2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]carbamato de ter-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) (12.5 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(44c) [1-Metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (6.71 g, 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).

^{1}H 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

394

(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).

^{1}H 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).

^{1}H RMN (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: 339 $(M+H)^+$.

395

(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 hidroclórico 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.

^{1}H-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 =

396

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.

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

(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.

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

397

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_4+0.20H_2O$: C, 67.38; H, 4.77; F, 4.63; N, 6.83. Encontrado C, 67.43; H, 4.71; F, 4.80; N, 6.87.

(Ejemplo 46) Ácido 3-{[6-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-183)

(46a) [5-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28a) utilizando 4-fluoro-2-metilfenol (5.28 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de ter-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(46b) [2-Amino-5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (46a) (13.1 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(46c) [6-(4-Fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.62 g, rendimiento: 86%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de ter-butilo obtenido en el Ejemplo (46b) (12.1 g, 34.9 mmol) y ácido

398

glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H 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).

^{1}H 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).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2.22 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 3.1, 9.4 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m),

399

13.03 (1H, s).

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

(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%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 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

400

mmol), una solución de ácido hidroclórico 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.

^{1}H-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.

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

(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

401

g, rendimiento: 67%) en la forma de un sólido color blanco.

^{1}H-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) Acido 3-{[6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-182)

(48a) [5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 2-fluoro-4-metilfenol (5.0 g, 40 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10 g, 36 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1.6 g, 40 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 mL). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(48b) [2-Amino-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-2-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-Fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

402

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (48b) (13 g, 36 mmol), ácido glicólico (3.0 g, 47 mmol), una solución de ácido hidroclórico 5 N (30 mL) y una solución de 1,4-dioxano (30 mL) para obtener el compuesto deseado (9.0 g, rendimiento: 87%) en la forma de un sólido color café pálido, el cual se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(48d) 3-{[6-(2-Fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (48c) (0.35 g, 1.2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.19 g, 1.3 mmol), tri-n-butilfosfina (0.58 mL, 2.3 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.58 g, 2.3 mmol) y diclorometano (4 mL) para obtener el compuesto deseado (0.38 g, rendimiento: 78%) en la forma de un sólido color blanco.

^{1}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 $(M+H)^+$.

(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.

403

^{1}H-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 $C_{23}H_{19}FN_2O_4 \cdot 0.20H_2O$: 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 (4.53 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la 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) (12.5 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

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

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.31 g, rendimiento: 89%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (49b) (11.5 g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H 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 (9.40 g, 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) (7.50 g, 28.0 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (5.10 g, 33.5 mmol), tri-n-butilfosfina (8.38 mL, 33.5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (8.46 g, 33.5 mmol).

^{1}H 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 (5.91 g, rendimiento: 68%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo (9.00 g, 22.4 mmol) obtenido en el Ejemplo (49d) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (33.6 mL, 33.6 mmol).

405

^{1}H 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

406

[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).

^{1}H 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).

^{1}H 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).

407

^{1}H 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.

^{1}H-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 hidroclórico 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.

^{1}H-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.

^{1}H-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

409

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.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.68 (4H, s), 3.81 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J = 2.9, 6.8 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 3.3, 9.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 7.24-7.40 (4H, m), 7.54 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1 H, br. s.), 7.65 (1 H, d, J = 9.0 Hz).

MS (FAB) m/z: 423 $(M+H)^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{19}FN_2O_5$+0.20H_2O: C, 64.85; 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.

^{1}H-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 =

420

2.4 Hz), 6.4-6.51 (1 H, m), 7.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 3.3, 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.75 (3 H, m).

MS (FAB) m/z: 432 $(M+H)^+$.

(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.

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

Análisis calculado para $C_{24}H_{23}N_3O_4+0.20H_2O$: C, 68.46; H, 5.60; N, 9.98. Encontrado C, 68.33; H, 5.52; N, 9.98.

(Ejemplo 53) Acido 3-{[6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-206)

(53a) [5-(3-Metoxi-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 3-metoxi-5-metilfenol (4.9 g, 35 mmol), (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 hidroclórico 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-

412

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.

^{1}H-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 (5.78 g, 41.9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 34.9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1.59 g, 41.9 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(54b) [2-Amino-5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se obtuvo un producto crudo del compuesto del título deseado en la forma de un aceite color café de acuerdo con el

413.

método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (54a) (13.6 g, 34.9 mmol), polvo de hierro (9.74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0.933 g, 17.4 mmol). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(54c) [6-(3-Metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se obtuvo el compuesto del título deseado (8.93 g, rendimiento: 86%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando [2-amino-5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo obtenido en el Ejemplo (54b) (12.5 g, 34.9 mmol) y ácido glicólico (3.98 g, 52.3 mmol).

^{1}H 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 (8.26 g, 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).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 2.19 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J = 2.4,

8.3 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (3H, m).

(54e) Acido 3-{[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (7.44 g, rendimiento: 96%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (54d) (8.00 g, 18.5 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (27.8 mL, 27.8 mmol).

^{1}H RMN (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).

^{1}H 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,

416

29.8 mmol).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.66-7.73 (3H, m).

(55e) Acido 3-{[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (6.21 g, rendimiento: 80%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (55d) (8.00 g, 19.2 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (28.8 mL, 28.8 mmol).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2.18 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.71 (1 H, dd, J = 2.7, 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.61-7.65 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 402 M^+.

(Ejemplo 56) Acido 3-{[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-171)

(56a) [5-(4-Etilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 4-etilfenol (4.0 g, 33 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (7.5 g, 26 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0 g, 51 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 mL). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(56b) [2-Amino-5-(4-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(4-etilfenoxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (56a) (11 g, 26 mmol), polvo de hierro (7.0 g, 130 mmol), cloruro de amonio (0.70 g, 13 mmol), etanol (30 mL) y agua (15 mL). El aceite color rojo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(56c) [6-(4-Etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (34c) utilizando [2-amino-5-(4-etilfenoxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (56b) (9.0 g, 26 mmol), ácido glicólico (2.6 g, 34 mmol), una solución de ácido hidroclórico 5 N (20 mL) y 1,4-dioxano (20 mL) para obtener el compuesto deseado (5.8 g, rendimiento: 78%) en la forma de un sólido color café pálido, el cual se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(56d) 3-{[6-(4-Etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (56c) (5.3 g, 19 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2.8 g, 19 mmol), tri-n-butilfosfina (9.3 mL, 37 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (9.4 g, 37 mmol) y diclorometano (50 mL) para obtener el compuesto deseado (5.6 g, rendimiento: 72%) en la forma de un sólido color rojo pálido.

MS (FAB) m/z: 417 $(M+H)^+$.

(56e) Acido 3-{[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-

418

il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (56d) (5.6 g, 14 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 mL, 20 mmol) y 1,4-dioxano (25 mL) para obtener el compuesto deseado (5.1 g, rendimiento: 94%) en la forma de un sólido color blanco.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.87-6.94 (3H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 2.7, 8.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 13.03 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 403 $(M+H)^+$.

