



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123958-00000-0000

Fecha: 2011-09-22 12:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____
DERIVADOS DE PIRIDINA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

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

DOMICILIO _____
TOKYO, JAPON

74. **APODERADO** _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Uasquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-123958- -00000-0000

Fecha: 2011-09-22 12:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTÉ
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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. Tsuyoshi SHINOZUKA
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

2. Tomoharu TSUKADA
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku,
Tokyo 134-8630
Japón

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

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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2010/053384 Fecha: 03 de marzo de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/101164 A1 Fecha: 10 de septiembre de 2010

6

Título (54)

DERIVADO DE PIRIDINA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/012

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

05 de marzo de 2009

(31) Número de Solicitud

2009-051820

9

Comprobante de pago No.: 11-0089725Fecha: 13 de septiembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-0081534Fecha: 22 de agosto de 2011Comprobante de pago No.: 11-0089739Fecha: 13 de septiembre de 2011

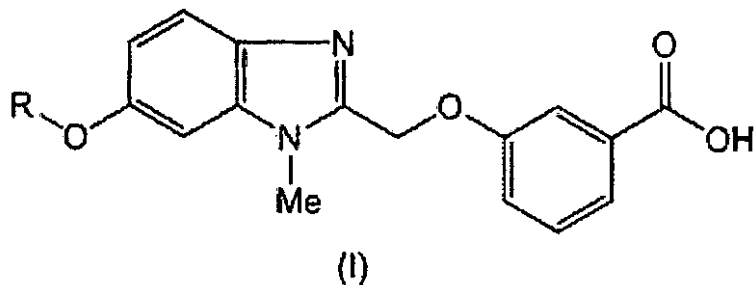
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 27 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$729.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de la sociedad **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/101164 A1.
- ☒ 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.
- ☒ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luiz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1.  Publicación Internacional WO 2010/101164 A1

Descripción:

Páginas 128 en español

Reivindicaciones: Número (s) 37

Figuras: Número (s)

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

3.  Listado de Secuencias.

4.  Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta



DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 13

DE LA ESCRITURA NUMERO: 1039
FECHA: 25/Febrero/2010

ACTO O CONTRATO:
REVOCACION DE PODER, PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
CHAVARRO ARISTIZABAL JORGE y otros



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41
Correo Electrónico: notariasexta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO ---1039 ---
---MIL TREINTA Y NUEVE ---
DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) ---
DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) ---

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO

DE BOGOTA D.C. -----

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PODER ESPECIAL y REVOCATORIA -----

DE: CAVELIER ABOGADOS -----

A: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO
CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE
CHAVARRO ARIZTIZABAL -----

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO
QUINTERO ARTURO Notaria sexta (6a.) ----- de éste círculo notarial, se otorgó la

presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: -----

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS
ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado,
identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:-----

ESTIPULACIONES: -----

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35,**
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, sociedad constituida y
existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su
representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar
apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de
representación que se protocoliza. -----

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **DAIICHI SANKYO
COMPANY, LIMITED**, confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,**
T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de
Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de
ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**



BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:-----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Noviembre de 2009** ----- por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, documento que está debidamente

1063
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

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 CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Circuito de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativo, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

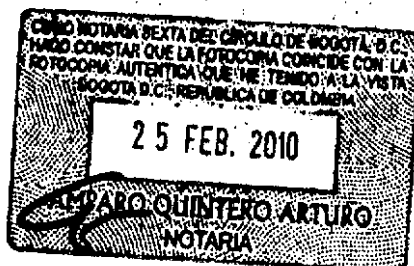
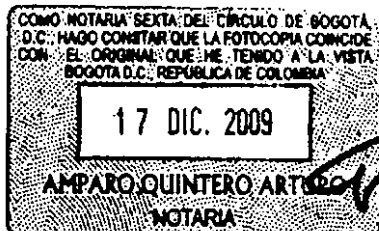
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

● CAVELIER ABOGADOS

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogotá Circuit, domiciled in Bogotá D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the



renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Asimismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature



Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe; ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

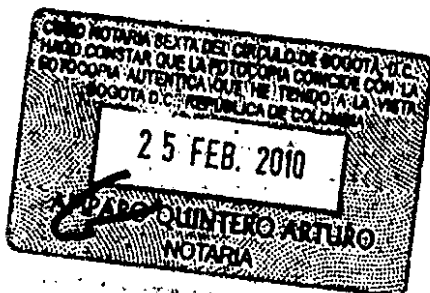
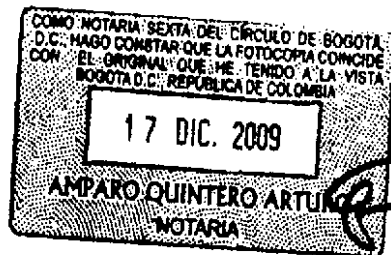
* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

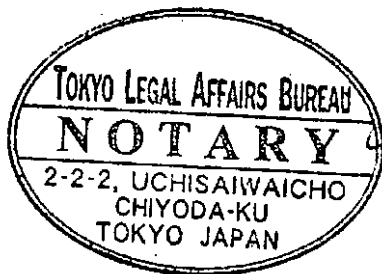


NOTARIAL CERTIFICATE

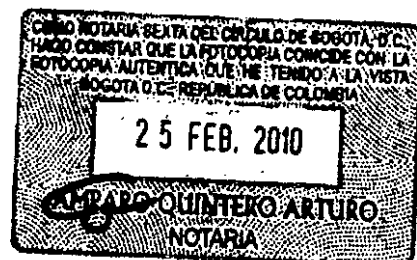
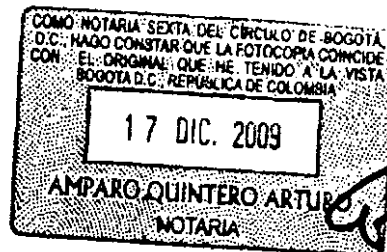
Registration No / 7.5.5

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009



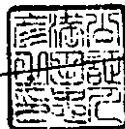
Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



認

証

嘱託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成 2 1 年 11 月 2 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号

東 京 法 務 局 所 属

公 証 人
Notary

満田忠志
TADAHIKO MITSUDA



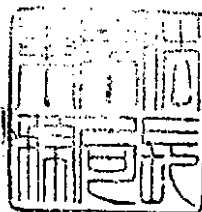
証 明

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 2 1 年 11 月 2 日

東 京 法 務 局 長

山額 弥一朗



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY

Certified

5. at Tokyo

6. NOV - 2 2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

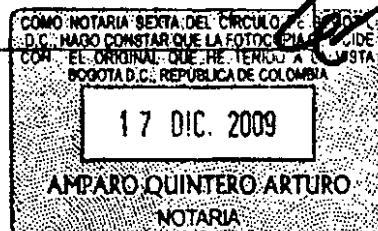
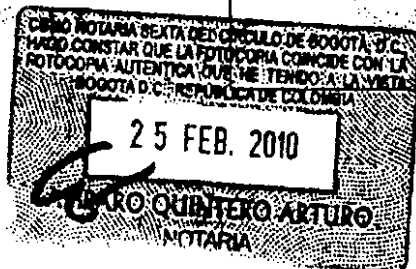
8. 09- N° 002049

9. Seal/stamp:

10. Signature

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
 APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976
 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y
 DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL DAIICHI SANKYO COMPANY,
 LIMITED. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU,
 TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS
 RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A CAVELIER ABOGADOS.
 DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KAZUO
 SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA:
 ILEGIBLE.

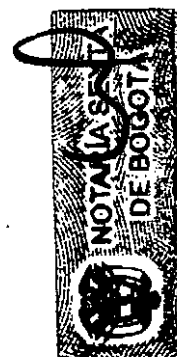
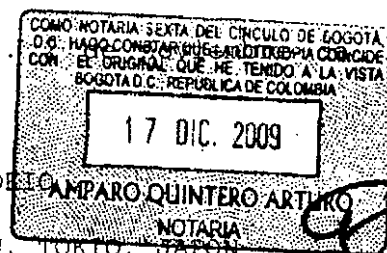
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento
 precedente es la firma genuina y auténtica de KAZUO SATO,
 gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO
 COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de
 conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado
 prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a
 nombre de la sociedad arriba mencionada.

2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario

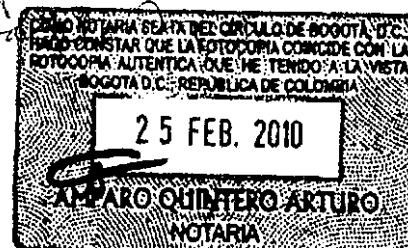
SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TORIO AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN



APOSTILLA

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

1. PAIS: JAPÓN



2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 2 de noviembre de 2009

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 09- No. 002049

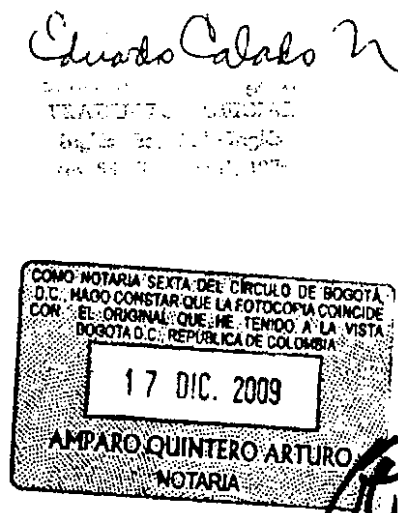
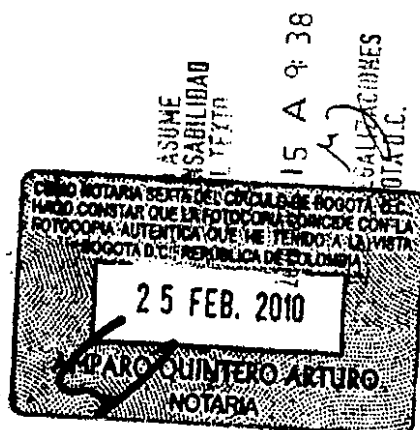
9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

COLO-15869-841-017-8

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.





01



* 8 8 2 2 6 8 8 5 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA)..

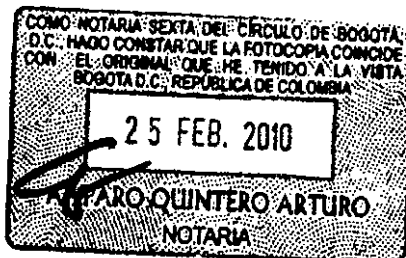
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



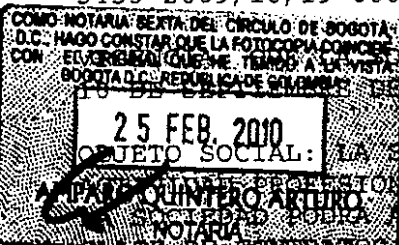
7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

CERTIFICA:



CIUDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA PROFESION DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568



01



* 8 8 2 2 6 8 8 6 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

R027136832

PAGINA: 2 de 3

NO. CUOTAS: 8,800.00	VALOR: \$8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

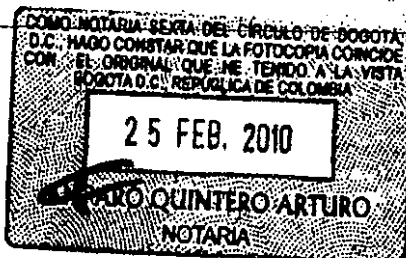
** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)



C.C. 000000019066425

NOMBRE

IDENTIFICACION

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 0000000000131100

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO

C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

CERTIFICA:
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE
REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES
DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE
REVISIÓN POR PARTE DE LA ALCALDIA DE BOGOTÁ D.C. SUBERNATIVA.

DESPUES DEL CIRCULO DE BOGOTA
COMO NOTARIA SEYLA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE UN EDITOR DE COMEDIE
CON EL ORIGINAL QUE ME TRINDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
EL PRESENTE
* 2-5 FEB. 2010 *
FUNDACION
INTEGRANDO AL SEÑOR
NOTARIA

BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * 25 FEB. 2010 * *
FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

✱ ✱ ✱
✱ ✱ ✱

 CAMARA DE COMERCIO,

[illegible]

12



01



* 8 8 2 2 6 8 8 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009

HORA 11:11:00

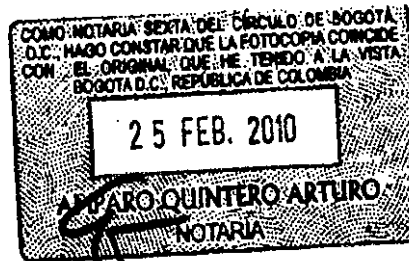
R027136832

PAGINA: 3 de 3

VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban D



7 700004 335957

3



legalizado -----

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en

consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaría. -----

----- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 85.720.00 -----

IVA 16% \$ 22.486.00 -----

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: -----

7-700004-335964 - 7-700004-335957 -----

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE


CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 B2K

TEL 347 3611

REPRESENTANTE LEGAL DE CAVELIER ABOGADOS

**AMPARO QUINTERO ARTURO /
NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTÁ D.C.**



T1063/10.PG ANGELIK

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL . NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO



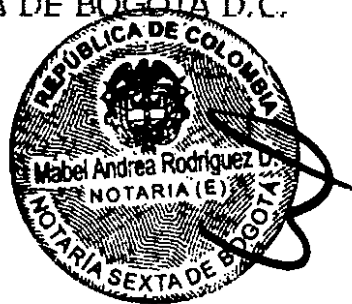
ES FIEL Y DECIMO TERCERA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1039 DE FECHA 25 DE FEBRERO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 08 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 07 DE JULIO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



MABEL ANDREA RODRIGUEZ DIAZ,
NOTARIA SEXTA (e). DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

FP101810

CAVELIER

374

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

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)		I (we), the undersigned	
		1) Tsuyoshi SHINOZUKA, 2) Tomoharu TSUKADA,	
		3) Kunihiro FUJII, 4) Makoto MORI	
domiciliado(s) en		of	
		1), 3)-4) c/o Daiichi Sankyo Company, Limited	
		1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan	
		2) c/o Daiichi Sankyo Company, Limited	
		1-16-13, Kitakasai, Edogawa-ku, Tokyo 134-8630, Japan	
declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)		state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:	
de la invención:		PYRIDINE DERIVATIVE	
declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos). sin		state as well, that assign, without reservations or limitations in favour	
limitación, a favor de la sociedad		of	
		DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED	
constituída y existente de conformidad con las leyes de		a corporation constituted and existing in conformity with the laws of	
		JAPAN	
domiciliada en		domiciled in	
		3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,	
		Tokyo 103-8426 Japan	
todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada		all rights inherent to said invention and that the above mentioned	
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de		company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding	
invención correspondiente en la República de Colombia.		patent invention, in the Republic of Colombia	

44 NIS

Dado y firmado hoy/Given and signed this:

en/in: Tokyo, Japan

Firma/Signature:

June 13, 2011			
<u>Tsuyoshi Shinozuka</u>	<u>Tomoharu Tsukada</u>	<u>June 13, 2011</u>	
1. Tsuyoshi SHINOZUKA	(date)	2. Tomoharu TSUKADA	(date)

<u>Kunihiko Fujii</u>	<u>June 13, 2011</u>	<u>Makoto Mori</u>	<u>June 13, 2011</u>
3. Kunihiko FUJII	(date)	4. Makoto MORI	(date)

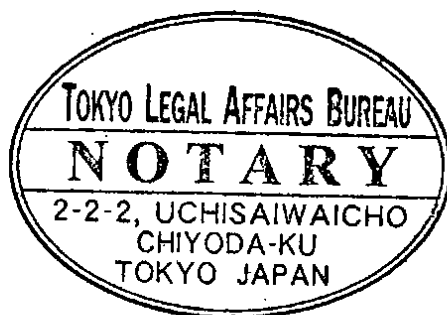
44 5:16

Registration NO. 1046

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that the signatures on the foregoing document are genuine
and authentic signatures of Tsuyoshi SHINOZUKA, Tomoharu TSUKADA,
Kunihiko FUJII and Makoto MORI.

Dated this 13th day of June, 2011,



Hiroshi Nakajima
HIROSHI NAKAJIMA
NOTARY



嘱託人篠塚剛、塚田智晴、藤井邦彦及び森誠の代理人城野喬は、本公証人に対し、各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 2 3 年 6 月 13 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号

東京法務局所属

公 証 人
Notary

中 島 浩



HIROSHI NAKAJIMA

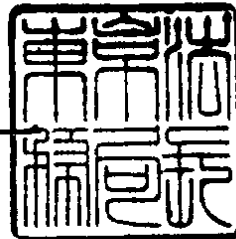
証 明

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 2 3 年 6 月 13 日

東京法務局長

相 澤 恵



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by **HIROSHI NAKAJIMA**
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of **HIROSHI NAKAJIMA, NOTARY**
Certified
5. at Tokyo
6. **JUN 13 2011**
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 11-Nº 002512
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

(aparece firma)	junio 13, 2011	(aparece firma)	junio 13, 2011
1. Tsuyoshi SHINOZUKA	(fecha)	2. Tomoharu TSUKADA	(fecha)
(aparece firma)		(aparece firma)	
3. Kunihiro FUJII	(fecha)	4. Makoto MORI	(fecha)

CERTIFICADO NOTARIAL

Fechado el día 13 de Junio 2011

(Aparece firma)
HIROSHI NAKAJIMA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2011 JUL 12 08:01
08 12 2011

Jefe de Legalización
EUGOTIA D.C.
(de 1961)

NOTARIO

CIA FIRMADA POR EL
Notario
Henderson

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)

Este documento público

2. ha sido firmado por **HIROSHI NAKAJIMA**
3. actuando en calidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. Lleva el sello/timbre de **HIROSHI NAKAJIMA** NOTARIO
Certifica

5. en Tokio 6. Junio 13, 2011
7. por el Ministro de Relaciones Exteriores

8. 11- No. 002512

9. Sello/timbre: 10. Firma

(Aparece sello:

MINISTERIO DE

RELACIONES EXTERIORES

JAPÓN)

10. Firma

(Aparece firma)

Kazutoyo OYABE

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

19

(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
2010 年 9 月 10 日(10.09.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/101164 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01)	A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 17/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 19/06 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	A61P 19/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 27/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 篠塚 剛 (SHINOZUKA, Tsuyoshi), 塚田 智晴 (TSUKADA, Tomoharu), 藤井 邦彦 (FUJII, Kunihiko), 森 誠 (MORI, Makoto).