Análisis calculado para $C_{24}H_{22}N_2O_4$+0.20H_2O: C, 70.99; H, 5.56; N, 6.90. Encontrado C, 70.82; H, 5.32; N, 6.88.

(Ejemplo 57) 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 (2.2 g, 16 mmol) conocido [J. Am. Chem. Soc., 1948, Vol. 70, p. 3619], (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo (4.0 g, 14 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0.66 g, 16 mmol) y N-metilpirrolidinona (30 mL). El aceite color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(57b) [2-Amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

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

Ejemplo (28b) utilizando [5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (57a) (5.4 g, 14 mmol), polvo de hierro (3.7 g, 70 mmol), cloruro de amonio (0.37 g, 7.0 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El 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) (5.0 g, 14 mmol) y ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (2.9 g, 14 mmol) se disolvieron en diclorometano (100 mL). Se agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3.2 g, 17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.2 horas. Se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de extracción dos veces con diclorometano. Posteriormente, las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato 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) (7.7 g, 14 mmol) en una solución de ácido hidroclórico-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

420

para obtener el compuesto deseado (7.9 g, rendimiento: 100%).

^{1}H-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 monoclorhidrato de 3-{[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido en el Ejemplo (57d) (6.5 g, 14 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (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.

^{1}H-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 $C_{24}H_{20}N_2O_5+0.33H_2O$: C, 68.24; H, 4.93; N, 6.63. Encontrado C, 68.34; H, 4.84; N, 6.79.

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

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

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

421

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

422

metilo producido en el Ejemplo (58c) (9.6 g, 17 mmol) y una solución de ácido hidroclórico-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.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.11 (3H, br. s.), 3.93 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (1H, br s), 6.86-6.93 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J = 2.2, 8.0 Hz), 7.42 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, br. s.), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz).

(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.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.80 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J = 2.5, 8.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 13.07 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 419 $(M+H)^+$.

Análisis calculado para $C_{23}H_{18}N_2O_6$+0.25H_2O: 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-

423

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).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.71-6.76 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 2.7, 10.2 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.36-7.41 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 0.6, 8.6 Hz).

(59b) Acido 3-{[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}-5-fluorobenzoico

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).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.83 (1H, ddd, J = 1.2, 2.7, 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.7, 10.6 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.35 (1H, ddd, J = 2.3, 2.3, 10.6 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (FAB) m/z: 445 $(M+H)^+$.

(Ejemplo 60) Acido 3-fluoro-5-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-218)

424

(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).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.56-6.60 (2H, m), 6.63-6.67 (1H, m), 7.00-7.07 (3H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(60b) Acido 3-fluoro-5-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (303 mg, rendimiento: 83%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-{[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (60a) (376 mg, 0.862 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.29 mL, 1.29 mmol).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (FAB) m/z: 423 $(M+H)^+$.

(Ejemplo 61) Acido 3-fluoro-5-{[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-212)

425

(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).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.66-6.72 (1H, m), 6.75-6.81 (2H, m), 7.01-7.06 (3H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m).

(61b) Acido 3-fluoro-5-{[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (304 mg, rendimiento: 80%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-{[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (61a) (395 mg, 0.931 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1.40 mL, 1.40 mmol).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 500 MHz) δ: 3.83 (3H, s), 5.52 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 6.89-6.95 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.28-7.44 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 13.37 (1H, s).

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

(Ejemplo 62) Acido 3-fluoro-5-{[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico (Compuesto No. 1-219)

(62a) 3-Fluoro-5-{[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-

426

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).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.87-6.93 (3H, m), 6.97-7.05 (4H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(62b) Acido 3-fluoro-5-{[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

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).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 6.92-7.01 (4H, m), 7.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 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).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.92-7.09 (7H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.52-7.56 (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).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 3.81 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.3, 8.6 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.16-7.24 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 2.3, 10.6 Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 13.37 (1H, s).

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

(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

428

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)

^{1}H-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) (3.2 g, 8.8 mmol), polvo de hierro (2.4 g, 12 mmol), cloruro de amonio (0.24 g, 1.2 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El aceite resultante se utilizó directamente para la 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) (2.9 g, 8.8 mmol), ácido glicólico (1.0 g, 13 mmol) y una solución de ácido hidroclórico-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

429

el Ejemplo (64c) (0.30 g, 1.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.25 g, 1.7 mmol), tri-n-butilfosfina (0.55 mL, 2.2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0.56 g, 2.2 mmol) y diclorometano (6.0 mL) para obtener el compuesto deseado (0.36 g, rendimiento: 81%).

^{1}H-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.

^{1}H-RMN (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 $C_{24}H_{22}N_2O_5$+0.14H_2O: 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 (2.87 g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 380 mg, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 mL). El aceite resultante (3.28 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(65b) [2-Amino-5-(ciclopentiloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando (5-ciclopentiloxi-2-nitrofenil)metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (65a) (3.27 g, 9.7 mmol), polvo de hierro (2.6 g, 49 mmol), cloruro de amonio (0.26 g, 4.9 mmol), etanol (50 mL) y agua (25 mL). El aceite resultante (2.98 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(65c) [6-(Ciclopentiloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol

Se calentaron bajo reflujo durante 19 horas [2-amino-5-(ciclopentiloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (65b) (2.98 g, 9.7 mmol), ácido glicólico (1.1 g, 14.6 mmol), una solución de ácido hidroclórico 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%).

431

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1.76-1.92 (8H, m), 3.73 (3H, s), 4.76-4.81 (1H, m), 4.83 (2H, s), 6.69-6.72 (1H, m), 6.81-6.85 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m).

(65d) 3-[(6-Ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de Metilo

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28d) utilizando [6-(ciclopentiloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metanol producido en el Ejemplo (65c) (0.75 g, 3.1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0.70 g, 6.1 mmol), tri-n-butilfosfina (1.5 mL, 6.1 mmol), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1.54 g, 2.2 mmol) y diclorometano (30 mL) para obtener el compuesto deseado (0.70 g, rendimiento: 60%) en la forma de un sólido color amarillo.

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

(65e) Acido 3-[(6-ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-[(6-ciclopentiloxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el Ejemplo (65d) (0.69 g, 1.83 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2.75 mL, 2.75 mmol) y 1,4-dioxano (2.75 mL) para obtener el compuesto deseado (0.21 g, rendimiento: 31%) en la forma de un sólido incoloro.

^{1}H-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 $(M+Na)^+$.