(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 1 6 番 1 3 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/053384

(22) 国際出願日: 2010 年 3 月 3 日(03.03.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

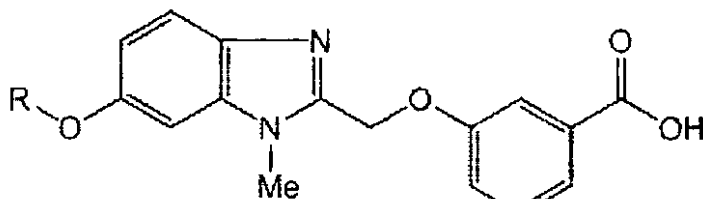
(30) 優先権データ:
特願 2009-051820 2009 年 3 月 5 日(05.03.2009) JP

(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]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピリジン誘導体



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a novel pyridine derivative which has a good hypoglycemic activity and can treat glucose and lipid metabolic diseases or diseases associated with a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and/or prevent the onset of these diseases, a pharmacologically acceptable ester of the pyridine derivative, or a pharmacologically acceptable salt of the pyridine derivative or the pharmacologically acceptable ester. Specifically disclosed is a compound represented by general formula (I), a pharmacologically acceptable ester of the compound, or a pharmacologically acceptable salt of the compound or the pharmacologically acceptable ester. [In the formula, R represents a pyridyl group substituted by 1 to 3 groups independently selected from a substituent group A; and the substituent group A consists of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, and a C₁-C₆ alkoxy group.]

(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ピリジン誘導体若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩に関する。一般式 (I) [式中、Rは、置換基群Aから選択される基で独立に1乃至3個置換されているピリジル基; 置換基群Aは、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基及びC₁-C₆アルコキシ基] で表される化合物若しくはその薬理上許容されるエステル又はそれらの薬理上許容される塩。

WO 2010/101164 A1

20

WO 2010/101164 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則 5.2(a))

DERIVADO DE PIRIDINA

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un medicamento, en particular, a un derivado de piridina novedoso o a un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o a una sal farmacológicamente aceptable del derivado o éster, el cual tiene un efecto hipoglicémico o trata y/o previene el establecimiento de un trastorno del metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, o de una enfermedad mediada por el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)γ.

La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y/o a un agente profiláctico para diabetes (en especial, diabetes tipo II), hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas, caquexia, soriasis, complicaciones diabéticas, arterioesclerosis, aterosclerosis, hipertensión, pancreatitis, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), diabetes mellitus gestacional, enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, síndrome metabólico, o similares, el cual tiene un efecto de mejorar el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, un efecto de mejorar la resistencia a la insulina, un efecto anti-inflamatorio, o un efecto de inhibir el crecimiento de las

células de cáncer, comprendiendo el agente terapéutico y/o el agente profiláctico un derivado de piridina novedoso o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del derivado o éster como un
5 ingrediente activo.

Técnica Antecedente

En los años recientes, el número de pacientes con síndrome metabólico, tal como diabetes tipo II, hiperinsulinemia, dislipidemia, adiposidad, hipertensión o enfermedad aterosclerótica se ha estado
10 incrementando alrededor del mundo, debido a razones tales como los cambios en el estilo de vida. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo varias veces aumentado de tener enfermedad de arterias coronarias, infarto cerebral y hemorragia cerebral, y además son afectados por las complicaciones crónicas, tales como
15 nefropatía, neuropatía y retinopatía. El aumento en el número de pacientes con complicaciones ha sido una causa importante de la elevación en los costos médicos (Documento No de Patente 1).

Las investigaciones recientes han demostrado que los ligandos que actúan sobre PPAR γ son útiles para la prevención o la mejora de
20 una patología denominada como síndrome metabólico, tal como diabetes tipo II, hiperinsulinemia, dislipidemia, adiposidad, hipertensión, enfermedad aterosclerótica, o resistencia a la insulina (Documento No de Patente 2). Los ligandos que actúan sobre PPAR γ inhiben la producción de las citoquinas inflamatorias (Documentos
25 No de Patente 3 y 4) e inducen apoptosis para inhibir el crecimiento

de las células de cáncer (Documento No de Patente 5). Por consiguiente, los ligandos son también útiles para la prevención o la mejora de enfermedad inflamatoria o cáncer. Los ejemplos específicos de los ligandos que activan PPAR γ incluyen pioglitazona (Documento No de Patente 6), y rosiglitazona (Documento No de Patente 7) clasificadas en los fármacos de tiazolidinadiona ya médicamente utilizados en el tratamiento de diabetes tipo II. Estos fármacos de tiazolidinadiona tienen efectos secundarios, tales como retención de fluidos, aumento del peso corporal, y aumento en los riesgos de enfermedad cardíaca. Por consiguiente, se ha deseado desarrollar productos farmacéuticos más seguros (Documento de Patente 1). Muchos investigadores han estado ahora investigando y desarrollando productos farmacéuticos con el objetivo de prevenir o mejorar la resistencia a la insulina, las enfermedades causadas por inflamación o similares, o el síndrome metabólico, a través de las investigaciones de los ligandos que activan o inhiben PPAR α , PPAR γ o PPAR δ (Documento No de Patente 8).

El Documento de Patente 2 describe compuestos que tienen un grupo alcoxilo, un grupo feniloxilo (sustituido), un grupo piridiloxilo o similar, enlazado a la posición 6 de un grupo bencimidazol, debido a que los derivados tienen el mismo esqueleto que los compuestos de la presente invención, y el uso de estos compuestos como agentes terapéuticos para diabetes, hiperglicemia o similares. Sin embargo, en los ejemplos sintéticos de este documento, el único grupo piridiloxilo en la posición 6 del grupo bencimidazol es un grupo 3-

piridiloxilo insustituido. Por otra parte, en los compuestos de la presente invención, un grupo piridiloxilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes se enlaza a la posición 6 de un grupo bencimidazol.

Documento de Patente 1: WO 2004/014308.

5 Documento de Patente 2: WO 2008/126732.

Documento No de Patente 1: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 39, 41-56 (2004).

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

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

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

Documento No de Patente 5: Biochemical and Biophysical Research Communications, 270, 400-405 (2000).

15 Documento No de Patente 6: CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 39, 1440-1445 (1991).

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

Documento No de Patente 8: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 38, 71-80 (2003).

20 **Descripción de la Invención**

Problemas que serán resueltos mediante la invención

Los presentes inventores han conducido extensos estudios para desarrollar agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos para los trastornos del metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, 25 o para las enfermedades mediadas por el receptor activado por el

proliferador de peroxisoma (PPAR) γ . Por consiguiente, los inventores han encontrado que los derivados de piridina que tienen una estructura química específica tienen un excelente efecto hipoglicémico o tienen un efecto de mejorar el metabolismo de los
5 carbohidratos o de los lípidos, un efecto de mejorar la resistencia a la insulina, o un efecto de mejorar el denominado como síndrome metabólico, tal como arterioesclerosis, hipertensión, trastorno cardiovascular o complicaciones derivadas de los mismos, o una patología causada por diferentes inflamaciones. Los inventores han
10 encontrado además que los compuestos son ligandos que actúan sobre el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , y por consiguiente, tienen un efecto de inhibir el crecimiento de las células de cáncer. Estos hallazgos han conducido a la realización de la presente invención.

15 De una manera específica, la presente invención proporciona los derivados novedosos de piridina o los ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, o las sales farmacológicamente aceptables de los derivados o ésteres, los cuales son útiles como agentes terapéuticos o como agentes
20 profilácticos para el síndrome metabólico, de una manera específica, para las enfermedades tales como diabetes (en especial, diabetes tipo II), hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas (IFG), hipertensión, hígado graso,
25 esteatohepatitis no alcohólica (NASH), complicaciones diabéticas

(tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arterioesclerosis, diabetes mellitus gestacional (GDM) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor, o enteritis inflamatoria), acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, ateroesclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune (tal como lupus eritematoso sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de Addison idiopática, esterilidad masculina, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, miastenia grave, polimiositis, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Behcet o síndrome de CREST), pancreatitis, caquexia, cáncer (tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de hígado), leucemia, sarcoma (tal como liposarcoma), osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, ojos secos, o similares.

También de una manera conveniente, se ha encontrado que los compuestos son altamente seguros.

27

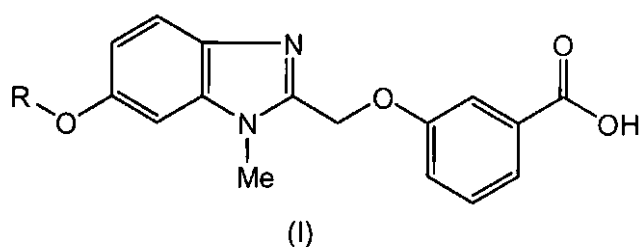
Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I):

Fórmula 1

5



en donde:

10

R representa un grupo piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A,

el grupo sustituyente A representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y Me representa un grupo metilo;

15

o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster.

Las modalidades preferidas de la presente invención incluyen:

20

(2) El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con (1), en donde el grupo sustituyente A es un grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo metoxilo;

25

(3) El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster

de acuerdo con (1) o (2), en donde R es un grupo 2-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A;

(4) El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con (1) o (2), en donde R es un grupo 3-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A;

(5) El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con (1) o (2), en donde R es un grupo 4-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A;

(6) Un compuesto que es:

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

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

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

20 ácido 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

25 ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

- bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(3,5-dicloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
5 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
10 ácido 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
15 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
20 ácido 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-
25 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico, o

ácido 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster;

5 (7) Un compuesto que es:

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

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

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

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

15 ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

20 ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

25 ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

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

ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

10 ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

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

ácido 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

20 (8) Un compuesto que es:

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

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

25 ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

5 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3,5-dicloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

10 ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

15 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

20 ácido 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-

1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-

25 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

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

ácido 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(9) Un compuesto que es:

10 ácido 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

15 ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

20 ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

25 ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

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

10 ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster;

(10) Un compuesto que es:

15 ácido 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

20 ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

25 ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

5 ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

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

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

15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(11) Un compuesto que es:

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

20 ácido 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

25 ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

- bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
5 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-
1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
10 ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,
ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-
15 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico, o
ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;
(12) ácido 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;
20 (13) ácido 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;
(14) ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;
(15) ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
25 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(16) ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(17) ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

5 (18) ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(19) ácido 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

10 (20) ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(21) ácido 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(22) ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

15 (23) ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(24) ácido 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

20 (25) ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico;

(26) ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico.

(27) Una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con

25

cualquiera de (1) a (26), como un ingrediente activo;

(28) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica es una composición para reducir la glucosa en sangre;

5 (29) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de diabetes;

(30) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica es una composición para el
10 tratamiento y/o la prevención de diabetes tipo II;

(31) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica es una composición para activar el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ ;

(32) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en
15 donde la composición farmacéutica es una composición para mejorar el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, para mejorar la resistencia a la insulina, para inhibir la inflamación, o para inhibir el crecimiento de las células de cáncer;

(33) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en
20 donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por el síndrome metabólico;

(34) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en
25 donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad mediada por el

receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ ;

(35) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica activa el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ y mejora la resistencia a la insulina para tratar, mejorar, aliviar y/o prevenir los síntomas;

(36) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arterioesclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional, o síndrome de ovario poliquístico;

(37) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neuro-degenerativa, enfermedad de Alzheimer, o hiperuricemia;

(38) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca

isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma, u ojos secos;

5 (39) Un receptor activado por el activador/modulador del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , el cual comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de (1) a (26), como un ingrediente activo;

10 (40) El uso del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o de la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de (1) a (26), para producir una composición farmacéutica;

(41) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para reducir la glucosa en sangre;

15 (42) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de diabetes;

20 (43) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de diabetes tipo II;

(44) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para activar el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ ;

25 (45) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para mejorar el metabolismo de los

carbohidratos o de los lípidos, para mejorar la resistencia a la insulina, para inhibir la inflamación, o para inhibir el crecimiento de las células de cáncer;

5 (46) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por el síndrome metabólico;

(47) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia
10 deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arterioesclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional, o síndrome de ovario poliquístico;

15 (48) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, o hiperuricemia;

20 (49) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias,
25 arterioesclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía

diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma, u ojos secos;

5 (50) El uso de acuerdo con (40), en donde la composición farmacéutica es un receptor activado por el activador/modulador del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ ;

 (51) Un método para reducir la glucosa en sangre, el cual comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del
10 compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de (1) a (26), a un animal de sangre caliente;

 (52) Un método para activar el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , el cual comprende administrar
15 una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de (1) a (26), a un animal de sangre caliente;

 (53) Un método para mejorar el metabolismo de los
20 carbohidratos o de los lípidos, para mejorar la resistencia a la insulina, para inhibir la inflamación, o para inhibir el crecimiento de las células de cáncer, el cual comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal
25 farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con

cualquiera de (1) a (26), a un animal de sangre caliente;

(54) Un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, el cual comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de (1) a (26), a un animal de sangre caliente;

(55) El método de acuerdo con (54), en donde la enfermedad es diabetes;

(56) El método de acuerdo con (54), en donde la enfermedad es diabetes tipo II;

(57) El método de acuerdo con (54), en donde la enfermedad es una enfermedad causada por el síndrome metabólico;

(58) El método de acuerdo con (54), en donde la enfermedad es hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arterioesclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional, o síndrome de ovario poliquístico;

(59) El método de acuerdo con (54), en donde la enfermedad es enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, o hiperuricemia;

(60) El método de acuerdo con (54), en donde la enfermedad es acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica,

asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, ateroesclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno
5 cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma, u ojos secos; y

(61) El método de acuerdo con cualquiera de (51) a (60), en donde el animal de sangre caliente es un ser humano.

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

15 El "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" en la presente invención es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo butilo secundario, un grupo butilo terciario, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, y un grupo
20 hexilo. El grupo es de preferencia un grupo metilo o un grupo etilo.

El "grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" en la presente invención es un grupo en donde el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" anteriormente mencionado está enlazado a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6
25 átomos de carbono. Los ejemplos de este grupo incluyen un grupo

metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo butoxilo, un grupo isobutoxilo, un grupo butoxilo secundario, un grupo butoxilo terciario, un grupo pentiloxilo, un grupo isopentiloxilo, y un grupo hexiloxilo. El grupo es de preferencia un grupo metoxilo o un grupo etoxilo, y de una manera muy preferible es un grupo metoxilo.

El "grupo sustituyente A" en la presente invención es un grupo que consiste en el "átomo de halógeno" anteriormente mencionado, el "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" anteriormente mencionado, y el "grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" anteriormente mencionado, y es de preferencia un grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo metoxilo.

El "grupo piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A" en la presente invención es un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, o un grupo 4-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del "grupo sustituyente A" anteriormente mencionado, y es de preferencia un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, o un grupo 4-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo metoxilo.

En la presente invención, R es de preferencia un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, ó un grupo 4-piridilo sustituido con 1 a 3

grupos independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo metoxilo.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención, incluye todos los isómeros (tales como un isómero de queto-enol, un diaestereómero, un isómero óptico, un rotámero, etc.).

El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención, tiene varios isómeros debido a que existen átomos de carbono asimétricos en la molécula. Estos isómeros y las mezclas de estos isómeros de la presente invención están todos representados por una sola fórmula, de una manera específica, la fórmula general (I). De conformidad con lo anterior, la presente invención, incluye todos estos isómeros y las mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

Los estereoisómeros anteriormente mencionados se pueden obtener mediante la síntesis del compuesto de la presente invención utilizando un compuesto de una materia prima ópticamente activa, o utilizando una técnica de síntesis asimétrica o de inducción asimétrica, o mediante el aislamiento del compuesto sintetizado de la presente invención mediante un método común de resolución óptica

o de separación, si se desea.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención, puede contener proporciones no naturales de los isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyan estos compuestos. Los ejemplos de los isótopos atómicos incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Los compuestos anteriormente descritos se pueden radiomarcarse con radioisótopos, tales como tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, tales como reactivos de ensayo, y como agentes de diagnóstico, tales como agentes de toma de imágenes de diagnóstico *in vivo*. Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se incluyen en el alcance de la presente invención.

El "éster farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a un éster del compuesto representado por la fórmula general (I), el cual tiene un grupo carboxilo y, por consiguiente, puede estar esterificado, en donde el éster tiene un residuo de éster que es un "grupo protector que se puede disociar *in vivo* mediante un método biológico, tal como hidrólisis".

El "grupo protector que se puede disociar *in vivo* mediante un método biológico, tal como hidrólisis" se refiere a un grupo protector

que se va a disociar en el cuerpo humano mediante un método biológico, tal como hidrólisis, para generar un ácido libre o una sal del mismo. El hecho de que el éster tenga este grupo protector o no, se puede determinar mediante la administración del éster a animales de laboratorio, tales como ratas o ratones, y entonces se examina el fluido corporal de los animales para confirmar si se puede detectar el compuesto original o la sal farmacológicamente aceptable del mismo. Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 1-metil-1-metoxi-etilo, 1-(isopropoxi)-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-etoxi-etilo, 1,1-dimetil-1-metoxi-etilo, etoxi-metilo, n-propoxi-metilo, isopropoxi-metilo, n-butoxi-metilo y terbutoxi-metilo; los grupos (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como 2-metoxi-etoxi-metilo; los grupos arilo de 6 a 14 átomos de carbono, tales como fenilo y naftilo; los grupos (ariloxilo de 6 a 14 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como fenoxi-metilo; los grupos (alcoxilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como 2,2,2-tricloro-etoxi-metilo (el "alcoxilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono" es un grupo en donde 1 a 5 de los "átomos de halógeno" anteriormente mencionados, los cuales pueden ser iguales o diferentes, se enlazan al "grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono" anteriormente mencionado); los grupos bis-(alcoxilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono)-(alquilo de 1 a 6

átomos de carbono), tales como bis-(2-cloro-etoxi)-metilo; los grupos (alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como metoxi-carbonil-metilo; los grupos ciano-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como ciano-metilo y 2-ciano-etilo; los grupos (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-tiometilo, tales como metil-tiometilo y etil-tiometilo; los grupos (arilo de 6 a 14 átomos de carbono)-tiometilo, tales como tiofenil-metilo y naftil-tiometilo; los grupos (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfonil)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como 2-metan-sulfonil-etilo; los grupos (alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono-sulfonil)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como 2-trifluoro-metan-sulfonil-etilo; los grupos (arilo de 6 a 14 átomos de carbono)-sulfonil-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como 2-bencen-sulfonil-etilo y 2-toluen-sulfonil-etilo; los grupos 1-(aciloxi)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como 1-(aciloxi)-metilo y 1-(aciloxi)-etilo; los grupos ftalidilo, tales como ftalidilo, dimetil-ftalidilo y dimetoxi-ftalidilo; los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isopentilo, 2-metil-butilo, neopentilo, 1-etil-propilo, hexilo, 4-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 1-metil-pentilo, 3,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 1,1-dimetil-butilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-butilo, 1-etil-butilo y 2-etil-butilo; y los grupos carboxi-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como carboxi-metilo.

25 Los métodos para seleccionar y producir el "grupo protector

que se puede disociar *in vivo* mediante un método biológico, tal como hidrólisis" se describen en Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985, y en Iyakuhiin No Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals], Volumen 7, Bunshi Sekkei [Molecular Design], Hirokawa Shoten, publicado en 1990, por ejemplo.

La "sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster" se refiere a una sal que no tiene una toxicidad significativa, y que se puede utilizar como un medicamento. El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, se puede convertir hasta una sal mediante la reacción de un grupo básico con un ácido, o mediante la reacción de un grupo ácido con una base.

Los ejemplos de la sal basada en un grupo básico incluyen halohidratos, tales como fluorhidratos, clorhidratos, bromhidratos y yodhidratos; sales de ácidos inorgánicos, tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sulfonatos de alquilo, tales como metan-sulfonatos y etan-sulfonatos; halo-alquil-sulfonatos, tales como trifluoro-metan-sulfonatos; aril-sulfonatos, tales como bencen-sulfonatos y p-toluen-sulfonatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos.

Por otra parte, los ejemplos de la sal basada en un grupo ácido incluyen las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio, las sales de potasio, y las sales de litio; las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio y las sales de

magnesio; y las sales de metales, tales como las sales de aluminio y las sales de hierro.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención, puede incorporar moléculas de agua para formar un hidrato cuando se deja reposar al aire o cuando se recristaliza, y este hidrato también se incluye en la sal de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención, puede absorber algunos otros solventes específicos, para formar un solvato, y este solvato también se incluye en la sal de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención, es de preferencia el compuesto representado por la fórmula general (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la presente invención, y de una manera muy preferible, el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención.

Efectos convenientes de la invención

Se ha encontrado que los compuestos representados por la

fórmula general (I) o los ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, o las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos o ésteres de acuerdo con la presente invención, tienen un excelente efecto hipoglicémico, un efecto de mejorar el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, un efecto de mejorar la resistencia a la insulina, o un efecto de mejorar el denominado como síndrome metabólico, tal como arterioesclerosis, hipertensión, trastorno cardiovascular o complicaciones derivadas de los mismos, o una patología causada por diferentes inflamaciones.

También se ha encontrado que los compuestos son ligandos que actúan sobre el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , y por consiguiente, tienen un efecto de inhibir el crecimiento de las células de cáncer. Los compuestos son útiles en un agente terapéutico o agente profiláctico para el síndrome metabólico, de una manera específica, una enfermedad tal como diabetes, hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT), resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas (IFG), hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arterioesclerosis, diabetes mellitus gestacional (GDM) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor, o enteritis inflamatoria), acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias,

arterioesclerosis, ateroesclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune (tal como lupus eritematoso sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de Addison idiopática, esterilidad masculina, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, miastenia grave, polimiositis, 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, u ojos secos. También se pueden utilizar como un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente mencionadas.

También, de una manera conveniente, los compuestos representados por la fórmula general (I) o los ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, o las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos o ésteres de acuerdo con la presente invención, son altamente seguros.

Modo para llevar a cabo la invención

El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se puede producir de acuerdo con los procesos A a D descritos más adelante.

5 El solvente utilizado en la reacción en cada paso de los siguientes procesos A a D no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta algún grado. El solvente se selecciona a partir del siguiente grupo de solventes, por ejemplo. El grupo de solventes consiste en

10 hidrocarburos, tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroína y ciclohexano; amidas, tales como formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametil-fosfórica; éteres, tales como dietil-éter, di-isopropil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxi-etano,

15 dimetil-éter de dietilen-glicol y ciclopentil-metil-éter; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol normal, isopropanol, butanol normal, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, butanol terciario, alcohol isoamílico, dietilen-glicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil-celosolva; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; sulfonas, tales como

20 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, metil-etil-cetona, 4-metil-2-pentanona, metil-isobutil-cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos de nitro,

25 tales como nitro-etano y nitro-benceno; hidrocarburos halogenados,

tales como dicloro-metano, 1,2-dicloro-etano, cloro-benceno, dicloro-benceno, 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 trifluoro-acético; agua; y solventes mixtos de los mismos.

Los ejemplos de la base utilizada en la reacción de cada paso de los siguientes procesos A a D incluyen las bases inorgánicas, tales como carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio; bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de litio; y fluoruros de metales alcalinos, tales como fluoruro de sodio, y fluoruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terbutóxido de sodio, metóxido potasio, etóxido de potasio, terbutóxido de potasio y metóxido de litio; trialquil-silanolatos de metales alcalinos, tales como trimetil-silanolato de sodio, trimetil-silanolato de potasio y trimetil-silanolato de litio; mercaptanos de metales alcalinos, tales como metil-mercaptano de sodio y etil-mercaptano de sodio; bases orgánicas, tales como N-metil-morfolina, trietil-amina, tripropil-amina, tributil-amina, di-isopropil-etil-amina, dicitclohexil-amina, N-metil-piperidina,

piridina, 4-pirrolidino-piridina, picolina, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridina, 2,6-di-(t-butil)-4-metil-piridina, quinolina, N,N-dimetil-anilina, N,N-dietil-anilina, 1,5-diazabicyclo-[4.3.0]-non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]-octano (DABCO), y 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU); y bases organometálicas, tales como butil-litio, di-isopropil-amida de litio y bis-(trimetil-silil)-amida de litio.

En la reacción en cada paso de los siguientes procesos A a D, la temperatura de reacción varía de acuerdo con el solvente, el material de partida, el reactivo, y similares, y el tiempo de reacción varía de acuerdo con el solvente, el material de partida, el reactivo, la temperatura de reacción, y similares.

En la reacción en cada paso de los siguientes procesos A a D, cada compuesto deseado se recolecta a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con los métodos convencionales después de completarse la reacción. El compuesto deseado se obtiene como sigue, por ejemplo. La mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente y, la materia insoluble, si está presente, se remueve mediante filtración. Entonces, se agregan agua y un solvente orgánico inmiscible, tal como acetato de etilo, y se separa la capa orgánica que contiene el compuesto deseado. La capa orgánica se lava con agua o similar, y entonces se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, o similares, y se filtra. Entonces, el solvente se evapora. El compuesto deseado resultante se puede aislar y purificar, si es necesario, mediante la combinación apropiada de los métodos usuales, por ejemplo, los métodos

57

adecuadamente empleados para el aislamiento y la purificación de los compuestos orgánicos, tales como recristalización y reprecipitación, y eluyendo con un eluyente apropiado mediante la aplicación de cromatografía. El compuesto deseado insoluble en un solvente se puede purificar mediante lavado del producto crudo sólido resultante con un solvente. El compuesto deseado en cada paso también se puede utilizar como esté para la siguiente reacción sin purificación.

En la reacción en cada paso de los siguientes procesos A a D, R y Me son como se definen anteriormente, X representa un átomo de halógeno (de preferencia un átomo de cloro en el compuesto representado por la fórmula general (II) y el compuesto representado por la fórmula general (XI), y de preferencia un átomo de flúor o un átomo de bromo en el compuesto representado por la fórmula general (XX)), Y representa un grupo protector para el grupo carboxilo (un grupo protector utilizado generalmente en las síntesis de química orgánica, de preferencia un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y de una manera muy preferible un grupo metilo o un grupo etilo), y Z representa un grupo alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono (de preferencia un grupo metóxido).

El "grupo protector para el grupo carboxilo" como se define anteriormente para Y, se refiere a un grupo protector que se puede disociar mediante un método químico, tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis, y representa un grupo protector utilizado generalmente en las síntesis de química orgánica (véase T.

W. Greene y colaboradores, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999), por ejemplo). Este grupo protector no está particularmente limitado, siempre que sea un grupo protector para un grupo carboxilo utilizado en el campo de las síntesis de química orgánica. Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; los grupos alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo; los grupos alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo; los grupos alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, tales como trifluorometilo y triclorometilo; los grupos hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tales como hidroximetilo y 2-hidroxietilo; los grupos (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tales como acetilmetilo; los grupos aralquilo, tales como bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftil-difenilmetilo, 9-antrilmetilo, 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenil-difenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; y los grupos sililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropil-dimetilsililo, terbutildimetilsililo, metil-diisopropilsililo, metil-diterbutilsililo, triisopropilsililo, difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenil-diisopropilsililo. Los ejemplos preferidos incluyen los grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y los grupos aralquilo, y los ejemplos más preferidos incluyen los grupos alquilo de 1 a 6

átomos de carbono, y los ejemplos particularmente preferidos incluyen un grupo metilo y un grupo etilo.

Los pasos que implican protección y desprotección se llevan a cabo de acuerdo con los métodos conocidos (tales como un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 1999, publicado por Wiley-Interscience Publication)).

La reacción en cada paso de los procesos A a D se describirá en seguida.

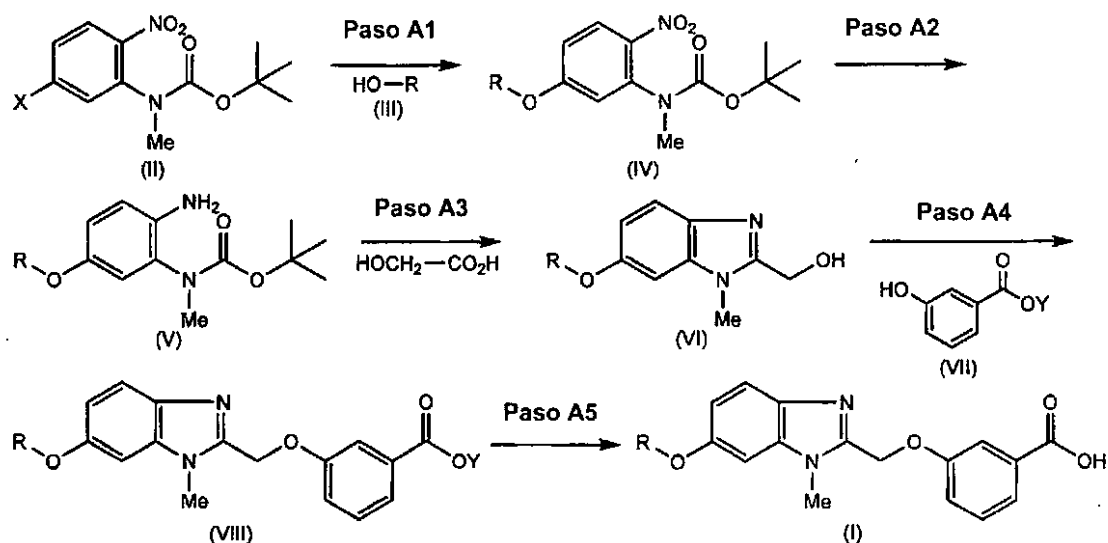
El proceso A es un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

[Fórmula 2]

15

Proceso A

20



25

Paso A1

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (IV).

- 5 Este paso se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (II) con un compuesto representado por la fórmula general (III) en un solvente, en la presencia de una base.

10 El compuesto representado por la fórmula general (II), y el compuesto representado por la fórmula general (III) utilizados en este paso, son compuestos conocidos o se producen fácilmente a partir de los compuestos conocidos como materiales de partida, mediante un método conocido o un método similar a un método conocido.

- 15 El solvente utilizado en este paso es de preferencia una amida, y de una manera muy preferible, N,N-dimetil-formamida o N-metil-2-pirrolidona.

20 La base utilizada en este paso es de preferencia un carbonato de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, y de una manera muy preferible carbonato de cesio o hidruro de sodio.

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

El tiempo de reacción en este paso es usualmente de 0.5 a 48 horas, y de preferencia de 1 a 30 horas.

Paso A2

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (V).

5 Este paso se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (IV) con hierro, en un solvente, en la presencia de un ácido débil, o mediante la reducción del compuesto representado por la fórmula general (IV) en un solvente, en la presencia de un catalizador de paladio, en una atmósfera de
10 hidrógeno.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un éter, un alcohol, agua o un solvente mixto de un alcohol y agua, más preferiblemente tetrahidrofurano, metanol, etanol, agua o un solvente mixto de etanol y agua, y todavía más preferiblemente, etanol o un
15 solvente mixto de etanol y agua.

El ácido débil utilizado en este paso es de preferencia ácido acético o cloruro de amonio, y de una manera muy preferible, cloruro de amonio.

El catalizador de paladio utilizado en este paso es, por
20 ejemplo, un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cero-valente, de preferencia paladio-carbón activado, acetato de paladio(II), trifluoro-acetato de paladio(II), negro de paladio, bromuro de paladio(II), cloruro de paladio(II), yoduro de paladio(II), cianuro de paladio(II), nitrato de paladio(II), óxido de
25 paladio(II), sulfato de paladio(II), dicloro-bis-(acetonitrilo)-paladio(II),

dicloro-bis-(benzonitrilo)-paladio(II), dicloro-(1,5-ciclo-octadieno)-paladio(II), acetyl-acetona-paladio(II), sulfuro de paladio(II), tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0), tetrafluoroborato de tetraquis-(acetonitrilo)-paladio(II), o un dímero de cloruro de arilo-paladio, más
5 preferiblemente paladio-carbón activado, o acetato de paladio(II), y todavía más preferiblemente, paladio-carbón activado.

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

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

Paso A3

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (VI).

Este paso se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto
15 representado por la fórmula general (V) con ácido glicólico en un solvente, en la presencia de ácido clorhídrico (de preferencia ácido clorhídrico 4 N).

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un éter, agua o un solvente mixto de un éter y agua, más preferiblemente
20 dioxano, agua o un solvente mixto de dioxano y agua, y todavía más preferiblemente un solvente mixto de dioxano y agua.

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

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

Paso A4

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

5 Este paso se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (VI) con un compuesto representado por la fórmula general (VII) en un solvente, en la presencia de un agente de condensación.

10 El compuesto representado por la fórmula general (VII) utilizado en este paso es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida, mediante un método conocido o un método similar a un método conocido.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un hidrocarburo aromático, y de una manera muy preferible, tolueno.

15 Los ejemplos del agente de condensación utilizado en este paso incluyen una combinación de un azodicarboxilato y una fosfina terciaria, una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y (trialquil-fosforaniliden)-acetonitrilo. El agente de condensación es de preferencia una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y de una manera muy preferible, una combinación de tributil-fosfina y 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina.

20

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

25 El tiempo de reacción en este paso es usualmente de 0.5 a 24

horas, y de preferencia de 1 a 12 horas.

Paso A5

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

5 Este paso se lleva a cabo de acuerdo con los métodos conocidos (tales como un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 1999, publicado por Wiley-Interscience Publication)). Un ejemplo en donde Y es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono se demostrará más
10 adelante.

Este paso se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (VIII) con una base, en un solvente.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un éter o
15 un alcohol, y de una manera muy preferible, tetrahidrofurano, dioxano o metanol.

La base utilizada en este paso es de preferencia un hidróxido de metal alcalino, más preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, y todavía más preferiblemente
20 hidróxido de sodio.

La temperatura de reacción en este paso es usualmente de 0°C a 150°C, y de preferencia de 20°C a 100°C.

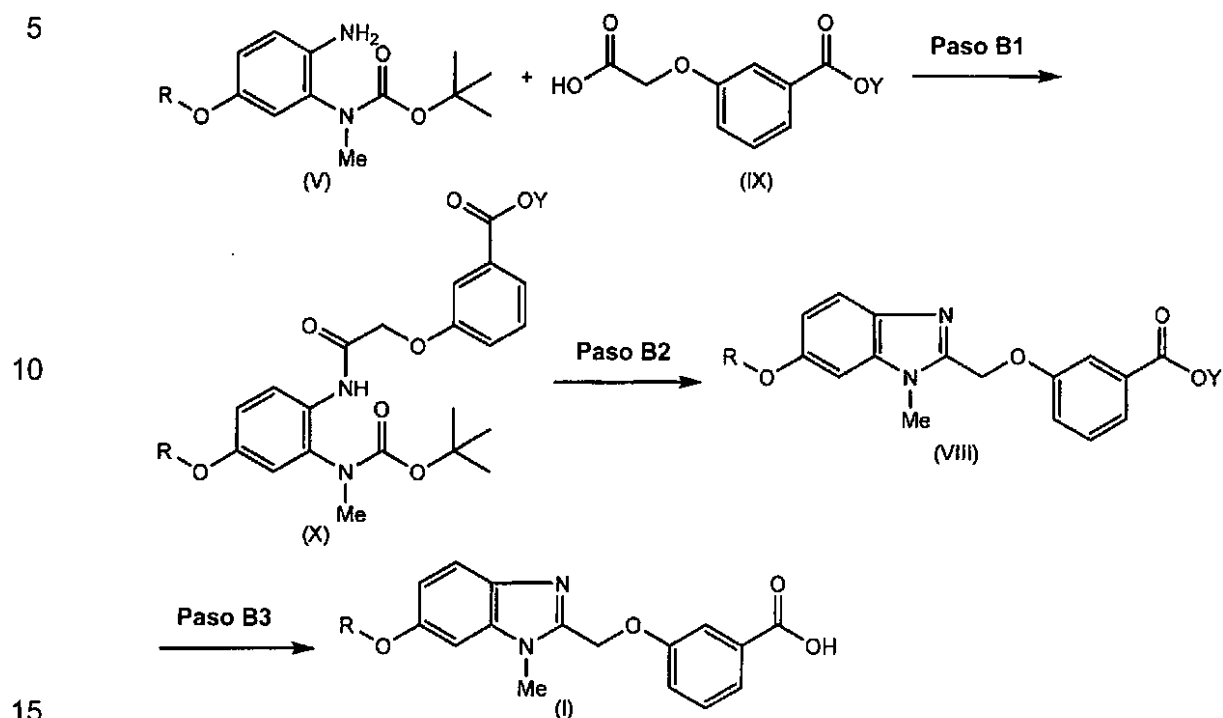
El tiempo de reacción en esta reacción es usualmente de 0.5 a 24 horas, y de preferencia de 1 a 10 horas.

25 El proceso B es otro proceso para producir un compuesto

representado por la fórmula general (I).

[Fórmula 3]

Proceso B



Paso B1

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (X).

20 Este paso se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (V) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) en un solvente, en la presencia de un agente de condensación y una base.

25 El compuesto representado por la fórmula general (IX) utilizado en este paso, es un compuesto conocido o se produce fácilmente a

partir de un compuesto conocido como un material de partida, mediante un método conocido o un método similar a un método conocido.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un éter, una amida o un hidrocarburo halogenado, y de una manera muy preferible, tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida o dicloro-metano.

Los ejemplos del agente de condensación utilizado en este paso incluyen hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU), anhídrido cíclico de ácido 1-propan-fosfónico (T3P), dicitclohexil-carbodi-imida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (EDAC), cloroformato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonil-bis-1H-imidazol (CDI), ciano-fosfonato de dietilo (DEPC), difenil-fosforil-azida (DPPA), N-hidroxi-succinimida, N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboxi-imida y disulfuro de dipiridilo. El agente de condensación se puede utilizar en la presencia de 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) o de monohidrato de 1-hidroxi-benzotriazol, como sea necesario. El agente de condensación es de preferencia EDCI.