Análisis calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_4+0.2H_2O$: 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 (2.87 g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 380 mg, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 mL). El aceite resultante (2.93 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(66b) [2-Amino-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]metilcarbamato de tert-butilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28b) utilizando [5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-nitrofenil]metilcarbamato de tert-butilo producido en el Ejemplo (66a) (2.93 g, 8.7 mmol), polvo de hierro (2.3 g, 43 mmol), cloruro de amonio (0.23 g, 4.3 mmol), etanol (40 mL) y agua (20 mL). El aceite resultante (2.67 g) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(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) (2.67 g, 8.7 mmol), ácido glicólico (1.0 g, 13.0 mmol), una solución de ácido hidroclórico 5 N (25 ml) y dioxano (25 mL). El

aceite resultante (1.39 g, rendimiento: 65%) se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(66d) 3-{[6-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo

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 (2.83 g, 11.2 mmol) y diclorometano (56 mL) para obtener el compuesto deseado (1.28 g, rendimiento: 60%) en la forma de un sólido incoloro.

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

(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.

^{1}H-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

434

(1H, m), 13.00 (1H, br s).

MS (FAB) m/z: 391 $(M+Na)^+$.

Análisis calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_5+0.2H_2O$: 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-Etilpropropoxi)-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-(metoxicarbonil)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 hidroclórico-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.

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

(67e) Acido 3-{[6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoico

Se llevó a cabo la reacción y el tratamiento posterior de acuerdo con el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[6-(1-etilpropoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi}benzoato de metilo producido

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.

^{1}H-RMN (DMSO-D_6, 400 MHz) δ: 0.89 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.53-1.65 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.26 (1H, s), 5.38 (2H, s), 6.77-6.81 (1H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 12.99 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 391 $(M+Na)^+$.

Análisis calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_4$: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60. Encontrado C, 68.20; H, 6.52; N, 7.58.

(Ejemplo 68) Acido 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).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2.25 (3H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.7 Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 2.0, 10.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.75 (1H, br s).

(68b) 6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-N^2-metilpiridina-2,3-diamina

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.73 g, rendimiento: 99%) obtenido en la forma de un aceite color café

437

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).

^{1}H-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-(metoxicarbonil)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-(metoxicarbonil)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.

^{1}H-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) (1.11 g, 4.49 mmol), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético obtenido en el Ejemplo

438

(68c) (0.94 g, 4.49 mmol), WSC HCl (0.86 g, 4.49 mmol) y HOBt (0.61 g, 4.49 mmol) en cloruro de metileno (100 mL), se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Posteriormente el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (1.97 g, rendimiento: 79%) en la forma de un aceite color café.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.27 (3H, d, J = 2.0 Hz), 2.86 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.53 (1H, br s), 4.73 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 7.15 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 0.8, 2.7, 8.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 1.1, 2.4 Hz), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, dt, J = 1.1, 7.8 Hz).

(68e) 3-{[5-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se agitó a una temperatura de 80°C durante 1 día, 3-(2-{[6-(3-Fluoro-4-metilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (68d) (1.56 g, 3.55 mmol) y ácido acético (20 mL). Después de dejarse enfriar, se agregó agua (100 mL) a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo (100 mL). Posteriormente, la capa orgánica se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (1.13 g, rendimiento: 76%) en la forma de un sólido color blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.29 (3H, d, J = 1.6 Hz), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.86-6.91 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.26-7.29 (1H, m),

7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69-7.72 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(68f) Acido 3-{[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (0.79 g, rendimiento: 72%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (33e) utilizando 3-{[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (68e) (1.13 g, 2.68 mmol).

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

Pf: 205-207°C.

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

(69a) N-Metil-6-(4-metilfenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28a) utilizando 4-metilfenol (5.0 g, 46 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7.4 g, 39 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0 g, 51 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 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.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.33 (3H, s), 2.91 (2H, br s), 2.97 (3H, d, J = 5.1 Hz), 4.41 (1H, br. s.), 5.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz).

(69c) 3-(2-{[2-(Metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo

Se llevó a cabo la síntesis en la misma forma que en el Ejemplo (28c) utilizando 3-amino-2-N-metilamino-6-(4-metilfenoxi)piridina (2.2 g, 9.7 mmol) producido en el Ejemplo (69b), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (2.0 g, 9.7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.2 g, 12 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.8 g, 12 mmol) y diclorometano (40 mL). El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución: hexano/acetato de etilo = 3/1 -> 6/5). El compuesto deseado (3.7 g, rendimiento: 90%) se obtuvo en la forma de un aceite color gris oscuro secando bajo presión reducida.

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

(69d) Monoclorhidrato de 3-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-

441

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) Acido 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.

^{1}H-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) Acido 3-{[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-

442

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 (2.83 g, rendimiento: 31%) en la forma de un aceite color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28b) utilizando 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina obtenido en el Ejemplo (70a) (10.2 g, 37.3 mmol), polvo de hierro (10.4 g, 187 mmol) y cloruro de amonio (1.00 g, 18.7 mmol).

^{1}H 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 (4.45 g, rendimiento: 88%) en la forma de un polvo color café de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28c) utilizando 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N^2-metilpiridina-2,3-diamina obtenido en el Ejemplo (70b) (2.83 g, 11.6 mmol), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (2.44 g, 11.6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2.23 g, 11.6 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.57 g, 11.6 mmol).

443

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.25 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.93 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2.7, 8.2 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 2.7, 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.64-7.67 (1H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

(70d) 3-{[5-(3,4-Dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo

Se obtuvo el compuesto del título deseado (3.21 g, rendimiento: 75%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28d) utilizando 3-(2-{[6-(3,4-dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70c) (4.45 g, 10.2 mmol) y ácido acético (51.0 mL).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2.27 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.3, 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (2H, m).

(70e) Acido 3-{[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (2.90 g, rendimiento: 95%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-{[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70d) (3.16 g, 7.57 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (11.4 mL, 11.4 mmol).

^{1}H 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 (5.0 g, 45 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7.1 g, 38 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2.0 g, 49 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 mL). El sólido color amarillo resultante se utilizó directamente para la siguiente reacción.

(71b) 3-Amino-6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-N-metilaminopiridina

Se disolvió 6-(3,5-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina producido en el Ejemplo (71a) (10 g, 37 mmol) en etanol (100 mL) en una atmósfera de nitrógeno y se agregó paladio/carbono al 10% (2.0 g). La atmósfera se reemplazó con 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

445

(71b), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (7.7 g, 37 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8.4 g, 44 mmol) y diclorometano (150 mL). El compuesto deseado resultante, en la forma de un compuesto amorfo color gris, se 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%).

^{1}H-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.

446

^{1}H-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) (1.88 g, 8.22 mmol), ácido [3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenoxi]acético (1.88 g, 8.22 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1.58 g, 8.22 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazole (1.11 g, 8.22 mmol).

^{1}H 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 (2.17 g, 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-

447

il]amino}-2-oxoetoxi)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (72a) (2.65 g, 6.09 mmol) y ácido acético (30.0 mL).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 2.37 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.36-7.40 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.3 Hz).

(72c) Acido 3-fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoico

Se obtuvo el compuesto del título deseado (1.52 g, rendimiento: 72%) en la forma de un polvo color blanco de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo (28e) utilizando 3-fluoro-5-{[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi}benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (72b) (2.17 g, 5.15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (7.72 mL, 7.72 mmol).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 2.32 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 13.38 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 408 $(M+H)^+$.