La base utilizada en este paso es de preferencia trietil-amina, N-metil-morfolina ó 4-(N,N-dimetil-amino)-piridina.

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

El tiempo de reacción en este paso es usualmente de 0.1 a 24 horas, y de preferencia de 0.5 a 10 horas.

Paso B2

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

- 5 Este paso se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (X) con un ácido, en un solvente.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un éter, una amida o un alcohol, y de una manera muy preferible, 1,4-dioxano, N,N-dimetil-formamida o etanol.

El ácido utilizado en este paso es de preferencia ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido bencen-sulfónico, y de una manera muy preferible, ácido clorhídrico.

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

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

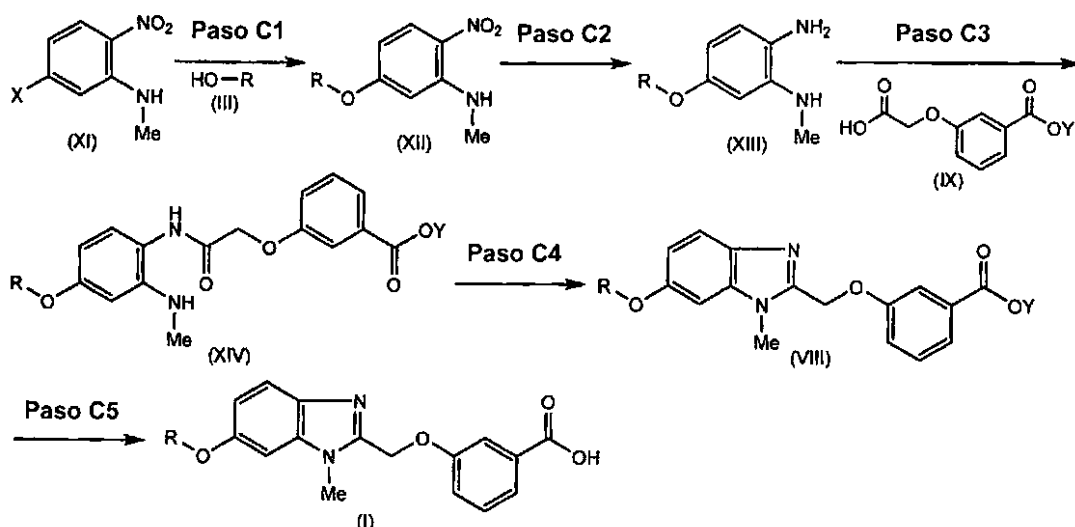
Paso B3

- 20 Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso A5 del proceso A anterior.

El proceso C es otro proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

- 25 [Fórmula 4]

Proceso C**10 Paso C1**

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (XII).

Este paso se lleva a cabo mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula general (XI) con un compuesto representado por la fórmula general (III) en un solvente, en la presencia de una base.

El compuesto representado por la fórmula general (XI) utilizado en este paso es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido, como un material de partida, mediante un método conocido o un método similar a un método conocido.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia una amida, y de una manera muy preferible, N,N-dimetil-formamida o N-metil-2-pirrolidona.

La base utilizada en este paso es de preferencia un hidruro de

metal alcalino, y de una manera muy preferible, hidruro de sodio.

La temperatura de reacción en este paso es usualmente de -78°C a 150°C , y de preferencia de 0°C a 100°C .

El tiempo de reacción en este paso es usualmente de 0.5 a 48
5 horas, y de preferencia de 1 a 24 horas.

Paso C2

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (XIII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso A2
10 del proceso A anterior, mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (XII) con hierro, en un solvente, en la presencia de un ácido débil, o mediante la reducción del compuesto representado por la fórmula general (XII) en un solvente, en la presencia de un catalizador de paladio, en una atmósfera de
15 hidrógeno.

Paso C3

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (XIV).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso B1
20 del proceso B anterior, mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (XIII) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) en un solvente, en la presencia de un agente de condensación y una base.

Paso C4

25 Este paso es un paso de producir un compuesto representado

por la fórmula general (VIII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso B2 del proceso B anterior, mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (XIV) con ácido acético.

5 **Paso C5**

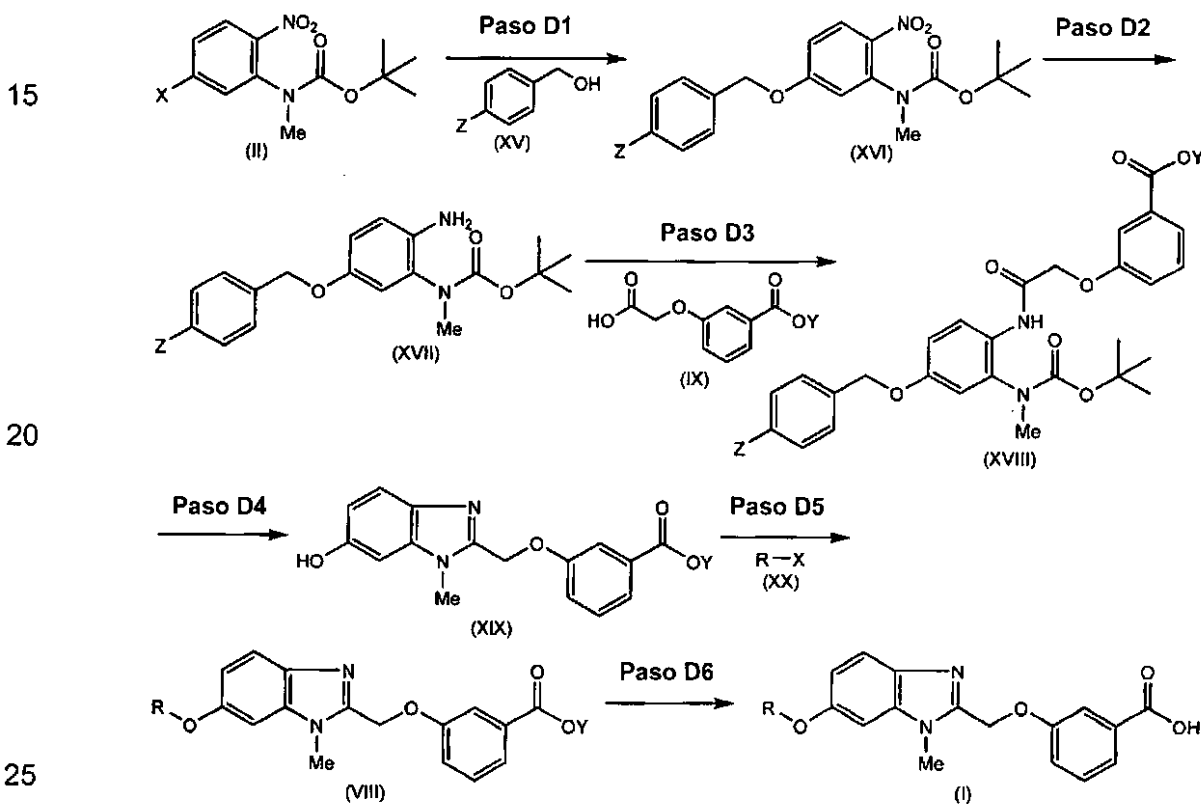
Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso A5 del proceso A anterior.

10 El proceso D es otro proceso para producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

[Fórmula 5]

Proceso D



Paso D1

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (XVI).

Este paso se lleva a cabo mediante la reacción de un
5 compuesto representado por la fórmula general (II) con un
compuesto representado por la fórmula general (XV) en un solvente,
en la presencia de una base.

El compuesto representado por la fórmula general (XV)
utilizado en este paso, es un compuesto conocido o se produce
10 fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de
partida, mediante un método conocido o un método similar a un
método conocido.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia una amida,
y de una manera muy preferible, N,N-dimetil-formamida o N-metil-2-
15 pirrolidona.

La base utilizada en este paso es de preferencia un carbonato
de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, y de una manera
muy preferible, carbonato de cesio o hidruro de sodio.

La temperatura de reacción en este paso es usualmente de
20 50°C a 150°C, y de preferencia de 80°C a 120°C.

El tiempo de reacción en esta reacción es usualmente de 0.5 a
48 horas, y de preferencia de 1 a 30 horas.

Paso D2

Este paso es un paso de producir un compuesto representado
25 por la fórmula general (XVII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso A2 del proceso A anterior, mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (XVI) con hierro, en un solvente, en la presencia de un ácido débil, o mediante la reducción del
 5 compuesto representado por la fórmula general (XVI) en un solvente, en la presencia de un catalizador de paladio, en una atmósfera de hidrógeno.

Paso D3

Este paso es un paso de producir un compuesto representado
 10 por la fórmula general (XVIII).

Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso B1 del proceso B anterior, mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (XVII) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) en un solvente, en la
 15 presencia de un agente de condensación y una base.

Paso D4

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (XIX).

Este paso se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto
 20 representado por la fórmula general (XVIII) con un ácido, en un solvente.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un éter o un alcohol, y de una manera muy preferible, dioxano o metanol.

Los ejemplos del ácido utilizado en este paso incluyen haluros
 25 de hidrógeno, tales como gas de cloruro de hidrógeno y gas de

bromuro de hidrógeno; ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido clorhídrico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácido metan-sulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, p-toluen-sulfonato de piridinio (PPTS), ácido canforsulfónico, y ácido trifluoro-

5 metan-sulfónico; ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido fórmico y ácido trifluoro-acético; sulfato de metilo; ácidos de Lewis, tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de titanio, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, dietil-éter de trifluoruro de boro, y tribromuro de boro; y resinas

10 ácidas de intercambio de iones. El ácido es de preferencia un ácido mineral, más preferiblemente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, y todavía más preferiblemente, ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción en este paso es usualmente de 0°C a 150°C, y de preferencia de 20°C a 120°C.

15 El tiempo de reacción en esta reacción es usualmente de 0.5 a 24 horas, y de preferencia de 1 a 10 horas.

Paso D5

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

20 Este paso se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula general (XIX) con un compuesto representado por la fórmula general (XX) en un solvente, en la presencia de cobre y sus ligandos.

El compuesto representado por la fórmula general (XX)

25 utilizado en este paso es un compuesto conocido o se produce

fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida, mediante un método conocido o un método similar a un método conocido.

El solvente utilizado en este paso es de preferencia un éter o una amida, y de una manera muy preferible, tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida o N-metil-2-pirrolidona.

Los ejemplos del cobre utilizado en este paso incluyen cobre cero-valente y complejos del mismo; sales de cobre mono-valentes, tales como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), y trifluoro-metan-sulfonato de cobre (I), y complejos de los mismos; y sales de cobre divalentes, tales como bromuro de cobre (II), acetato de cobre (II), y sulfato de cobre (II), y complejos de los mismos. Los ejemplos preferidos incluyen sales de cobre mono-valentes y complejos de las mismas, y sales de cobre divalentes. Los ejemplos más preferidos incluyen cloruro de cobre (I), un complejo de bromuro de cobre (I) / sulfuro de dimetilo, yoduro de cobre (I), trifluoro-metan-sulfonato de cobre (I), y acetato de cobre (II). Los ejemplos todavía más preferidos incluyen yoduro de cobre (I).

El ligando utilizado en este paso es de preferencia N,N'-dimetil-etilen-diamina, trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina, 2-(difenil-fosfino)-2'-(N,N-dimetil-amino)-bifenilo o 1,10-fenantrolina, y de una manera muy preferible, 1,10-fenantrolina.

La temperatura de reacción en este paso es usualmente de 0°C a 150°C, y de preferencia de 20°C a 100°C.

El tiempo de reacción en esta reacción es usualmente de 0.5 a

24 horas, y de preferencia de 1 a 10 horas.

Paso D6

Este paso es un paso de producir un compuesto representado por la fórmula general (I).

5 Este paso se lleva a cabo de la misma manera que el paso A5 del proceso A anterior.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o el éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con
10 la presente invención utilizado como un medicamento se puede administrar oralmente como tabletas, cápsulas, gránulos, polvo o jarabe, o se puede administrar parenteralmente como una inyección o como un supositorio, por ejemplo, solo o en una mezcla con un excipiente, diluyente, o similar farmacológicamente aceptable
15 apropiado.

Estas preparaciones se producen mediante los métodos conocidos utilizando aditivos, tales como excipientes (cuyos ejemplos incluyen excipientes orgánicos, tales como derivados de azúcar, tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol;
20 derivados de almidón, tales como almidón de maíz, almidón de papa, α -almidón y dextrina; derivados de celulosa, tales como celulosa cristalina; goma arábica; dextrano; y pululano; y excipientes inorgánicos, tales como derivados de silicato, tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio, y
25 meta-silicato de magnesio y aluminio; fosfatos, tales como fosfato

ácido de calcio; carbonatos, tales como carbonato de calcio; y sulfatos, tales como sulfato de calcio), lubricantes (cuyos ejemplos incluyen ácido esteárico y sales de metales de ácido esteárico, tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras, tales como veegum y espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos, tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; sales sódicas de ácido graso; lauril-sulfatos, tales como lauril-sulfato de sodio y lauril-sulfato de magnesio; ácidos silícicos, tales como anhídrido silícico e hidrato de ácido silícico; y los derivados anteriormente mencionados de almidón), aglutinantes (cuyos ejemplos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol, y los mismos compuestos que los excipientes anteriormente mencionados), desintegrantes (cuyos ejemplos incluyen los derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa inferiormente sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, y carboximetilcelulosa de sodio internamente reticulada; y los almidones químicamente modificados, tales como almidón de carboximetilo y almidón de carboximetilo de sodio), estabilizantes (cuyos ejemplos incluyen los ésteres de ácido parahidroxibenzoico, tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol fenilético; cloruro de benzalconio; fenoles, tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), correctivos (cuyos ejemplos incluyen los edulcorantes, acidulantes y saborizantes

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 ser humano). Sin embargo, la preparación se

5 administra de preferencia oralmente a 0.0015 miligramos/kilogramo de peso corporal (de preferencia a 0.008 miligramos/kilogramo de peso corporal) por dosis al día desde el límite inferior hasta 70 miligramos/kilogramo de peso corporal (de preferencia 7 miligramos/kilogramo de peso corporal) por dosis al día en el límite

10 superior, o se administra intravenosamente a 0.00015 miligramos/kilogramo de peso corporal (de preferencia a 0.0008 miligramos/kilogramo de peso corporal) por dosis al día en el límite inferior hasta 8.5 miligramos/kilogramo de peso corporal (de preferencia 5 miligramos/kilogramo de peso corporal) por dosis al día

15 en el límite superior a un adulto, de una a seis veces al día de acuerdo con los síntomas.

Ejemplos

La presente invención se describirá con mayor detalle más adelante con referencia a los Ejemplos, los Ejemplos de Prueba, y

20 los Ejemplos de Preparación; sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

La elución cromatográfica en los Ejemplos se llevó a cabo bajo observación mediante TLC (cromatografía de capa delgada). En la observación mediante TLC, se utilizó gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado

25 por Merck & Co., Inc. como la placa de TLC; el solvente utilizado

como el solvente de elución en la cromatografía en columna se utilizó como el solvente de revelado, y se utilizó un detector de radiación ultravioleta (UV) como el método de detección. Se utilizó gel de sílice SK-85 (malla de 230 a 400) o gel de sílice SK-34 (malla de 70 a 230) también fabricados por Merck & Co., Inc., o Chromatorex NH (malla de 200 a 350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como la columna de gel de sílice. Se utilizó apropiadamente un sistema de cromatografía automático fabricado por Biotage AB (SP-1) en adición a un sistema común de cromatografía en columna. Las abreviaturas utilizadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

mg: miligramos, g: gramos, mL: mililitros, MHz: megahertz.

En los siguientes ejemplos, en los espectros de resonancia magnética nuclear (posteriormente en la presente ^1H RMN), los cambios químicos se describen en valores δ (ppm) utilizando tetrametil-silano como una sustancia de referencia. Para los patrones de división, s representa singulete, d representa doblete, t representa triplete, y q representa cuarteto.

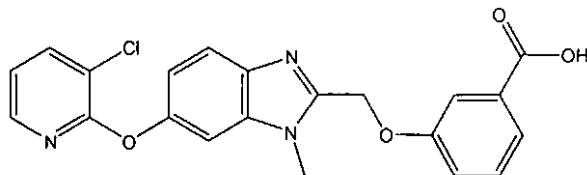
La espectrometría de masas (posteriormente en la presente MS) se llevó a cabo mediante FAB (Bombardeo Rápido de Átomos), EI (Ionización de Electrones) o ESI (Ionización por Aspersión de Electrones).

Ejemplo 1

Ácido 3-({6-[(3-cloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

29

[Fórmula 6]



5 (1a) {5-[(4-metoxi-bencil)-oxi]-2-nitro-fenil}-metil-carbamato de terbutilo

Se agregó hidruro de sodio (63 por ciento, 25 gramos, 656 milimoles) a una solución de alcohol 4-metoxi-bencílico (90.3 gramos, 654 milimoles), y (5-cloro-2-nitro-fenil)-metil-carbamato de terbutilo (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US200216506 A1, 156 gramos, 544 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.4 litros) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante cuatro horas. Después de dejarlo enfriar, se agregó agua (1.5 litros) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, para obtener el compuesto del título (209 gramos, 99 por ciento) como un sólido amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.28 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.79-6.95 (4H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 7.91-8.03 (1H, m).

20 (1b) {2-amino-5-[(4-metoxi-bencil)-oxi]-fenil}-metil-carbamato de terbutilo

Una solución de {5-[(4-metoxi-bencil)-oxi]-2-nitro-fenil}-metil-carbamato de terbutilo producido en el Ejemplo (1a) (209 gramos, 538 milimoles), polvo de hierro (150 gramos, 2.69 moles), y cloruro de amonio (15.0 gramos, 280 milimoles) en etanol (1.2 litros) y agua

(1 litro), se agitó con calentamiento bajo reflujo durante cinco horas. Después de dejarla enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen bajo presión reducida, y el residuo concentrado se extrajo con tolueno (1 litro) dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (193 gramos, 99 por ciento) como un aceite color café.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1.38 (9H, brs), 3.15 (3H, s), 3.49 (2H, brs), 3.82 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.68-6.71 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

(1c) ácido [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acético

Una solución de bromo-acetato de terbutilo (506 gramos, 2.59 moles), 3-hidroxi-benzoato de metilo (395 gramos, 2.60 moles), y carbonato de potasio (789 gramos, 5.71 moles) en N,N -dimetil-formamida (2 litros), se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró, y entonces se agregó agua (1 litro), seguida por extracción con acetato de etilo (2 litros). La capa orgánica se lavó con agua (1 litro) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para obtener el [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acetato de terbutilo como un aceite incoloro.