Ejemplo de prueba 1: Efecto hipoglucémico

Se compraron ratones KK macho de seis semanas de edad en CLEA Japan, Inc. y posteriormente se alimentaron hasta que tuvieron de 15 a 20 semanas de edad para desarrollar diabetes. Los ratones se alimentaron en forma individual durante el periodo de adaptación y el periodo de prueba, y se dejaron consumir libremente agua y alimento (FR2, Funabashi Farm).

Al inicio del experimento, después de la medida de peso corporal, se recolectó sangre de la vena de la cola de los ratones en un tubo de vidrio recubierto con heparina y se centrifugó, y posteriormente se separó el plasma. Se midió el

498

nivel de glucosa en el plasma mediante Glucoloader 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 = [(Nivel de glucosa en sangre de grupo de control - Nivel de glucosa en sangre de grupo con compuesto administrado)/Nivel de glucosa en sangre de grupo de control] x 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 PPARγ

(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

450

polimerasa (en lo sucesivo "PCR") con base en la secuencia de gen PPARγ2 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 PPARγ2 humana, en la cual fueron necesarias secuencias de reconocimiento para insertar el gen en el sitio de restricción BamHI de plásmido de expresión pSG5 (Stratagene) para el gen. Se utilizaron como cebadores PCR dos polinucleótidos representados mediante SEQ ID NOS: 1 y 2 en la Lista de Secuencia que se describe más adelante (en lo sucesivo "S1" y "AS1", respectivamente).

(Procedimiento 2) Síntesis química de oligómero de ADN que contiene secuencia de gen de respuesta PPARγ2.

Se utilizaron polinucleótidos representados median te 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 PPARγ. 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 PPARγ humana

La figura 1 muestra un diagrama esquemático de un

451

plásmido de expresión PPARγ.

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 PPARγ humana pSG5-hPPARγ. La secuencia de base de ADN del fragmento de ADN insertado se confirmó como PPARγ 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 Nhel y Xhol 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-hPPARγ, 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 CO_2 (NAPCO) bajo condiciones de temperatura de 37°C, 5% CO_2 y 95%-RH durante 24 horas.

453

(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 µl/depósito. El siguiente compuesto A (el Compuesto A se ilustra como un ejemplo del agonista PPARγ no se limita a éste) preparado como una solución 10 µM en DMSO se diluyó 1000 veces con 10% α-MEM; esto se agregó al grupo de control positivo en 95 µl/depósito. Posteriormente, se agregó DMSO diluido 20 veces con 10% α-MEM al grupo de control y el grupo de control positivo en 5 µl/depósito. Se agregó 10% α-MEM al grupo al que se le agregó compuesto de prueba en 95 µl/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 µl/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

454

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 µl/depósito. El compuesto A anterior, preparado como una solución 10 µM en DMSO, se diluyó 1000 veces con 10% α-MEM; esto se agregó al grupo de control positivo en 95 µl/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 µl/depósito. El compuesto A preparado como una solución 10 µM 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 µl/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 µl/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 substrato luminiscente de luciferasa LT 2.0 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Cat. No. 309-05884); esto se agregó en 50 µl/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 IC_{50} y EC_{50}

El IC_{50}, Imax, EC_{50} y Emax 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 Emax (%) y la inhibición máxima de la actividad de luciferasa a través del compuesto de prueba en la presencia del compuesto A, se define como Imax (%). Aquí, la concentración del compuesto de prueba que representa Emax/2 se calcula como EC_{50}. La concentración del compuesto de prueba que representa (100 - Imax)/2 se calcula como IC_{50}. El IC_{50} y EC_{50} calculados en esta forma se utilizaron para evaluar la actividad moduladora de PPARγ.

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

(Tabla 3)

Ejemplo	EC50 (M)	Emax (%)	IC50 (M)	Imax (%)
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 PPARγ 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 Cc., 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 CO_2 (37°C, 95% humedad, 5% CO_2).

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 cm^2-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 µM de una solución del compuesto de prueba en DMSO 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, 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 µL/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 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 la totalidad del medio de inducción de diferenciación de cada depósito, y se agregaron a cada depósito 60 µL de 10% (v/v) solución de formaldehído (solución de fijación). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. La totalidad de la solución de fijación se eliminó y se suministraron a cada depósito 60 µL de una solución Triton X-100 solución 0.2% (v/v) (Sigma). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante cinco minutos. La totalidad de la solución de Tritcn X-100 fue eliminada. Se preparó una mancha de grasa disolviendo Oil Red O (Sigma) en 60% (v/v) de solución de isopropanol en 0.3% (p/v), y 60 µL de la mancha de grasa fue suministrada a cada depósito. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. La totalidad de la mancha de grasa fue eliminada, y posteriormente se suministraron y eliminaron 60 µL de una solución de isopropanol

458

60% (v/v). Por lo tanto, cada depósito se lavó dos veces. Posteriormente, se agregó DMSO a cada depósito en 100 µL por depósito, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se midió la absorbancia en 550 nm (ABS550) con un lector de multiplaca (Bio-Tek Instruments Inc.) o similar, y se midió la cantidad de manchado con Oil Red O. Se calculó el grado de diferenciación de adipocito (%) del grupo al que se le agregó compuesto de prueba, asumiendo que el ABS550 medido del grupo de control positivo fue del 100% y el ABS550 medido del grupo de control negativo fue de 0.

Los resultados se muestran en la Tabla 4. N.D. denota no calculable.

(Tabla 4)

Ejemplo	IC50 (M)	Imax (%)
2	1.2 x 10-8	-33
8	5.3 x 10-8	-29
10	4.5 x 10-8	-29
12	N.D.	N.D.
14	N.D.	N.D.
16	N.D.	N.D.

Tal como se muestra en la tabla 4, los compuestos de la presente invención inhiben la diferenciación en adipocitos y son útiles como agentes anti-obesidad.

Ejemplo de Prueba 4: Prueba de promoción y diferenciación de adipocito

Se sometieron a esta prueba adipocitos blancos de rata incluidos en un equipo de cultivo de adipocito blanco comprado en Primary Cell Co., Ltd. Un medio incluido en el equipo de cultivo de adipocito blanco comprado en Primary Cell Co., Ltd., fue utilizado como un medio de crecimiento o un medio que induce la diferenciación. En esta prueba, las células fueron cultivadas todas en un incubador CO_2 (37°C, 95% humedad, 5%

459

CO_2).

Se extractó la totalidad del medio de transporte inmediatamente después de la llegada de las células compradas. El medio de crecimiento fue agregado en una 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:

460

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.

461

(Tabla 5)

Ejemplo	EC50 (M)	Emax (%)
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 PPARγ

La rosiglitazona utilizada en los Ejemplos, es un activador PPARγ comercialmente disponible y es un compuesto descrito en la Patente Norteamericana No. 5,002,953, y puede producirse de acuerdo con el método descrito en dicha Publicación de Patente.

Se llevó a cabo una prueba de acuerdo con el método de ensayo reportero con referencia a un reporte de Kliewer y asociados (Publicación de Química Biológica, 1995, Vol. 270 (22), p. 12953-12956) en la forma de un método para medir la capacidad de un compuesto para activar PPARγ (en lo sucesivo efecto de activación/actividad moduladora de PPARγ). Los detalles se mostraron más adelante.

(1) Preparación de plásmido de expresión de receptor quimérico GAL4-PPARγ

El domino de enlace de ligando de PPARγ humano (que

462

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-PPARγ.

La secuencia de base del gen PPARγ 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 cm^2 (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 semiconfluente, 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

463

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 ARNJ 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 x 100 x 39.5 x 0.22 = 488 µg asumiendo que 39.5 µg/ml del ARN estuvo presente cuando la absorbancia fue de 1.

(1-2) Clonación de cADN del dominio de enlace del ligando PPARγ

Se sintetizaron químicamente los siguientes dos desoxioligonucleótidos (cebador No. 3 y cebador No. 4) diseñados con base en la secuencia genética del PPARγ 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 PPARγ utilizando Beckman Oligo 1000 (fabricado por Beckman).

Se amplificó el cADN de PPARγ 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

464

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 PPARγ 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-PPARγ

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 PPARγ. 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-PPARγ 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 PPARγ humano y un codón de detención en el extremo carboxi. El plásmido es un gen que puede expresar un receptor quimérico GAL4-PPARγ en células de mamífero.

(2) Mención de habilidad de activación PPARγ

El plásmido pM-PPARγ 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 cm^2 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 confluente de aproximadamente el 80%.

Se transfectaron células COS-7 con 4.8 microgramos por frasco del plásmido pM-PPARγ y 19.2 µg 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 µL 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

µL de la dilución a los depósitos en los cuales se crecieron las células. Las concentraciones del compuesto de prueba para tratar las células fluctuaron de 10 µM a 0.006 nM. Después de la dilución, las células se cultivaron durante la noche.

Al siguiente día, el medio de eliminó, y se preparó Luc Lite (fabricado por PerkinElmer Inc.) de acuerdo con el documento adjunto y se agregaron a 50 microlitros per 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

467

presente invención tienen efecto de activación/actividad moduladora de PPARγ 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

468

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 PPARγ humano sintético

SEQ ID NO: 8: secuencia de nucleótido de gen de receptor PPARγ quimérico GAL4

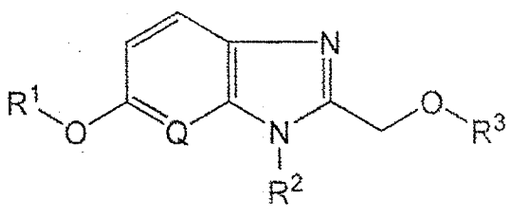
SEQ ID NO: 9: Secuencia de aminoácido de receptor PPARγ quimérico GAL4.

470

REIVINDICACIONES

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

[Fórmula 1]



(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 alcoxicarbonilo, un grupo hidroxi, un grupo C_1-C_6 alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6, un grupo C_2-C_7 alquilcarboniloxi, un grupo C_2-C_7 alcoxicarboniloxi, un grupo amino, un grupo C_2-C_7 alquilcarbonilamino, un grupo C_2-C_7

471

alcoxicarbonilamino, un grupo C_1-C_6 alquilsulfonilamino, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(C_1-C_6 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 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 la reivindicación 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 la reivindicación 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 las reivindicaciones de la 1 a la 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 las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque R^3 es un grupo fenilo substituido con 1 a 3 átomos de fluoro y/o grupos carboxilo.

7. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque R^3 es un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. La composición farmacéutica que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las

473

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, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

11. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de diabetes, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

12. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

13. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para la activación de PPARγ, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

14. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir la inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer, caracterizada porque comprende el

Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

09-125396

3/3

compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

15. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad originada por síndrome metabólico, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

16 La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes melitus gestacional o síndrome de ovaric poliquístico, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

17. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo;

18. La composición farmacéutica tal como se describe en la reivindicación 9, para el tratamiento y/o prevención de acné,

475

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 resecos, caracterizada porque comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

19. Un activador/modulador PPARγ que comprende el compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la forma de un ingrediente activo.

20. El uso del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para producir una composición farmacéutica.

21. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para disminuir la glucosa en la sangre.

22. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes.

23. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II.

24. El uso tal como se describe en la reivindicación 20,

476

caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para activar PPARγ.

25. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, 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.

26 El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad originada por síndrome metabólico.

27. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de 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;

28. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia-

29. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o prevención de acne, quemaduras de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arteria coronaria, arteriosclerosis,

477

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 resecos.

30. El uso tal como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la composición farmacéutica es un activador/modulador PPARγ.

31. 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 las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

32. Un método para activar PPARγ, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

33. Un método para mejorar el metabolismo de carbohidratos o lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir inflamación o para inhibir el crecimiento de células de cáncer, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

34. Un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto tal como se describe en cualesquiera de las reivindicaciones de la 1 a la

478

8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un animal de sangre caliente.

35. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es diabetes.

36. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es diabetes tipo II.

37. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es una enfermedad originada por síndrome metabólico.

38. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es hiperglucemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia a glucosa dañada, resistencia a insulina, glucosa en ayuno dañada, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes melitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico.

39. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia.

40. El método tal como se describe en la reivindicación 34, caracterizado porque la enfermedad es acné, quemadura de sol, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, 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 resecos.

41. El método tal como se describe en cualesquiera de las

reivindicaciones de la 31 a la 40, caracterizado porque el animal de sangre caliente es un humano.

480

RESUMEN

Un derivado de heteroarilo bicíclico fusionado novedoso, el cual tiene un buen efecto hipoglucémico y trata enfermedades y trastornos metabólicos de azúcar y lípidos mediante receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) y y/o evita la generación de estas enfermedades, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. [Química para fórmula 1] (I) en donde R^1 representa un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{6-10} arilo opcionalmente substituido por uno a cinco grupos independientemente seleccionados del grupo substituyente a, etc. R^2 representa un grupo C_{1-6} alquilo, R^1 representa un grupo C_{6-10} arilo opcionalmente substituido por de 1 a 5 grupos independientemente seleccionado del grupo substituyente a, etc. Q representa un grupo representado por la fórmula -CH- o un átomo de nitrógeno, y el grupo substituyente a incluye un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} hidroxialquilo, etc.