Una solución de [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acetato de terbutilo en ácido trifluoro-acético (1 kilogramo), anisol (100

mililitros), y dicloro-metano (1 litro), se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró, y entonces el residuo se cristalizó a partir de di-isopropil-éter, para obtener el compuesto del título (467 gramos, 86 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.93 (3H, s), 4.76 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.57-7.58 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

(1d) 3-[2-({2-[(terbutoxi-carbonil)-(metil)-amino]-4-[(4-metoxi-bencil)-oxi]-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi]-benzoato de metilo

Una solución de ácido [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acético producido en el Ejemplo (1c) (121 gramos, 577 milimoles), {2-amino-5-[(4-metoxi-bencil)-oxi]-fenil}-metil-carbamato de terbutilo producido en el Ejemplo (1b) (193 gramos, 538 milimoles), 1-hidroxibenzotriazol (77.7 gramos, 575 milimoles), y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (110 gramos, 575 milimoles) en cloruro de metileno (1 litro), se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se agregó agua (1 litro) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se removió mediante filtración a través de Celite. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente orgánico se evaporó bajo presión reducida. El residuo concentrado se recrystalizó a partir de un solvente mixto de di-isopropil-éter/acetato de etilo (20:1), para obtener el compuesto del título (296 gramos, 99 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1.43 (9H, brs), 3.12 (3H, s),

3.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.67 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.80 (1H, brs), 6.93 (4H, d, J = 8.6 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz).

(1e) 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo

El 3-[2-({2-[(terbutoxi-carbonil)-(metil)-amino]-4-[(4-metoxi-bencil)-oxi]-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1d) (296 gramos, 538 milimoles), una solución 4 M de ácido clorhídrico / 1,4-dioxano (500 mililitros), y 1,4-dioxano (500 mililitros), se agitó a 60°C durante dos horas. Después de dejarlo enfriar, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, para obtener el clorhidrato del compuesto del título como un sólido gris.

Se agregaron agua (500 mililitros) y una solución de imidazol (59 gramos, 867 milimoles) en agua (500 mililitros) a una suspensión del clorhidrato del compuesto del título en acetato de etilo (1 litro). El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, para obtener el compuesto del título (113 gramos, 67 por ciento) como un sólido gris.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.74 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.63-7.64 (1H, m), 9.36 (1H, s).

(1f) 3-({6-[(3-cloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

Una solución de 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (3.12

gramos, 10 milimoles), 3-cloro-2-fluoro-piridina (1.45 gramos, 11 milimoles), yoduro de cobre (0.19 gramos, 1.0 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.18 gramos, 1.0 milimoles), y carbonato de cesio (9.77 gramos, 30 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros), se
5 agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante dos horas. Después de dejarla enfriar, se agregó a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mililitros), seguida por extracción con acetato de etilo (200 mililitros). Entonces, la capa orgánica se lavó con agua (200 mililitros) dos veces y se
10 secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 95:5), para obtener el compuesto del título (2.46 gramos, 58 por ciento) como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 4.7, 7.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 1.0, 8.6 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.72-7.73 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.6, 7.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, dd, J =
20 1.6, 4.7 Hz).

(1g) Ácido 3-({6-[(3-cloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

El 3-({6-[(3-cloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1f) (2.46
25 gramos, 5.8 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2

M (10 mililitros), y 1,4-dioxano (20 mililitros), se agitaron a 80°C durante dos horas. Después de dejarla enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua (100 mililitros). Esta solución acuosa se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, para obtener el compuesto del título (1.59 gramos, 67 por ciento) como un sólido blanco.

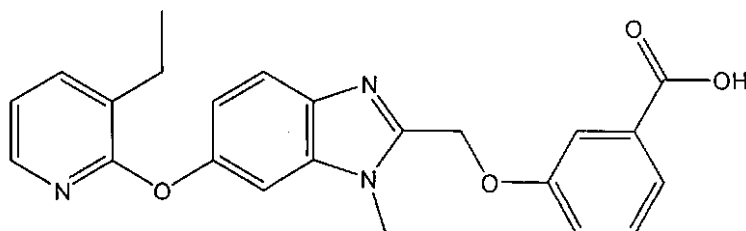
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.83 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.01 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 5.1, 7.8 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.63-7.64 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 2.0, 5.1 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 13.06 (1H, brs);

Análisis calculado para C₂₁H₁₆ClN₃O₄: C, 61.54; H, 3.94; N, 10.25. Encontrado C, 61.40; H, 3.86; N, 10.17.

Ejemplo 2

Ácido 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 7]



(2a) 3-({6-[(3-bromo-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-

metoxi)-benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con Ejemplo (1f) utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el
5 Ejemplo (1e) (3.12 gramos, 10 milimoles), 3-bromo-2-fluoro-piridina (1.94 gramos, 11 milimoles), yoduro de cobre (0.19 gramos, 1.0 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.18 gramos, 1.0 milimoles), carbonato de cesio (9.77 gramos, 30 milimoles), y dimetil-formamida (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (2.19 gramos, 47 por
10 ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 5.1, 8.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 0.8, 8.2$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.72-7.73 (1H, m), 7.80
15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 1.6, 4.7$ Hz).

(2b) 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi)-benzoato de metilo

Una solución de 3-({6-[(3-bromo-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el
20 Ejemplo (2a) (1.20 gramos, 2.56 milimoles), trietil-borano (solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 5.12 mililitros, 5.12 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.21 gramos, 0.26 milimoles), y carbonato de potasio (0.71
25 gramos, 5.12 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), se

agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante dos días. Después de dejarlo enfriar, se agregó agua (50 mililitros) a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 mililitros). Entonces, la capa orgánica se lavó con agua (100 mililitros) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua, 2:1), para obtener el compuesto del título (0.55 gramos, 51 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.33 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.81 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 5.1, 7.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 2.0, 7.0 Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 7.72-7.73 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 2.0, 4.7 Hz).

(2c) Ácido 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1 gramo), utilizando el 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (2b) (0.55 gramos, 1.32 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (5 mililitros), y 1,4-dioxano (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.44 gramos, 89 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1.27 (3H, t, J = 7.8 Hz),

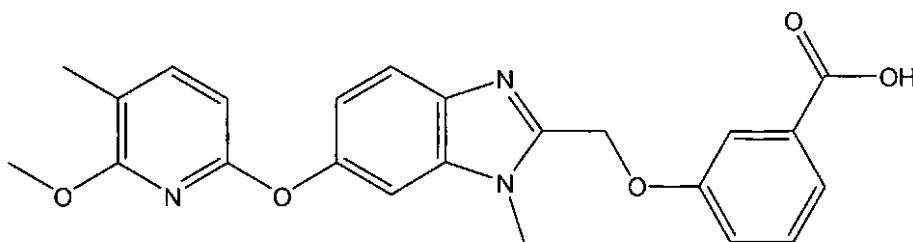
2.74 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.82 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 4.7, 7.0 Hz), 7.38-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.62-7.64 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 1.2, 7.4 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1.2, 4.7 Hz), 13.05 (1H, brs);

Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_4$: C, 68.47; H, 5.25; N, 10.42. Encontrado C, 68.21; H, 5.15; N, 10.39.

Ejemplo 3

Ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 8]



(3a) 3-({6-[(5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f) utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (1.56 gramos, 5.0 milimoles), 3-bromo-2-cloro-6-fluoropiridina (1.16 gramos, 5.50 milimoles), yoduro de cobre (0.10 gramos, 0.50 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.09 gramos, 0.50

milimoles), carbonato de cesio (4.89 gramos, 15 milimoles), y dimetilformamida (30 mililitros), para obtener el compuesto del título (1.70 gramos, 68 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 0.8, 9.0 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9.9 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz).

(3b) 3-({6-[(5-bromo-6-metoxi-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

10 El 3-({6-[(5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (3a) (0.74 gramos, 1.47 milimoles), metóxido de sodio (solución 5.0 M en metanol, 2.94 mililitros, 14.7 milimoles), agua (10 mililitros), y 1,4-dioxano (20 mililitros), se agitaron con calentamiento
15 bajo reflujo durante tres días. Después de dejarla enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua (50 mililitros). Esta solución acuosa se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, para obtener el ácido 3-({6-[(5-bromo-6-metoxi-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico crudo. Se agregó
20 trimetil-silil-diazometano (solución 2.0 M en Hexano) a una solución del ácido 3-({6-[(5-bromo-6-metoxi-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico crudo en tolueno (20 mililitros), y metanol (10 mililitros), hasta que desapareció el material crudo. La
25 mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Entonces, el

residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1:1), para obtener el compuesto del título (0.36 gramos, 49 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s),
5 3.94 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J =
2.4, 9.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz),
7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69-7.78 (4H, m).

(3c) 3-({6-[(6-metoxi-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-
bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

10 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de
acuerdo con el Ejemplo (2b), utilizando el 3-({6-[(5-bromo-6-metoxi-
piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de
metilo producido en el Ejemplo (3b) (0.36 gramos, 0.72 milimoles),
trimetil-boroxina (solución al 50 por ciento en tetrahidrofurano, 0.40
15 mililitros, 1.43 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-
ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (59 miligramos, 0.07
milimoles), carbonato de potasio (0.20 gramos, 1.43 milimoles), y
dimetil-formamida (10 mililitros), para obtener el compuesto del título
(0.26 gramos, 85 por ciento) como un sólido blanco.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.15 (3H, s), 3.85 (3H, s),
3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.20 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10
(1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30-7.32 (1H, m),
7.34 (1H, dd, J = 0.8, 7.8 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69-7.76 (3H,
m).

25 (3d) Ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g) utilizando el 3-({6-[(6-metoxi-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (3c) (0.26 gramos, 0.61 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (20 mililitros), y 1,4-dioxano (40 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.22 gramos, 87 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 2.09 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 2.4, 7.8$ Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.64-7.67 (2H, m), 13.04 (1H, brs);

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 65.16; H, 5.11; N, 9.91. Encontrado C, 65.45; H, 4.98; N, 9.96.

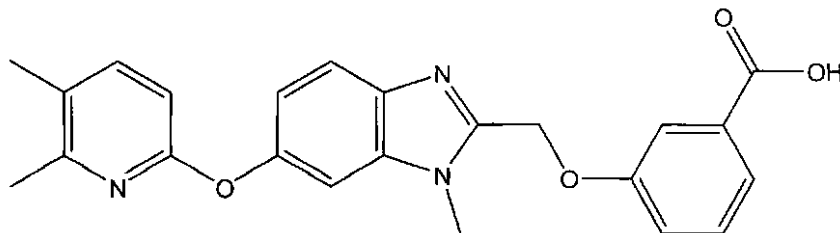
Ejemplo 4

Ácido 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

20

[Fórmula 9]

25



(4a) 3-({6-[(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f) utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (3.12 gramos, 10 milimoles), 3-bromo-6-fluoro-2-metil-piridina (2.09 gramos, 11 milimoles), yoduro de cobre (0.19 gramos, 1.0 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.18 gramos, 1.0 milimoles), carbonato de cesio (9.77 gramos, 30 milimoles), y dimetil-formamida (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.68 gramos, 14 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.54 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.31 (1H, ddd, J = 1.2, 2.7, 8.2 Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(4b) 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-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 (2b) utilizando el 3-({6-[(5-bromo-6-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (4a) (0.68 gramos, 1.41 milimoles), trimetil-boroxina (solución al 50 por ciento en tetrahidrofurano, 0.39 mililitros, 1.41 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-

ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.12 gramos, 0.14 milimoles), carbonato de potasio (0.39 gramos, 2.82 milimoles), y dimetil-formamida (5 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.17 gramos, 29 por ciento) como un sólido blanco.

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.24 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.29 (1H, ddd, $J = 1.2, 3.1, 8.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.69-7.76 (3H, m).

10 (4c) Ácido 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(5,6-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo
15 producido en el Ejemplo (4b) (0.17 gramos, 0.41 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (5 mililitros), y 1,4-dioxano (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.16 gramos, 99 por ciento) como un sólido blanco.

20 ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.38 (1H, ddd, $J = 1.2, 2.7, 8.2$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (1H, dt, $J = 1.6, 6.3$ Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 13.03 (1H, brs);

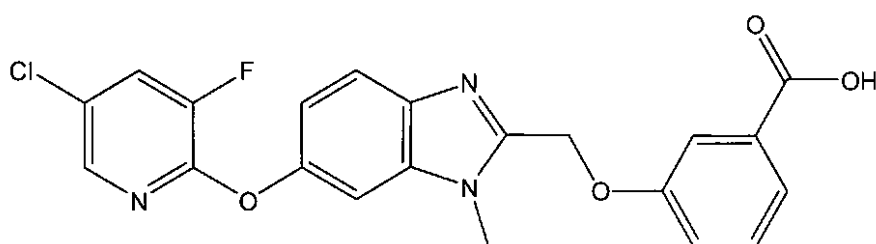
25 Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$: C, 67.47; H, 5.33; N, 10.26. Encontrado C, 67.40; H, 5.26; N, 10.27.

Ejemplo 5

Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 10]

5



(5a) 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f) utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (15.6 gramos, 50.0 milimoles), 5-cloro-2,3-difluoropiridina (8.22 gramos, 55.0 milimoles), yoduro de cobre (0.95 gramos, 5.00 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.90 gramos, 5.00 milimoles), carbonato de cesio (48.9 gramos, 150 milimoles), y dimetil-formamida (200 mililitros), para obtener el compuesto del título (15.4 gramos, 70 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 1.0, 2.4, 8.3 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(5b) Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g) utilizando el 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (5a) (15.4 gramos, 34.9 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (100 mililitros), y tetrahidrofurano (200 mililitros), para obtener el compuesto del título (14.0 gramos, 94 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.83 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.06 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.6 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.64 (1H, t, J = 1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 1.2, 2.4 Hz), 8.23 (1H, ddd, J = 1.2, 2.0, 9.8 Hz), 13.06 (1H, s);

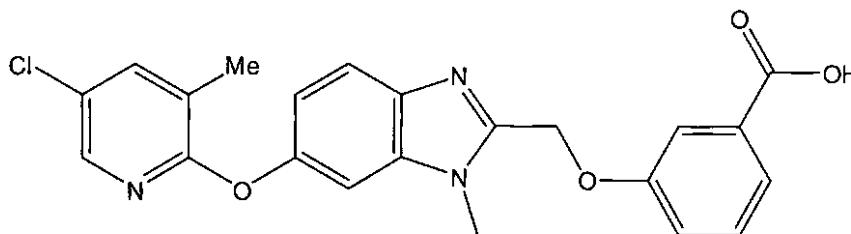
Análisis calculado para C₂₁H₁₅ClFN₃O₄: C, 58.96; H, 3.53; N, 9.82. Encontrado C, 58.73; H, 3.40; N, 9.74.

Ejemplo 6

Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 11]

20



(6a) 3-({6-[(5-cloro-3-bromo-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

25

95

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (9.40 gramos, 30.0 milimoles), 3-bromo-5-cloro-2-fluoro-piridina (6.90 gramos, 33.0 milimoles), yoduro de cobre (0.57 gramos, 3.00 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.54 gramos, 3.00 milimoles), carbonato de cesio (29.3 gramos, 90 milimoles), y dimetil-formamida (90 mililitros), para obtener el compuesto del título (13.7 gramos, 91 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.96-7.01 (1H, m), 7.09-7.11 (1H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.48-7.50 (1H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 7.85-7.87 (1H, m).

(6b) 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-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 (2b), utilizando el 3-({6-[(5-cloro-3-bromo-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (6a) (10.1 gramos, 20.0 milimoles), trimetil-boroxina (solución al 50 por ciento en tetrahidrofurano, 6.2 mililitros, 44.0 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.82 gramos, 1.00 milimoles), carbonato de potasio (8.29 gramos, 60.0 milimoles), y dimetil-formamida (80 mililitros), para obtener el compuesto del título (6.60 gramos, 75 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.41 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.98-7.00 (1H, m), 7.09-7.11 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.49-7.50 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84-7.87 (1H, m).

(6c) Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (6b) (465 miligramos, 1.06 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2.1 mililitros), tetrahidrofurano (10 mililitros), y metanol (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (230 miligramos, 51 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2.32 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 2.2. 8.8 Hz), 7.37-7.41 (3H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.60-7.62 (2H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 13.01 (1H, s);

Análisis calculado para C₂₂H₁₈ClN₃O₄: C, 58.96; H, 3.53; N, 9.82. Encontrado C, 58.73; H, 3.40; N, 9.74;

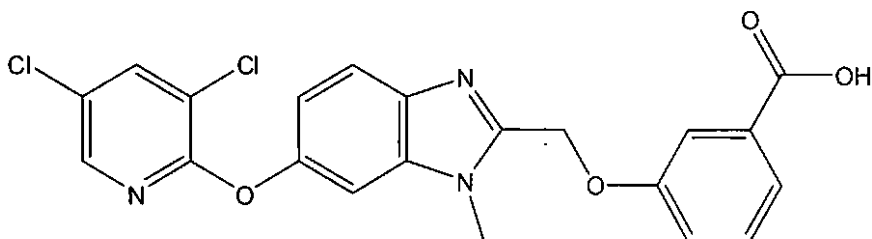
FAB-MS m/z: 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

Ácido 3-({6-[(3,5-dicloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

97

[Fórmula 12]



5

(7a) 3-((6-((3,5-dicloro-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (7.81 gramos, 25.0 milimoles), 3,5-dicloro-2-fluoropiridina (4.57 gramos, 27.5 milimoles), yoduro de cobre (0.48 gramos, 2.50 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.45 gramos, 2.50 milimoles), carbonato de cesio (24.44 gramos, 75.0 milimoles), y dimetil-formamida (100 mililitros), para obtener el compuesto del título (5.90 gramos, 53 por ciento) como un sólido blanco.

15

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.82 (1H, brs), 7.96 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

20

(7b) Ácido 3-((6-((3,5-dicloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi)-benzoico

25

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-((6-((3,5-dicloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi)-benzoato de metilo

98

producido en el Ejemplo (7a) (5.90 gramos, 12.9 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (50 mililitros), y 1,4-dioxano (100 mililitros), para obtener el compuesto del título (5.30 gramos, 93 por ciento) como un sólido blanco.

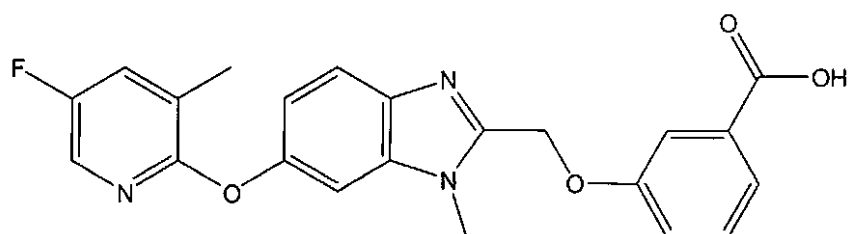
5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.83 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 0.8, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.04 (1H, brs);

10 Análisis calculado para C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₄·0.25H₂O: C, 56.20; H, 3.48; N, 9.36. Encontrado C, 56.20; H, 3.30; N, 9.53.