481

FIG. 1

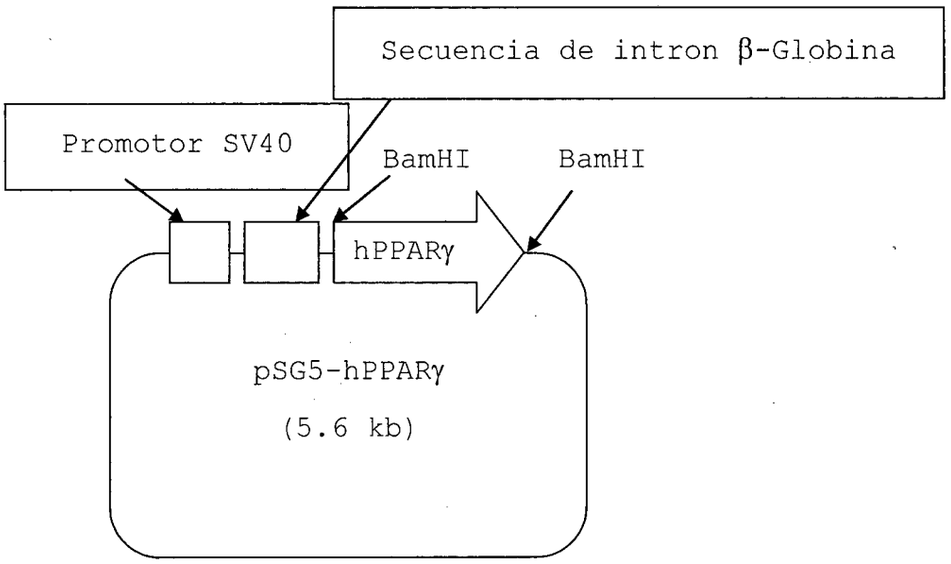
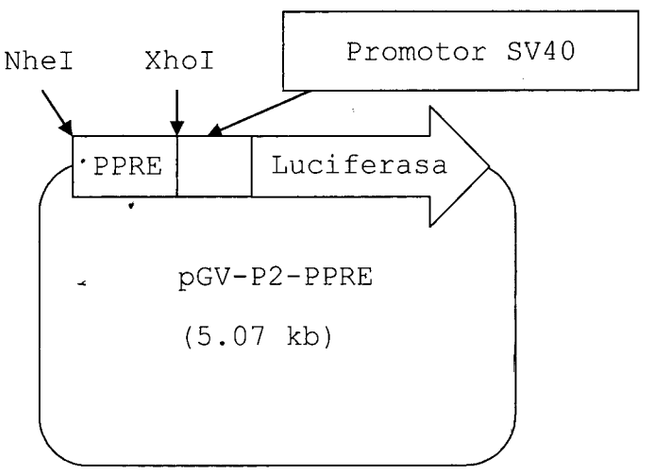
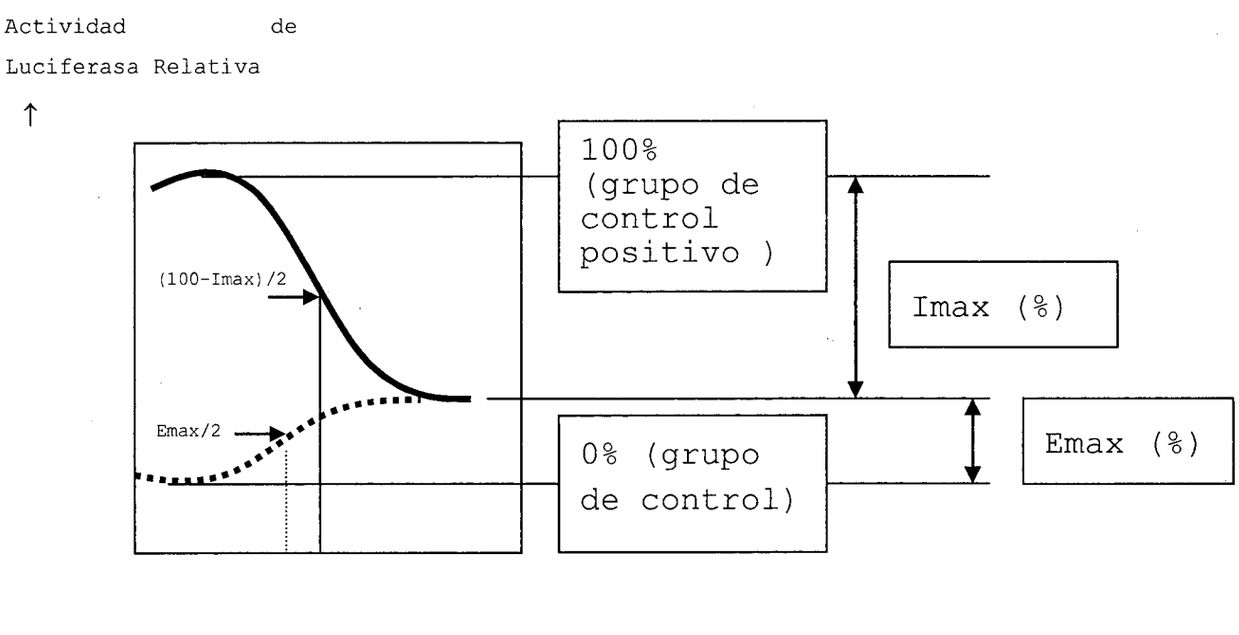


FIG. 2



482

FIG. 3


Actividad de
Luciferasa Relativa
100%
(grupo de
control
positivo)
(100-Imax)/2
Imax (%)
Emax/2
0% (grupo
de control)
Emax (%)
EC50 IC50
conc.

483

LISTA DE SECUENCIAS

<110> DAIICHI-SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> **Derivado de heteroarilo bicíclico fusionado**

<130> FP0814

<150> JP2007-99413
<151> 2007-04-05

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 41
<212> **ADN**
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Inventor: Shimada, Kousei; Mori, Makoto
Inventor: Onishi, Yoshiyuki; Tokumaru, Eri

<220>
<223> Cebador PCR S1

<400> 1
cccagatctc caccatgggt gaaactctgg gagattctcc t 41

<210> 2
<211> 42
<212> **ADN**
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador PCR AS1

<400> 2
cccagatctg gatccctagt acaagtcctt gtagatctcc tg 42

<210> 3
<211> 59
<212> **ADN**
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Cebador PCR S2

<400> 3
ctagagggga ccaggacaaa ggtcacgttc ggggaccagg acaaaagtca cgttcggga 59

<210> 4
<211> 59
<212> **ADN**
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador PCR AS2

<400> 4

484

tcgatcccga acgtgacctt tgtcctggtc cccgaacgtg acctttgtcc tggtcccct 59

<210> 5
<211> 29
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Sentido PCR

<400> 5
ggatccataa tgccatcagg tttgggcgg 29

<210> 6
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador de Antisentido PCR

<400> 6
aagcttctag tacaagtcct tgtagatctc 30

<210> 7
<211> 917
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Lingando de codificación ScADN que enlaza dominio de gamma PPAR humano