Ejemplo 8

Ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

15 [Fórmula 13]



20 (8a) 3-bromo-2,5-difluoro-piridina

Se agregó nitrito de sodio (1.97 gramos, 28.6 milimoles) en pequeñas porciones, a una solución de 3-bromo-5-fluoro-piridin-2-amina (Publicación Internacional Número WO200625783 A1, 3.64 gramos, 19.1 milimoles) en fluoruro de hidrógeno / piridina (10 mililitros) a -10°C. Después de agitar a temperatura ambiente

99

durante dos horas, se agregaron agua (100 mililitros) y bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a 0°C, seguido por extracción con acetato de etilo (100 mililitros). Entonces, la capa orgánica se lavó con agua (100 mililitros) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno), para obtener el compuesto del título (1.56 gramos, 42 por ciento) como un líquido color café.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7.78 (1H, dt, J = 2.7, 6.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz).

(8b) 3-({6-[(3-bromo-5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (2.28 gramos, 7.30 milimoles), 3-bromo-2,5-difluoropiridina producida en el Ejemplo (8a) (1.56 gramos, 8.03 milimoles), yoduro de cobre (0.14 gramos, 0.73 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.13 gramos, 0.73 milimoles), carbonato de cesio (7.14 gramos, 21.9 milimoles), y dimetil-formamida (40 mililitros), para obtener el compuesto del título (1.92 gramos, 54 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.50 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 1.2, 2.4, 8.2 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.59 (1H, dt, J = 1.2, 7.8 Hz),

100

7.65-7.67 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 2.7, 7.4 Hz).

(8c) 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

5 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (2b), utilizando el 3-({6-[(3-bromo-5-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (8b) (1.92 gramos, 3.95 milimoles), trimetil-boroxina (solución al 50 por ciento en tetrahidrofurano, 2.23
10 mililitros, 7.90 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.32 gramos, 0.39 milimoles), carbonato de potasio (1.09 gramos, 7.90 milimoles), y dimetil-formamida (40 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.99 gramos, 60 por ciento) como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.41 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J = 1.5, 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 2.9, 8.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 1.5, 7.3 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.73 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

20 (8d) Ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de
25 metilo producido en el Ejemplo (8c) (0.99 gramos, 2.35 milimoles),

una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (10 mililitros), 1,4-dioxano (10 mililitros), y metanol (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.91 gramos, 95 por ciento) como un sólido blanco.

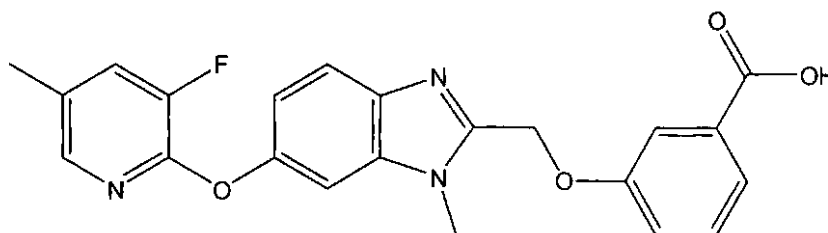
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2.35 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.36-7.38 (2H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.62-7.64 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 0.8, 2.7 Hz), 13.04 (1H, brs);

Análisis calculado para C₂₂H₁₈FN₃O₄·0.5H₂O: C, 63.46; H, 4.60; N, 10.09. Encontrado C, 63.74; H, 4.26; N, 10.26.

Ejemplo 9

Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 14]



(9a) 5-bromo-2,3-difluoro-piridina

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (8a), utilizando la 5-bromo-3-fluoro-piridin-2-amina (Publicación Internacional Número WO200784786 A1) (8.42 gramos, 44.1 milimoles), nitrito de sodio (4.56 gramos, 66.1 milimoles), y fluoruro de hidrógeno / piridina (15 mililitros), para

obtener el compuesto del título (8.55 gramos, 91 por ciento) como un líquido incoloro.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.74 (1H, dt, $J = 2.0, 8.3$ Hz), 8.08 (1H, t, $J = 2.0$ Hz).

5 (9b) 3-({6-[(5-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el
10 Ejemplo (1e) (4.06 gramos, 13.0 milimoles), 5-bromo-2,3-difluoropiridina producida en el Ejemplo (9a) (2.77 gramos, 14.3 milimoles), yoduro de cobre (0.25 gramos, 1.30 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.23 gramos, 1.30 milimoles), carbonato de cesio (12.71 gramos, 39.0 milimoles), y dimetil-formamida (65 mililitros), para obtener el
15 compuesto del título (4.14 gramos, 66 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.23 (1H, brs), 7.31 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.80 (1H, brs), 7.96 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

20 (9c) 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-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 (2b), utilizando el 3-({6-[(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de
25

metilo producido en el Ejemplo (9b) (4.14 gramos, 8.51 milimoles), trimetil-boroxina (solución al 50 por ciento en tetrahydrofurano, 4.80 mililitros, 17.0 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.70 gramos, 0.85 milimoles), carbonato de potasio (2.35 gramos, 17.0 milimoles), y dimetil-formamida (80 mililitros), para obtener el compuesto del título (2.02 gramos, 56 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.31 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, ddd, J = 1.0, 2.9, 8.3 Hz), 7.32-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.5, 7.3 Hz), 7.72-7.73 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz).

(9d) Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (9c) (2.02 gramos, 4.79 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 mililitros), y metanol (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (1.98 gramos, 98 por ciento) como un sólido blanco.

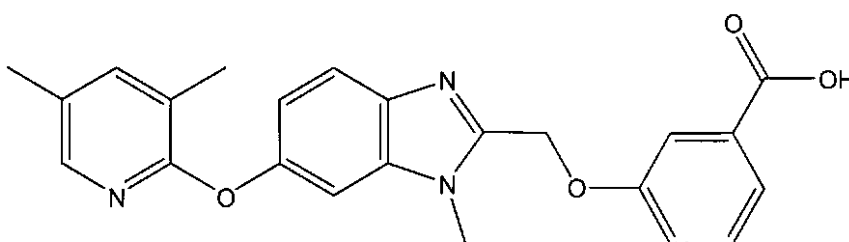
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2.27 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.47 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.56 (1H, dt, J = 1.5, 7.3 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 1.5, 11.2

Hz), 7.75 (1H, s), 13.01 (1H, brs).

Ejemplo 10

Ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

5 [Fórmula 15]



10 (10a) 3-({6-[(3,5-dibromo-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el
 15 Ejemplo (1e) (2.50 gramos, 8.00 milimoles), 3,5-dibromo-2-fluoropiridina (2.24 gramos, 8.81 milimoles), yoduro de cobre (0.15 gramos, 0.80 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.14 gramos, 0.80 milimoles), carbonato de cesio (7.82 gramos, 24.0 milimoles), y dimetil-formamida (40 mililitros), para obtener el compuesto del título
 20 (3.24 gramos, 74 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.50 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 1.2, 2.7, 8.2 Hz), 7.46-7.50 (2H, m), 7.59 (1H, dt, J = 1.6, 7.4 Hz), 7.66-7.68 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz).

25 (10b) 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-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 (2b), utilizando el 3-({6-[(3,5-dibromo-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo
5 producido en el Ejemplo (10a) (5.47 gramos, 10.0 milimoles), trimetilboroxina (solución al 50 por ciento en tetrahidrofurano, 11.28 mililitros, 40.0 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.82 gramos, 1.00 milimoles), carbonato de potasio (5.53 gramos, 40.0 milimoles), y
10 dimetil-formamida (100 mililitros), para obtener el compuesto del título (3.80 gramos, 91 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.25 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.35-7.39 (2H, m),
15 7.69 (1H, dt, $J = 1.2, 7.4$ Hz), 7.72-7.79 (3H, m).

(10c) Ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo
20 producido en el Ejemplo (10b) (0.96 gramos, 2.30 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 mililitros), y metanol (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.85 gramos, 92 por ciento) como un sólido blanco.

25 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 2.20 (3H, s), 2.30 (3H,

s), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.6, 7.4 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54-7.63 (4H, m), 7.72 (1H, s), 13.04 (1H, brs);

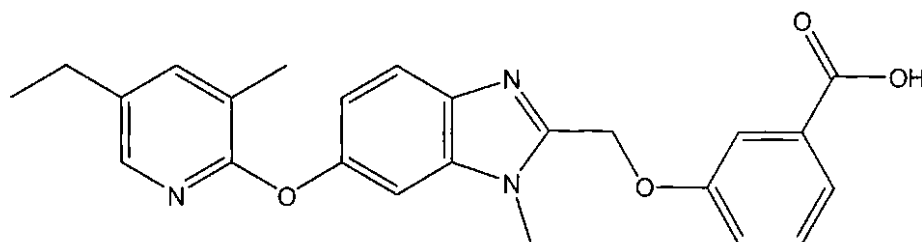
Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_4$: C, 68.47; H, 5.25; N, 10.42. Encontrado C, 68.29; H, 5.17; N, 10.41.

Ejemplo 11

Ácido 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 16]

10



15

(11a) 3-({6-[(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

20

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (3.12 gramos, 10.0 milimoles), 5-bromo-2-fluoro-3-metil-piridina (2.09 gramos, 11.0 milimoles), yoduro de cobre (0.19 gramos, 1.00 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.18 gramos, 1.00 milimoles), carbonato de cesio (9.77 gramos, 30.0 milimoles), y dimetil-formamida (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.65 gramos, 14 por ciento) como un sólido blanco.

25

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.39 (3H, s), 3.86 (3H, s),

3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 2.0, 7.3 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.67 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.0 Hz).

5 (11b) 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-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 (2b), utilizando el 3-({6-[(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (11a) (0.65 gramos, 1.35 milimoles), trietil-borano (solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 2.70 mililitros, 2.70 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.11 gramos, 0.13 milimoles), carbonato de potasio (0.37 gramos, 2.70 milimoles), y dimetil-
10 formamida (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.58 gramos, 99 por ciento) como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.23 (3H, t, J = 8.2 Hz), 2.37 (3H, s), 2.58 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29-
20 7.32 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.72 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(11c) Ácido 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

25 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de

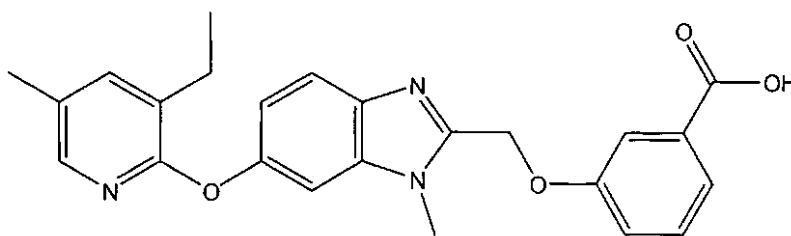
acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (11b) (0.58 gramos, 1.34 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 mililitros), y metanol (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.43 gramos, 77 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 1.16 (3H, t, J = 7.8 Hz), 2.31 (3H, s), 2.52 (2H, q, J = 7.8 Hz), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 0.8, 2.4, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.56-7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.6, 2.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.98 (1H, s).

Ejemplo 12

Ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 17]



(12a) 3-({6-[(3-bromo-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el

Ejemplo (1e) (3.12 gramos, 10.0 milimoles), 3-bromo-2-fluoro-5-metil-piridina (2.09 gramos, 11.0 milimoles), yoduro de cobre (0.19 gramos, 1.00 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.18 gramos, 1.00 milimoles), carbonato de cesio (9.77 gramos, 30.0 milimoles), y
5 dimetil-formamida (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.65 gramos, 14 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.28 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 2.9, 8.3$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.3$ Hz),
10 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.77-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s).

(12b) 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-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 (2b), utilizando el 3-({6-[(3-bromo-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (12a) (0.65 gramos, 1.35 milimoles), trietil-borano (solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 2.70 mililitros, 2.70 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.11 gramos, 0.13 milimoles),
20 carbonato de potasio (0.37 gramos, 2.70 milimoles), y dimetil-formamida (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.23 gramos, 40 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1.31 (3H, t, $J = 6.4$ Hz),
25 2.27 (3H, s), 2.76 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42

(2H, s), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 7.8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, s).

(12c) Ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

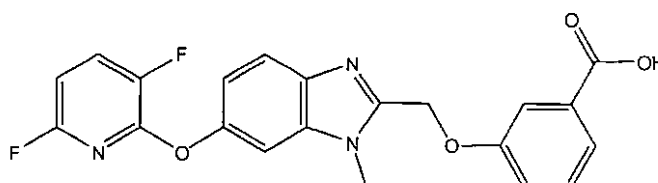
La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (12b) (0.23 gramos, 0.53 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 mililitros), y metanol (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.15 gramos, 68 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1.25 (3H, t, J = 7.8 Hz), 2.22 (3H, s), 2.69 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.82 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.5, 2.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.02 (1H, s).

Ejemplo 13

Ácido 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 18]



(13a) 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (3.12 gramos, 10.0 milimoles), 2,3,6-trifluoro-piridina (1.46 gramos, 11.0 milimoles), yoduro de cobre (0.19 gramos, 1.00 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.18 gramos, 1.00 milimoles), carbonato de cesio (9.77 gramos, 30.0 milimoles), y dimetilformamida (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (3.02 gramos, 71 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.58 (1H, ddd, $J = 2.4, 3.5, 8.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.31 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.7, 8.2$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (1H, dt, $J = 5.9, 8.2$ Hz), 7.70 (1H, dt, $J = 1.2, 7.8$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 1.6, 2.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

(13b) Ácido 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (13a) (3.02 gramos, 7.10 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (10 mililitros), y 1,4-

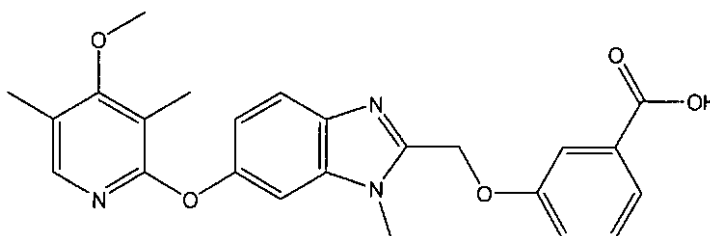
dioxano (20 mililitros), para obtener el compuesto del título (2.52 gramos, 86 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.93 (1H, dt, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.6, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, dt, J = 6.3, 8.6 Hz), 13.08 (1H, brs).

Ejemplo 14

Ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 19]



(14a) 3,5-dibromo-4-cloro-piridin-2-amina

Una solución de 4-cloro-piridin-2-amina (8.16 gramos, 63.5 milimoles), y N-bromo-succinimida (23.7 gramos, 133 milimoles) en dicloro-metano (200 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno/acetato de etilo, 1:1), para obtener el compuesto del título

(18.2 gramos, 56 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 5.08 (2H, brs), 8.13 (1H, s).

(14b) 3,5-dibromo-4-cloro-2-fluoro-piridina

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (8a), utilizando la 3,5-dibromo-4-cloro-piridin-2-amina producida en el Ejemplo (14a) (10.1 gramos, 35.4 milimoles), nitrito de sodio (3.66 gramos, 53.1 milimoles), y fluoruro de hidrógeno / piridina (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (8.50 gramos, 83 por ciento) como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.32 (1H, s).

(14c) 3-({6-[(3,5-dibromo-4-cloro-piridin-2-il)-oxi]-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 (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (1.69 gramos, 5.00 milimoles), la 3,5-dibromo-4-cloro-2-fluoro-piridina producida en el Ejemplo (14b) (1.59 gramos, 5.50 milimoles), yoduro de cobre (0.10 gramos, 0.50 milimoles), 1,10-fenantrolina (0.09 gramos, 0.50 milimoles), carbonato de cesio (4.89 gramos, 15.0 milimoles), y dimetil-formamida (30 mililitros), para obtener el compuesto del título (1.56 gramos, 54 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.05-7.07 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.72-7.74

(1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, s).

(14d) 3-({6-[(3,5-dibromo-4-metoxi-piridin-2-il)-oxi]-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 (3b), utilizando el 3-({6-[(3,5-dibromo-4-cloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (14c) (1.56 gramos, 2.68 milimoles), metóxido de sodio (solución 5.0 M en metanol, 5.36 mililitros, 26.8 milimoles), agua (5 mililitros), y metanol (100 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.13 gramos, 8 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.72-7.73 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s).

(14e) 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-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 (2b), utilizando el 3-({6-[(3,5-dibromo-4-metoxi-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (14d) (0.13 gramos, 0.23 milimoles), trimetil-boroxina (solución al 50 por ciento en tetrahidrofurano, 0.25 mililitros, 0.90 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.02 gramos, 0.02 milimoles), carbonato de potasio (0.12 gramos,

0.90 milimoles), y dimetil-formamida (10 mililitros), para obtener el compuesto del título (57 miligramos, 57 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.20 (3H, s), 2.31 (3H, s),
5 3.84 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J
= 2.0, 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.37 (1H,
t, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.0, 7.3 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.5,
2.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, s).

(14f) Ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-
10 1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

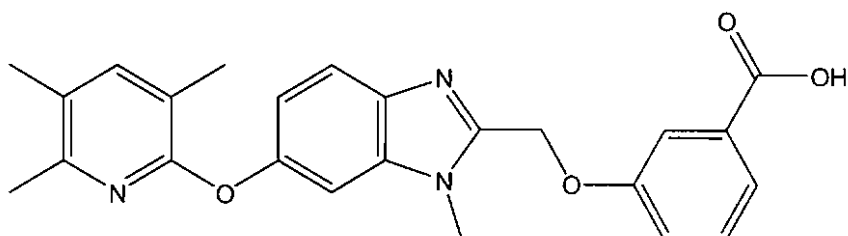
La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de
acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(4-metoxi-3,5-
dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-
benzoato de metilo producido en el Ejemplo (14e) (57 miligramos,
15 0.13 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2
mililitros), y metanol (2 mililitros), para obtener el compuesto del
título (37 miligramos, 67 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2.14 (3H, s), 2.23 (3H,
s), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 0.8, 8.6
20 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.44 (1H, t, J
= 7.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63
(1H, s), 7.73 (1H, d, J = 0.8 Hz), 13.05 (1H, brs).

Ejemplo 15

Ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-
25 2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 20]



5

(15a) 3,5,6-tribromo-piridin-2-amina

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (14a), utilizando 6-bromo-piridin-2-amina (1.73 gramos, 10.0 milimoles), N-bromo-succinimida (3.74 gramos, 21.0 milimoles), y dicloro-metano (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (2.34 gramos, 71 por ciento) como un sólido color café pálido.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 5.06 (2H, brs), 7.79 (1H, s).

(15b) 2,3,5-tribromo-6-fluoro-piridina

15

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (8a), utilizando la 3,5,6-tribromo-piridin-2-amina producida en el Ejemplo (15a) (2.34 gramos, 7.07 milimoles), nitrito de sodio (0.73 gramos, 10.6 milimoles), y fluoruro de hidrógeno / piridina (5 mililitros), para obtener el compuesto del título (1.98 gramos, 84 por ciento) como un aceite amarillo pálido.