<400> 7
ggatccataa tgccatcagg tttgggcgga tgccacaggc cgagaaggag aagctgttgg 60
cggagatctc cagtgatatc gaccagctga atccagagtc cgctgacctc cgggccctgg 120
caaaacattt gtatgactca tacataaagt ccttcccgct gaccaaagca aaggcgaggg 180
cgatcttgac aggaaagaca acagacaaat caccattcgt tatctatgac atgaattcct 240
taatgatggg agaagataaa atcaagttca aacacatcac ccccctgcag gagcagagca 300
aagaggtggc catccgcatc tttcagggct gccagtttcg ctccgtggag gctgtgcagg 360
agatcacaga gtatgccaaa agcattcctg gttttgtaaa tcttgacttg aacgaccaag 420
taactctcct caaatatgga gtccacgaga tcatttacac aatgctggcc tccttgatga 480
ataaagatgg ggttctcata tccgagggcc aaggcttcat gacaagggag tttctaaaga 540
gcctgcgaaa gccttttggt gactttatgg agcccaagtt tgagtttgct gtgaagttca 600
atgcactgga attagatgac agcgacttgg caatatttat tgctgtcatt attctcagtg 660
gagaccgccc aggtttgctg aatgtgaagc ccattgaaga cattcaagac aacctgctac 720
aagccctgga gctccagctg aagctgaacc accctgagtc ctcacagctg tttgccaagc 780
tgctccagaa aatgacagac ctcagacaga ttgtcacgga acacgtgcag ctactgcagg 840

485

tgatcaagaa gacggagaca gacatgagtc ttcacccgct cctgcaggag atctacaagg 900

acttgtacta gaagctt 917

<210> 8
<211> 1365
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Receptor quimérico gamma GAL4-PPAR

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1365)

<400> 8

```
atg aag cta ctg tct tct atc gaa caa gca tgc gat att tgc cga ctt      48
Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1               5                  10                  15

aaa aag ctc aag tgc tcc aaa gaa aaa ccg aag tgc gcc aag tgt ctg      96
Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
            20                  25                  30

aag aac aac tgg gag tgt cgc tac tct ccc aaa acc aaa agg tct ccg     144
Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
        35                  40                  45

ctg act agg gca cat ctg aca gaa gtg gaa tca agg cta gaa aga ctg     192
Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
    50                  55                  60

gaa cag cta ttt cta ctg att ttt cct cga gaa gac ctt gac atg att     240
Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65                  70                  75                  80

ttg aaa atg gat tct tta cag gat ata aaa gca ttg tta aca gga tta     288
Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
                85                  90                  95

ttt gta caa gat aat gtg aat aaa gat gcc gtc aca gat aga ttg gct     336
Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
            100                 105                 110

tca gtg gag act gat atg cct cta aca ttg aga cag cat aga ata agt     384
Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
        115                 120                 125

gcg aca tca tca tcg gaa gag agt agt aac aaa ggt caa aga cag ttg     432
Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
    130                 135                 140

act gta tcg ccg gaa ttc ccg ggg atc cat aat gcc atc agg ttt ggg     480
Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly
145                 150                 155                 160

cgg atg cca cag gcc gag aag gag aag ctg ttg gcg gag atc tcc agt     528
Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser
                165                 170                 175

gat atc gac cag ctg aat cca gag tcc gct gac ctc cgg gcc ctg gca     576
```

```
Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala
                180                 185                 190

aaa cat ttg tat gac tca tac ata aag tcc ttc ccg ctg acc aaa gca      624
Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala
        195                 200                 205

aag gcg agg gcg atc ttg aca gga aag aca aca gac aaa tca cca ttc      672
Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe
    210                 215                 220

gtt atc tat gac atg aat tcc tta atg atg gga gaa gat aaa atc aag      720
Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys
225                 230                 235                 240

ttc aaa cac atc acc ccc ctg cag gag cag agc aaa gag gtg gcc atc      768
Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile
                245                 250                 255

cgc atc ttt cag ggc tgc cag ttt cgc tcc gtg gag gct gtg cag gag      816
Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu
            260                 265                 270

atc aca gag tat gcc aaa agc att cct ggt ttt gta aat ctt gac ttg      864
Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu
        275                 280                 285

aac gac caa gta act ctc ctc aaa tat gga gtc cac gag atc att tac      912
Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr
    290                 295                 300

aca atg ctg gcc tcc ttg atg aat aaa gat ggg gtt ctc ata tcc gag      960
Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu
305                 310                 315                 320

ggc caa ggc ttc atg aca agg gag ttt cta aag agc ctg cga aag cct     1008
Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro
                325                 330                 335

ttt ggt gac ttt atg gag ccc aag ttt gag ttt gct gtg aag ttc aat     1056
Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn
            340                 345                 350

gca ctg gaa tta gat gac agc gac ttg gca ata ttt att gct gtc att     1104
Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile
        355                 360                 365

att ctc agt gga gac cgc cca ggt ttg ctg aat gtg aag ccc att gaa     1152
Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu
    370                 375                 380

gac att caa gac aac ctg cta caa gcc ctg gag ctc cag ctg aag ctg     1200
Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu
385                 390                 395                 400

aac cac cct gag tcc tca cag ctg ttt gcc aag ctg ctc cag aaa atg     1248
Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met
                405                 410                 415

aca gac ctc aga cag att gtc acg gaa cac gtg cag cta ctg cag gtg     1296
Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val
            420                 425                 430

atc aag aag acg gag aca gac atg agt ctt cac ccg ctc ctg cag gag     1344
```

487

Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu
435 440 445

atc tac aag gac ttg tac tag 1365
Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr
450

<210> 9
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Construcción Sintética

<400> 9

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
100 105 110

Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
115 120 125

Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
130 135 140

Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly
145 150 155 160

Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser
165 170 175

Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala
180 185 190

488

Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala
195 200 205

Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe
210 215 220

Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys
225 230 235 240

Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile
245 250 255

Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu
260 265 270

Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu
275 280 285

Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr
290 295 300

Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu
305 310 315 320

Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro
325 330 335

Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn
340 345 350

Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile
355 360 365

Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu
370 375 380

Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu
385 390 395 400

Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met
405 410 415

Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val
420 425 430

Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu
435 440 445

489

Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr
450

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
see extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2004-67629 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 March, 2004 (04.03.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0014], [0015], [0029] (Family: none)	1-30
A	WO 2004/013109 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 12 February, 2004 (12.02.04), Full text; particularly, Claims; pages 1 to 3, 237 to 241 & JP 2004-123711 A & AU 2003254795 A1 & TW 200408628 A	1-30

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 May, 2008 (08.05.08)	20 May, 2008 (20.05.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056541