20

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.15 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

(15c) 3-({1-metil-6-[(3,5,6-tribromo-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1f), utilizando el 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-

25

112

bencimidazol-2-il)-metoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (1e) (1.69 gramos, 5.40 milimoles), la 2,3,5-tribromo-6-fluoro-piridina producida en el Ejemplo (15b) (1.98 gramos, 5.94 milimoles), yoduro de cobre (0.10 gramos, 0.54 milimoles), 1,10-
 5 fenantrolina (0.10 gramos, 0.54 milimoles), carbonato de cesio (5.28 gramos, 16.2 milimoles), y dimetil-formamida (30 mililitros), para obtener el compuesto del título (2.92 gramos, 86 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s),
 10 5.43 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 1.6, 6.3 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.10 (1H, s).

(15d) 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-
 15 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (2b), utilizando el 3-({1-metil-6-[(3,5,6-tribromo-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (15c) (2.92 gramos, 4.66 milimoles),
 20 trimetil-boroxina (solución al 50 por ciento en tetrahidrofurano, 3.89 mililitros, 14.0 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.38 gramos, 0.47 milimoles), carbonato de potasio (1.93 gramos, 14.0 milimoles), y dimetil-formamida (50 mililitros), para obtener el compuesto del título
 25 (1.30 gramos, 65 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.29-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.2, 7.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 1.6, 2.7 Hz).

(15e) Ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (15d) (1.30 gramos, 3.01 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (100 mililitros), 1,4-dioxano (100 mililitros), y metanol (100 mililitros), para obtener el compuesto del título (1.13 gramos, 93 por ciento) como un sólido blanco.

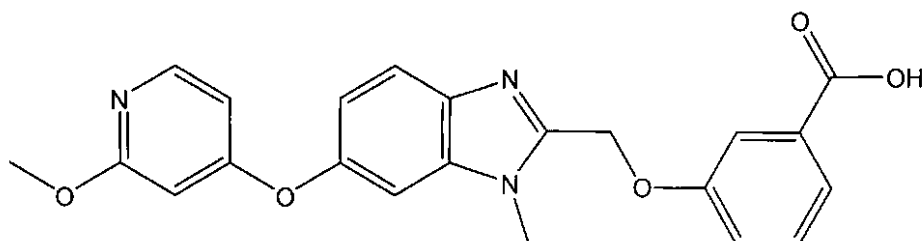
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2.15 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.38 (1H, ddd, J = 1.2, 2.7, 8.2 Hz), 7.74 (1H, s), 7.74 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz), 13.03 (1H, brs);

Análisis calculado para C₂₄H₂₃N₃O₄·0.25H₂O: C, 68.31; H, 5.61; N, 9.96. Encontrado C, 68.58; H, 5.49; N, 9.95.

Ejemplo 16

Ácido 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 21]



(16a) 4-(benciloxi)-2-metoxi-piridina

Una solución de 4-(benciloxi)-piridin-2(1H)-ona (9.92 gramos, 49.3 milimoles), yoduro de metilo (4.60 mililitros, 74.0 milimoles), y carbonato de plata (13.6 gramos, 49.3 milimoles) en cloroformo (50 mililitros), se agitó con calentamiento bajo reflujo durante cuatro horas. Después de dejarla enfriar, la materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 2:1), para obtener el compuesto del título (4.65 gramos, 44 por ciento) como un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.92 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 2.4, 5.9$ Hz), 7.34-7.43 (5H, m), 7.99 (1H, d, $J = 5.9$ Hz).

(16b) 2-metoxi-piridin-4-ol

Una solución de la 4-(benciloxi)-2-metoxi-piridina producida en el Ejemplo (16a) (4.65 gramos, 21.6 milimoles), y paladio al 10 por ciento sobre carbón (2.30 gramos, 2.16 milimoles) en etanol (100 mililitros), se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración, y entonces el filtrado se concentró para obtener

el compuesto del título (2.70 gramos, 99 por ciento) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.90 (3H, s), 6.13 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.80 (1H, brs).

5 (16c) 5-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-N-metil-2-nitroanilina

Una solución de 5-fluoro-N-metil-2-nitro-anilina (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US2003-675927, 3.30 gramos, 19.4 milimoles), el 2-metoxi-piridin-4-ol (2.70 gramos, 21.6 milimoles) producido en el Ejemplo (16b), y carbonato de cesio (10.6
10 gramos, 32.4 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (20 mililitros), se agitó a 80°C durante dos horas. Después de dejarla enfriar, se agregó agua (100 mililitros) a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con agua (100 mililitros) dos veces, y se secó sobre sulfato de
15 sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 2:1), para obtener el compuesto del título (3.90 gramos, 66 por ciento) como un sólido amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.98 (3H, d, $J = 5.1$ Hz),
20 3.95 (3H, s), 6.34 (1H, dd, $J = 2.4, 9.4$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 2.4, 5.9$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.19 (1H, brs), 8.23 (1H, d, $J = 9.4$ Hz).

(16d) 4-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-N²-metil-bencen-1,2-diamina

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de
25 acuerdo con el Ejemplo (1b), utilizando la 5-[(2-metoxi-piridin-4-il)-

oxi]-N-metil-2-nitro-anilina producida en el Ejemplo (16c) (3.90 gramos, 14.2 milimoles), polvo de hierro (3.96 gramos, 70.8 milimoles), cloruro de amonio (0.38 gramos, 7.08 milimoles), etanol (80 mililitros) y agua (40 mililitros), para obtener el compuesto del título (3.46 gramos, 99 por ciento) como un aceite color café.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.83 (3H, s), 3.23 (2H, brs), 3.64 (1H, brs), 3.90 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.37 (1H, s), 6.37-6.39 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J = 2.0, 5.9 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, d, J = 6.0 Hz).

(16e) 3-[2-({4-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-2-(metil-amino)-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi]-benzoato de metilo

Se agregó por goteo cloruro de pivaloílo (1.74 mililitros, 14.2 milimoles), a una solución del ácido [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acético producido en el Ejemplo (1c) (3.27 gramos, 15.6 milimoles), y trietil-amina (1.97 mililitros, 14.2 milimoles) en dicloro-metano (40 mililitros), en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de una hora, se agregó por goteo una solución de 4-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-N²-metil-bencen-1,2-diamina producida en el Ejemplo (16d) (3.46 gramos, 14.2 milimoles), y trietil-amina (1.97 mililitros, 14.2 milimoles) en dicloro-metano (40 mililitros), a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo), para obtener el compuesto del título (4.81 gramos, 78 por ciento) como un aceite color café pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.80 (3H, d, J = 3.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (1H, brs), 4.76 (2H, s), 6.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.47 (1H, s), 6.47-6.49 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J = 2.4, 6.4 Hz), 7.23 (1H, ddd, J = 1.0, 2.4, 8.3 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.78 (1H, dt, J = 1.0, 6.8 Hz), 7.93 (1H, brs), 8.04 (1H, d, J = 5.9 Hz).

(16f) 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo

El 3-[2-({4-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-2-(metil-amino)-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (16e) (4.52 gramos, 10.3 milimoles) y ácido acético (50 mililitros), se agitaron a 80°C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró, y entonces se agregaron agua (100 mililitros) y bicarbonato de sodio, seguido por extracción con acetato de etilo (100 mililitros). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros) dos veces, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1:1), para obtener el compuesto del título (3.10 gramos, 72 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.56 (1H, ddd, J = 0.8, 2.0, 5.9 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 1.6, 9.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.8

Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 5.9 Hz).

(16g) Ácido 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

5 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (16f) (3.10 gramos, 7.39 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 mililitros), y metanol
10 (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (2.65 gramos, 88 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.60 (1H, dd, J = 2.4, 6.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.9 Hz), 13.09 (1H, brs);
15

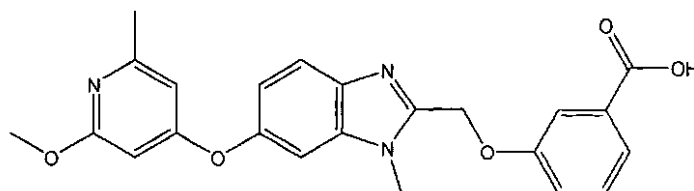
Análisis calculado para C₂₂H₁₉N₃O₅: C, 65.18; H, 4.72; N, 10.37. Encontrado C, 65.37; H, 4.55; N, 10.34.

Ejemplo 17

20 Ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 22]

25



(17a) 6-metil-4-[3-(metil-amino)-4-nitro-fenoxi]-piridin-2-ol

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (16c), utilizando la 5-fluoro-N-metil-2-nitro-anilina (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número
5 US2003-675927, 6.30 gramos, 37.0 milimoles), 6-metil-piridin-2,4-diol (5.09 gramos, 40.7 milimoles), carbonato de potasio (5.63 gramos, 40.7 milimoles), y dimetil-formamida (100 mililitros), para obtener el compuesto del título (9.06 gramos, 89 por ciento) como un sólido amarillo.

10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 2.16 (3H, s), 2.92 (3H, d, J = 5.2 Hz), 5.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.40 (1H, dd, J = 2.7, 9.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.30-8.33 (1H, m), 11.52 (1H, brs).

(17b) 5-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-N-metil-2-nitroanilina

15 Una solución del 6-metil-4-[3-(metil-amino)-4-nitro-fenoxi]-piridin-2-ol producido en el Ejemplo (17a) (7.85 gramos, 18.7 milimoles), yoduro de metilo (4.66 mililitros, 74.8 milimoles), y carbonato de plata (10.32 gramos, 37.4 milimoles) en cloroformo (100 mililitros), se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura
20 ambiente durante cinco días. La materia insoluble se separó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 5:1), para obtener el compuesto del título (4.87 gramos, 90 por ciento) como un sólido amarillo.

25 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.44 (3H, s), 2.98 (3H, d, J

= 5.1 Hz), 3.93 (3H, s), 6.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.32 (1H, dd, J = 2.4, 9.4 Hz), 6.44-6.45 (2H, m), 8.18 (1H, brs), 8.22 (1H, d, J = 9.4 Hz).

(17c) 4-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-N²-metil-bencen-1,2-diamina

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1b), utilizando la 5-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-N-metil-2-nitro-anilina producida en el Ejemplo (17b) (4.87 gramos, 16.8 milimoles), polvo de hierro (4.70 gramos, 84.2 milimoles), cloruro de amonio (0.45 gramos, 8.42 milimoles), etanol (80 mililitros) y agua (40 mililitros), para obtener el compuesto del título (4.37 gramos, 99 por ciento) como un aceite color café.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.38 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.38 (2H, brs), 3.88 (3H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.36-6.38 (3H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.8 Hz).

(17d) 3-[2-({4-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-2-(metil-amino)-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi]-benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (16e), utilizando la 4-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-N²-metil-bencen-1,2-diamina producida en el Ejemplo (17c) (4.13 gramos, 15.9 milimoles), ácido [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acético producido en el Ejemplo (1c) (3.68 gramos, 17.5 milimoles), trietil-amina (4.44 mililitros, 31.8 milimoles), cloruro de pivaloilo (1.96 mililitros, 15.9 milimoles), y dicloro-metano (80 mililitros), para obtener el compuesto del título (4.44 gramos, 64 por

ciento) como un polvo blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.40 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (1H, brs), 4.76 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.46-6.48 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.4, 8.3 Hz), 7.24-7.27 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.93 (1H, brs).

(17e) 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-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 (16f), utilizando el 3-[2-({4-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-2-(metil-amino)-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi]-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (17d) (4.44 gramos, 9.83 milimoles), y ácido acético (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (4.12 gramos, 99 por ciento) como un polvo blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.39 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz).

(17f) Ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (17e) (4.12 gramos, 9.50 milimoles),

una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 mililitros)* y metanol (50 mililitros), para obtener el compuesto del título (3.85 gramos, 99 por ciento) como un sólido blanco.

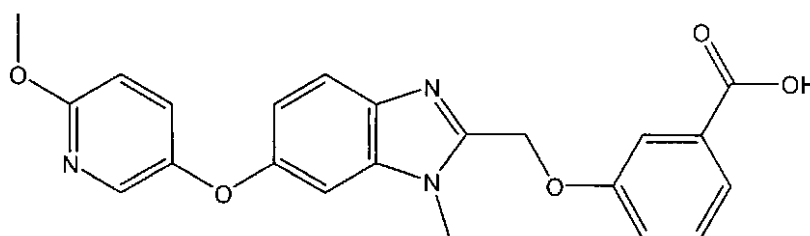
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2.31 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 1.0, 2.9, 7.3 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.5, 7.3 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.3 Hz), 13.03 (1H, brs);

Análisis calculado para C₂₃H₂₁N₃O₅: C, 65.86; H, 5.05; N, 10.02. Encontrado C, 65.66; H, 4.96; N, 9.94.

Ejemplo 18

Ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 23]



(18a) {5-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-2-nitro-fenil}-metil-carbamato de terbutilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1a), utilizando el 6-cloro-piridin-3-ol (10 gramos, 77 milimoles), (5-cloro-2-nitro-fenil)-metil-carbamato de terbutilo (19 gramos, 66 milimoles), hidruro de sodio (56 por ciento,

3.1 gramos, 77 milimoles), y N-metil-pirrolidinona (80 mililitros), para obtener el compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.32 (6H, s), 1.50 (3H, brs), 3.27 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (2H, brs), 7.97 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 1.0, 2.2 Hz).

(18b) {2-amino-5-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-fenil}-metil-carbamato de terbutilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1b), utilizando el {5-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-2-nitro-fenil}-metil-carbamato de terbutilo producido en el Ejemplo (18a) (8.0 gramos, 21 milimoles), polvo de hierro (5.6 gramos, 105 milimoles), cloruro de amonio (0.56 gramos, 11 milimoles), etanol (40 mililitros) y agua (20 mililitros), para obtener el compuesto del título (7.4 gramos, 99 por ciento) como un aceite color café.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.40 (9H, brs), 3.15 (3H, s), 3.72 (2H, brs), 6.75-6.82 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 8.09 (1H, brs).

(18c) 3-[2-({2-[(terbutoxi-carbonil)-(metil)-amino]-4-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi-benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1d), utilizando el {2-amino-5-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-fenil}-metil-carbamato de terbutilo producido en el Ejemplo (18b) (7.4 gramos, 21 milimoles), el ácido [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acético producido en el Ejemplo (1c) (4.4 gramos,

21 milimoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (4.8 gramos, 25 milimoles), y dicloro-metano (80 mililitros), para obtener el compuesto del título (8.0 gramos, 70 por ciento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.12 (3H, s), 3.93 (3H, s),
5 4.69 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz),
7.20 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.29 (3H, d, J = 1.6 Hz), 7.42 (1H, t, J
= 8.0 Hz), 7.64 (1H, brs), 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 542 (M+H)⁺.

(18d) 3-({6-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-
10 il}-metoxi)-benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1e), utilizando el 3-[2-({2-[(terbutoxi-carbonil)-(metil)-amino]-4-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-fenil}-amino)-2-oxo-etoxi-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (18c) (8.0
15 gramos, 14 milimoles), y una solución 4 M de ácido clorhídrico / acetato de etilo (40 mililitros), para obtener el compuesto del título (4.9 gramos, 78 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s),
5.41 (2H, s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.24-7.32 (3H, m), 7.39 (1H, t, J =
20 7.9 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 1.1, 7.5 Hz), 7.72-7.74 (1H, m), 7.78 (1H,
d, J = 9.4 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 1.6, 2.4 Hz);

MS (FAB) m/z: 424 (M+H)⁺.

(18e) Ácido 3-({6-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

25 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de

acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (18d) (4.9 gramos, 12 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (17 mililitros), y 1,4-dioxano (20 mililitros), para obtener el compuesto del título (4.6 gramos, 97 por ciento) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3.83 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 7.58 (1H, dt, J = 1.2, 7.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 1.4, 2.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.22 (1H, t, J = 1.4 Hz), 13.07 (1H, brs).

(18f) Ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

Una solución del ácido 3-({6-[(6-cloro-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico producido en el Ejemplo (18e) (0.40 gramos, 0.98 milimoles), e hidruro de sodio (63 por ciento, 0.372 gramos, 9.76 milimoles) en metanol (9.8 mililitros), se calentó bajo reflujo mediante irradiación con microondas durante dos horas. Después de dejarla enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción. Esta solución acuosa se lavó con hexano cinco veces y se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, para obtener el compuesto del título crudo. Una suspensión del compuesto del título crudo en etanol (5 mililitros) y agua (5 mililitros), se calentó bajo reflujo durante dos horas y se dejó enfriar. Entonces, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, para obtener el

compuesto del título (0.312 gramos, 79 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.61-7.65 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 13.04 (1H, brs);

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 65.18; H, 4.72; N, 10.37. Encontrado C, 63.51; H, 4.95; N, 10.00.

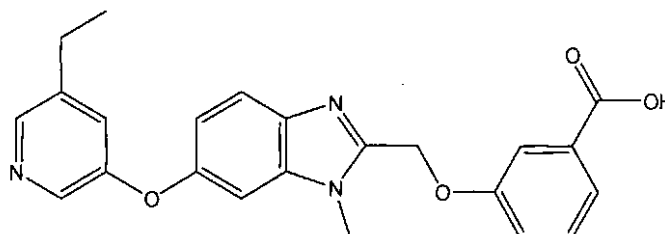
10

Ejemplo 19

Ácido 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

[Fórmula 24]

15



(19a) {5-[(5-bromo-piridin-3-il)-oxi]-2-nitro-fenil}-metil-carbamato de terbutilo

20

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1a), utilizando 5-bromo-3-hidroxi-piridina (5.01 gramos, 28.8 milimoles), (5-cloro-2-nitro-fenil)-metil-carbamato de terbutilo (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US200216506 A1, 7.50 gramos, 26.2 milimoles), hidruro de sodio (63 por ciento, 1.10 gramos, 28.8 milimoles), y dimetil-formamida (87

25

mililitros), para obtener el compuesto del título (11.1 gramos, 99 por ciento) como un sólido color amarillo-café.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.33 (9H, brs), 3.28 (3H, s), 6.90 (1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 6.93-6.96 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 7.96-8.02 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, s).

(19b) {2-amino-5-[(5-bromo-piridin-3-il)-oxi]-fenil}-metil-carbamato de terbutilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1b), utilizando el {5-[(5-bromo-piridin-3-il)-oxi]-2-nitro-fenil}-metil-carbamato de terbutilo producido en el Ejemplo (19a) (11.1 gramos, 26.2 milimoles), polvo de hierro (4.38 gramos, 78.5 moles), cloruro de amonio (0.70 gramos, 13.1 milimoles), etanol (87 mililitros) y agua (40 mililitros), para obtener el compuesto del título (9.63 gramos, 94 por ciento) como un sólido color café.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.41 (9H, brs), 3.15 (3H, s), 3.76 (2H, brs), 6.75-6.85 (3H, m), 7.32 (1H, brs), 8.26-8.29 (1H, m), 8.33-8.35 (1H, m).