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2000/059889 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 12 October, 2000 (12.10.00), Full text; particularly, Claims; pages 1 to 3, 197 & JP 2001-97955 A & EP 1167357 A1 & US 2003/069294 A1 & US 2004/002512 A1 & AU 200036707 A & NO 200104849 A & BR 200009593 A & CN 1353694 A & KR 2002060067 A & ZA 200108168 A & NZ 514661 A & MX 2001010109 A1	1-30
A	JP 2002-193948 A (Sankyo Co., Ltd.), 10 July, 2002 (10.07.02), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0354] (Family: none)	1-30
A	JP 2000-351769 A (Sankyo Co., Ltd.), 19 December, 2000 (19.12.00), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0016], [0017], [0678] (Family: none)	1-30
A	KAPOOR, Amit et al., QSAR and molecular modeling studies in imidazopyridinethiazolidine -2, 4- diones: PPARγ agonists, Medicinal Chemistry Research, 2004, Vol.13, No.8/9, pp. 770-780	1-30
A	JP 2005-523292 A (Eli Lilly and Co.), 04 August, 2005 (04.08.05), Full text; particularly, Claims & WO 2003/072099 A1 & EP 1490058 A1 & US 2005/250831 A1 & AU 2003207808 A1	1-30
A	JP 2004-315404 A (Sankyo Co., Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0099] to [0103] (Family: none)	1-30

492

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056541

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D235/12(2006.01)i, *A61K31/4184*(2006.01)i, *A61K31/437*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i, *A61P1/18*(2006.01)i, *A61P3/04*(2006.01)i, *A61P3/06*(2006.01)i, *A61P3/10*(2006.01)i, *A61P7/00*(2006.01)i, *A61P7/10*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P9/12*(2006.01)i, *A61P11/06*(2006.01)i, *A61P15/00*(2006.01)i, *A61P17/04*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P17/10*(2006.01)i, *A61P17/16*(2006.01)i, *A61P19/10*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P27/14*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P35/00*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D405/12*(2006.01)i, *C07D471/04*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D235/12, A61K31/4184, A61K31/437, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/00, A61P7/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/06, A61P15/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P17/10, A61P17/16, A61P19/10, A61P25/28, A61P27/02, A61P27/14, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D405/12, C07D471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

493

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/056541

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 31-41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 31 to 41 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ISHIBASHI, Koki
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kita kasai
Edogawa-ku, Tokyo 1340081
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)*
14 August 2009 (14.08.2009)

Applicant's or agent's file reference
DSPCT-FP0814

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/JP2008/056541

International filing date *(day/month/year)*
02 April 2008 (02.04.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
1038642
Japan

State of Nationality: JP
State of Residence: JP
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo
1038426
Japan

State of Nationality: JP
State of Residence: JP
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Authorized officer
Odaka Hitomi
e-mail pt07.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 07

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

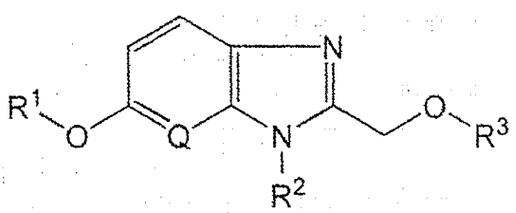
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 235/012**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2007-099413** **05/04/2007** **JP**	(72) Inventor(es) **KOUSEI SHIMADA Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04/11/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/04/2008 No. de solicitud PCT/JP2008/056541	(87) Publicación internacional Fecha: 23/10/2008 N° publicación: ***WO 2008/126732 A1***

(54) Titulo: **DERIVADOS DE HETEROARILO BICICLICO FUSIONADOS**

Reivindicación(es):

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

[Fórmula 1]



(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,

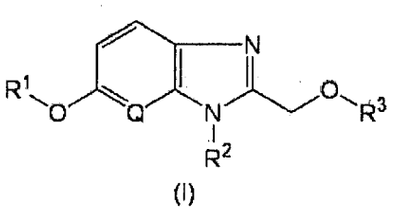
R^3 representa grupo C_6-C_{10} arilo el cual puede ser substituido con 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a o un grupo heterocíclico que puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del Grupo Substituyente a,

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

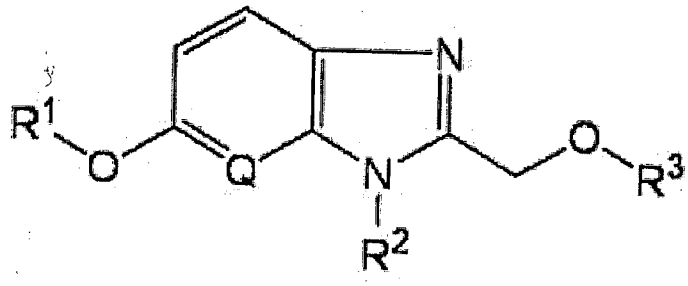
el Grupo Substituyente a representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6 alquilo, un grupo C_1-C_6 hidroxialquilo, un grupo alquilo halogenado C_1-C_6, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, grupo C_2-C_7 alquilcarbonilo, grupo C_2-C_7 alcoxicarbonilo, un grupo hidroxi, un grupo C_1-C_6 alcoxi, un grupo alcoxi halogenado C_1-C_6, un grupo C_2-C_7 alquilcarboniloxi, un grupo C_2-C_7 alcoxicarboniloxi, un grupo amino, un grupo C_2-C_7 alquilcarbonilamino, un grupo C_2-C_7 alcoxicarbonilamino, un grupo C_1-C_6 alquilsulfonilamino, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(C_1-C_6 alquil)amino]

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

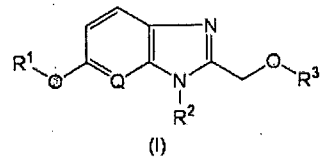
2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo tal como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es un grupo 1-etilpropilo, un grupo fenilo que puede ser substituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo C_1-C_6 alquilo, 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.



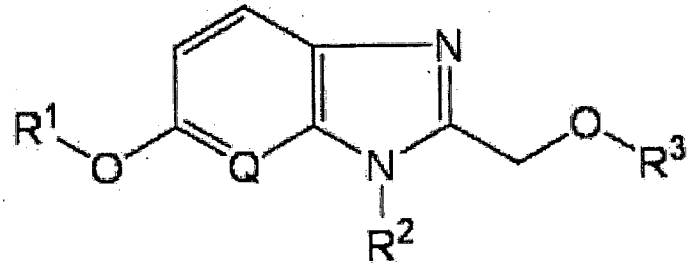
(I)



(I)



(I)



(I)

497

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 75,109
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-125396- -00000-0000
Fecha: 2009-11-05 16:41:09 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 500

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928173	05/10/2009	40,246,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85	EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	452,000.00
			TOTAL : $	452,000.00

SON: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 15869-841-017-8

498

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,183
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-125396- -00000-0000
Fecha: 2009-11-05 16:41:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 500

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928140	13/10/2009	15,516,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	688,000.00
		TOTAL : $	688,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

OLO: 15869-841-017-8

494

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,197
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-125396- -00000-0000
Fecha: 2009-11-05 16:41:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 500

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928140	13/10/2009	15,516,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

C.C.: 15869-841-017-8

500

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,218
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-125396- -00000-0000
Fecha: 2009-11-05 16:41:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 500

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130928151	26/10/2009	29,860,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 15869-841-017-8.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-125396- -00000-0000
Fecha: 2009-11-05 16:41:09 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 500

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
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	430
	Oficio No.	12537

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 NOV. 2009
adpa11