(19c) 3-[2-({4-[(5-bromo-piridin-3-il)-oxi]-2-[(terbutoxi-carbonil)-(metil)-amino]-2-oxo-etoxi]-benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1d), utilizando el ácido [3-(metoxi-carbonil)-fenoxi]-acético producido en el Ejemplo (1c) (5.65 gramos, 26.9 milimoles), el {2-amino-5-[(5-bromo-piridin-3-il)-oxi]-fenil}-metil-carbamato de terbutilo producido en el Ejemplo (19b) (9.63 gramos,

24.4 milimoles), 1-hidroxi-benzotriazol (0.33 gramos, 2.44 milimoles),
clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (5.15
gramos, 26.9 milimoles), y cloruro de metileno (81 mililitros), para
obtener el compuesto del título (14.3 gramos, 99 por ciento) como un
5 sólido color café.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.42 (9H, brs), 3.13 (3H, s),
3.93 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.93 (1H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.19-7.22
(1H, m), 7.43 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.74-7.77 (1H, m),
8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz).

10 (19d) 3-({6-[(5-bromo-piridin-3-il)-oxi]-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 (1e), utilizando el 3-[2-({4-[(5-bromo-piridin-
3-il)-oxi]-2-[(terbutoxi-carbonil)-(metil)-amino]-2-oxo-etoxi]-benzoato
15 de metilo producido en el Ejemplo (19c) (14.3 gramos, 24.4
milimoles), una solución 4 M de ácido clorhídrico / 1,4-dioxano (24
mililitros), y 1,4-dioxano (12 mililitros), para obtener el compuesto
del título (10.9 gramos, 96 por ciento) como un sólido color café
pálido.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3.71 (3H, s), 3.93 (3H, s),
5.42 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz),
7.28-7.32 (1H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.80 (1H, d,
J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.0 Hz).

25 (19e) 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-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 (2b), utilizando el 3-({6-[(5-bromo-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (19d) (2.00 gramos, 4.27 milimoles), trietilborano (solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 8.54 mililitros, 8.54 milimoles), una mezcla de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II)/dicloro-metano (0.17 gramos, 0.21 milimoles), carbonato de potasio (0.89 gramos, 6.41 milimoles), y dimetilformamida (21 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.596 gramos, 34 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1.23 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.63 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.01-7.05 (2H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.67-7.78 (3H, m), 8.21-8.24 (2H, m).

(19f) Ácido 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (1g), utilizando el 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoato de metilo producido en el Ejemplo (19e) (0.590 gramos, 1.41 milimoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2.12 mililitros), y 1,4-dioxano (7.1 mililitros), para obtener el compuesto del título (0.551 gramos, 97 por ciento) como un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 1.15 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.60 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.83 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.99 (1H, dd, $J =$

2.4, 8.6 Hz), 7.23-7.25 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.6 Hz), 13.10 (1H, brs);

5 Análisis calculado para $C_{23}H_{21}N_3O_4$: C, 68.47; H, 5.25; N, 10.42. Encontrado C, 68.28; H, 5.12; N, 10.33.

Ejemplo de Prueba 1: Efecto hipoglicémico

Los ratones KK machos de seis semanas de edad se adquirieron en CLEA Japan, Inc. y entonces se alimentaron hasta las
10 15 a 20 semanas de edad para desarrollar diabetes. Los ratones se alimentaron individualmente durante el período de adaptación y el período de prueba, e ingirieron libremente agua y alimento (FR2, Funabashi Farm).

Al principio del experimento, después de la medición del peso
15 corporal, se recolectó la sangre a partir de la vena de la cola de los ratones en tubos de vidrio recubiertos con heparina, y se centrifugaron, y entonces se separó el plasma. El nivel de glucosa en el plasma se midió mediante el Glucolader GXT (A&T Corp.), y se seleccionaron los individuos que tenían un nivel de glucosa en
20 plasma de aproximadamente 350 miligramos/decilitro (mg/dl) o más. Los ratones se agruparon, teniendo cada grupo de 3 a 4 ratones, para igualar el peso corporal promedio y el nivel de glucosa en plasma promedio. Cada compuesto se administró a un grupo con compuesto, con una mezcla de dieta que contenía el 0.03 por ciento
25 del compuesto. Un grupo separado en el que los ratones se

alimentaron solamente con dieta, fue un grupo de control.

El período del experimento (período de administración del fármaco) fue de tres días. El día de la agrupación fue el día 0. En el día 3, se midió el peso corporal y se recolectó la sangre a partir de la vena de la cola para medir el nivel de glucosa en plasma.

La velocidad de disminución de glucosa se determinó mediante la siguiente fórmula:

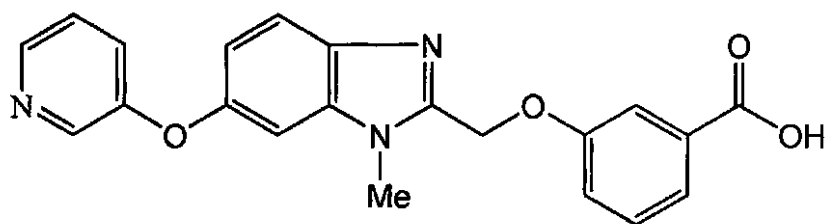
$$\text{Velocidad de disminución de glucosa} = \frac{[(\text{Nivel de glucosa en plasma del grupo de control} - \text{Nivel de glucosa en plasma del grupo al que se administró el compuesto}) / \text{Nivel de glucosa en plasma del grupo de control}] \times 100}{\text{Nivel de glucosa en plasma del grupo de control}}$$

Mientras más alta es la velocidad de disminución de la glucosa con el compuesto, más potente es el efecto hipoglicémico del compuesto.

El siguiente compuesto A, descrito como el Ejemplo 26 en la Publicación Internacional Número WO 2008/126732, se utilizó como un compuesto comparativo.

[Fórmula 25]

20



Compuesto A

25

Los resultados de la comparación de los compuestos de la

presente invención con el compuesto comparativo A se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

5	Ejemplo	Velocidad de Disminución de Glucosa (%)
10	2	31
	4	28
	5	34
	8	33
	9	41
	10	37
	15	30
15	16	17
	17	36
	Compuesto A	20

Como está claro a partir de la Tabla 1, los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipoglicémico igual o mayor a aquél del compuesto A descrito en la Publicación Internacional Número WO 2008/126732. De conformidad con lo anterior, se asume que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para diabetes (en especial, como agentes terapéuticos para diabetes tipo II).

Ejemplo de Prueba 2: Medición del efecto de la activación / actividad moduladora de PPAR γ

La rosiglitazona utilizada en los Ejemplos es un activador de PPAR γ comercialmente disponible, y es un compuesto descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,002,953, y se puede producir de acuerdo con el método descrito en la misma.

Se llevó a cabo una prueba de acuerdo con el método de ensayo de reportero con referencia a un reporte de Kliwer y colaboradores (Journal of Biological Chemistry, 1995, Volumen 270 (22), páginas 12953-12956), como un método para medir la capacidad de un compuesto para activar el PPAR γ (posteriormente en la presente, efecto de la activación/actividad moduladora de PPAR γ). Los reactivos y kits comercialmente disponibles se utilizaron de acuerdo con las instrucciones adjuntas. Los detalles se mostrarán más adelante.

(1) Preparación del plásmido de expresión del receptor quimérico GAL4-PPAR γ

El dominio de enlace de ligando del PPAR γ humano (que corresponde a aproximadamente 300 aminoácidos en el extremo de carboxilo) se enlazó al dominio de enlace de ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (que corresponde a 147 aminoácidos en el extremo de amino) con referencia al reporte de Kliwer y colaboradores, para preparar un gen que expresa un receptor GAL4-PPAR γ .

La secuencia base del ser gen de PPAR γ humano se describe

en la base de datos de genes GenBank bajo el Número de Acceso X90563.

(1-1) Extracción del ARN total a partir de la línea celular HepG2

La línea celular HepG2 (American Type Culture Collection HB-
5 8065) se adquirió en Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. y se cultivó
en un matraz de cultivo de tejido que tenía un área de cultivo de 75
cm² (fabricado por BD Biosciences). Como un medio, se utilizó el
medio de Eagle modificado por Dulbecco (Gibco D-MEM, fabricado
por Invitrogen Corporation) complementado con suero bovino fetal
10 (fabricado por HyClone) en una proporción en volumen del 10 por
ciento, y una solución antibiótica [Antibiotic Antimycotic Solution,
estabilizada (100 ×), fabricada por Sigma] en una proporción en
volumen del 1 por ciento.

Las células se cultivaron en una incubadora con dióxido de
15 carbono a 37°C bajo dióxido de carbono al 5 por ciento durante tres
días. Cuando las células crecieron hasta un estado aproximadamente
semi-confluente, el medio en el matraz se removió mediante
aspiración. Las células se lavaron mediante la adición de 10 mililitros
de suero regulado con fosfato helado (Gibco Dulbecco's Phosphate-
20 Buffred Saline, fabricado por Invitrogen Corporation), y entonces el
suero se removió mediante aspiración. Posteriormente, se agregaron
7.5 mililitros de reactivo Trizol (reactivo Gibco TRIZOL, fabricado por
Invitrogen Corporation) a las células en el matraz, y se pasaron por
pipeta repetidamente. Las células se lisaron mediante incubación a
25 temperatura ambiente durante aproximadamente cinco minutos.

El lisado celular se sometió a precipitación con alcohol isopropílico de acuerdo con las instrucciones del reactivo Trizol. El precipitado de ARN resultante se disolvió en agua pura, y se almacenó en un congelador a aproximadamente -20°C. Aquí, el volumen de la solución de ARN fue de 0.22 mililitros. Una muestra obtenida mediante la dilución a 100 veces de una parte de la solución de ARN con agua pura, tuvo una absorbencia a 260 nanómetros, de 0.562. El rendimiento del ARN total se calculó en $0.562 \times 100 \times 39.5 \times 0.22 = 488$ microgramos, asumiendo que estuvieron presentes 39.5 microgramos/mililitro del ARN cuando la absorbencia fue de 1.

(1-2) Clonación del ADNc del dominio de enlace de ligando de PPAR γ

Dos oligonucleótidos representados por las SEQ ID NOS: 1 y 2 en el Listado de Secuencias descrito posteriormente, como se diseñaron basándose en la secuencia genética del PPAR γ humano, se sintetizaron químicamente como cebadores para su amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcripción inversa (posteriormente en la presente, RT-PCR) del ADNc del dominio de enlace de ligando del PPAR γ , utilizando el Beckman Oligo 1000 (fabricado por Beckman).

El ADNc de PPAR γ se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcripción inversa (RT-PCR) utilizando las perlas Ready-To-Go RT-PCR Beads (fabricadas por Amersham Pharmacia Biotech, Inc.) con el ARN total de HepG2

previamente obtenido como una plantilla, y los dos oligonucleótidos como cebadores. El producto de la reacción se sometió a electroforesis en agarosa al 1.5 por ciento. La banda amplificada de aproximadamente 900 pares de bases se cortó, se purificó, y se clonó en el plásmido pCRII (fabricado por Invitrogen Corporation). Se asume que el fragmento de ADN amplificado tiene la secuencia representada por la SEQ ID NO: 3 del Listado de Secuencias, el cual incluye una secuencia que codifica el dominio de enlace de ligando, de una manera específica, los aminoácidos 175 a 475, del PPAR γ humano, y a la que se agregan un sitio de disociación de la enzima de restricción BamHI y un sitio de la enzima de restricción HindIII sobre el término 5' y el término 3', respectivamente. Se seleccionó el clon del plásmido que contenía la secuencia representada por la SEQ ID NO: 3 mediante la confirmación de la secuencia de nucleótidos.

(1-3) Producción del plásmido pM-PPAR γ

En seguida, el plásmido seleccionado se trató con las enzimas de restricción BamHI y HindIII para obtener un fragmento de 900 pares de bases que contenía el gen del dominio de enlace de ligando de PPAR γ . Éste se insertó en el sitio BamHI-HindIII del plásmido pM que tenía el gen del dominio de enlace de ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (fabricado por Clontech Laboratories, Inc.), y se clonó.

El plásmido pM-PPAR γ obtenido mediante la operación anterior incluye la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO:

4 del Listado de Secuencias, y codifica una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 5 del Listado de Secuencias que contiene los aminoácidos 1 a 147 del factor de transcripción de levadura GAL4 en el extremo de amino, y que
5 contiene los aminoácidos 175 a 475 del PPAR γ humano, y un codón de paro en el extremo de carboxilo. El plásmido es un gen que puede expresar un receptor quimérico de GAL4-PPAR γ en las células de mamífero.

(2) Medición de la capacidad de activación de PPAR γ

10 El plásmido previamente adquirido pM-PPAR γ y el plásmido pFR-Luc adquirido en Stratagene Cloning Systems, Inc. se disolvieron en agua desionizada en una concentración de 1 miligramo/mililitro cada uno.

La línea celular derivada de riñón de mono COS-7 (American
15 Type Culture Collection CRL-1651) se sembró en un matraz de cultivo de 75 cm² y se cultivó utilizando el medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10 por ciento (posteriormente en la presente, el medio) bajo las condiciones de 37°C y con gas de dióxido de carbono al 5 por ciento, hasta que
20 se obtuvo un estado aproximadamente el 80 por ciento confluyente.

Las células COS-7 se transfectaron con 4.8 microgramos por matraz del plásmido pM-PPAR γ y 19.2 microgramos por matraz del plásmido pFR-Luc utilizando el reactivo de transfección de Lipofectamina 2000 (elaborado por Invitrogen Corporation), y las
25 células se cultivaron durante la noche.

Al día siguiente, las células se cosecharon mediante tratamiento con tripsina, se suspendieron en 75 mililitros de medio de Eagle modificado por Dulbecco sin rojo de fenol que contenía suero bovino fetal al 10 por ciento, se sembraron en una placa
5 blanca de 96 pozos (fabricada por Costar), utilizando el medio en un volumen de 95 microlitros por pozo, y se cultivaron durante la noche.

El compuesto de prueba se disolvió en sulfóxido de dimetilo en una concentración de 4 mM. La solución se diluyó en serie 3.3 veces con sulfóxido de dimetilo para preparar soluciones del compuesto en
10 concentraciones de hasta 400 nM. Se preparó sulfóxido de dimetilo para el grupo de control. Se preparó rosiglitazona disuelta en sulfóxido de dimetilo en una concentración de 4 mM para el grupo de control positivo. Se diluyeron 20 veces con el medio, y se agregaron 5 microlitros de la dilución a los pozos en donde se cultivaron las
15 células. Las concentraciones del compuesto de prueba que trataron las células estuvieron en el intervalo de 10 μ M a 1 nM. Después de la adición, las células se cultivaron durante la noche.

Al día siguiente, el medio se removió, y se preparó Luc Lite (fabricado por PerkinElmer Inc.), de acuerdo con el documento
20 adjunto, y se agregó a 50 microlitros por pozo. La placa con células en el Luc Lite se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La cantidad de luminiscencia en cada pozo se midió como la actividad de luciferasa utilizando el Analyst (Molecular Devices) durante 0.5 segundos. Se trazó una curva dependiente de la dosis.

25 Cuando la actividad de luciferasa del grupo de control positivo

fue del 100 por ciento, y la actividad de luciferasa del grupo de control fue del 0 por ciento, se calculó la máxima actividad de luciferaza exhibida por el compuesto de prueba solo como la Emax (por ciento), y se calculó la concentración del compuesto de prueba representada por la Emax/2 como la EC50.

Mientras más pequeño es el valor EC50 del compuesto, más potente es el efecto de activación/la actividad moduladora de PPARγ del compuesto.

El compuesto A utilizado en la Ejemplo de Prueba 1 se utilizó como un compuesto comparativo.

Los resultados de comparar los compuestos de la presente invención con el compuesto comparativo A se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Ejemplo	EC ₅₀ (nM)	Emax (%)

	2	180	73
	4	180	81
20	5	24	79
	8	100	100
	9	43	74
	10	51	60
	11	260	82
25	12	71	83

	14	69	67
	15	120	94
	16	190	110
	17	100	110
5	18	160	100
	Compuesto A	6800	66

Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la presente invención tienen un efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ igual o mayor a aquélla del compuesto A descrito en la Publicación Internacional Número WO 2008/126732. De conformidad con lo anterior, se asume que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos o como agentes profilácticos para una enfermedad basada en dislipidemia, arterioesclerosis, hiperlipidemia, diabetes, osteoporosis involucional, adiposis, cáncer, o similares.

Ejemplo de Formulación 1: Cápsulas

	Compuesto del Ejemplo 1 ó 2	50 mg
	Lactosa	128 mg
20	Almidón de maíz	70 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

250 mg

El polvo anteriormente formulado se mezcla y se deja pasar a través de un tamiz de malla 60. Entonces, el polvo se pone en

cápsulas de gelatina de 250 miligramos para preparar cápsulas.

Ejemplo de Formulación 2: Tabletas

	Compuesto del Ejemplo 1 ó 2	50 mg
	Lactosa	126 mg
5	Almidón de maíz	23 mg
	Estearato de magnesio	1 mg

		200 mg

El polvo anteriormente formulado se mezcla, se granula
 10 utilizando una pasta de almidón de maíz, se seca, y entonces se
 forma en tabletas utilizando una máquina formadora de tabletas para
 preparar las tabletas, cada una teniendo un peso de 200 miligramos.
 Las tabletas se pueden recubrir con azúcar como sea necesario.

Aplicabilidad Industrial

15 Los compuestos representados por la fórmula general (I) o los
 ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, o las sales
 farmacológicamente aceptables de los compuestos o ésteres de
 acuerdo con la presente invención, tienen excelentes efectos
 hipoglicémicos, y son útiles como agentes terapéuticos y/o agentes
 20 profilácticos para el síndrome metabólico, de una manera específica,
 una enfermedad tal como diabetes, hiperglicemia, hiperlipidemia,
 adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa (IGT), resistencia a la
 insulina, glucosa deteriorada en ayunas (IFG), hipertensión, hígado
 graso, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), complicaciones
 25 diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía),

arterioesclerosis, diabetes mellitus gestacional (GDM) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor, o enteritis inflamatoria), acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, ateroesclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune (tal como lupus eritematoso sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de Addison idiopática, esterilidad masculina, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis rápidamente progresiva, miastenia grave, polimiositis, 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, u ojos secos.

Texto Libre del Listado de Secuencias

SEQ ID NO: 1: PCR cebador en sentido

25 SEQ ID NO: 2: PCR cebador anti-sentido

SEQ ID NO: 3: Secuencia de nucleótidos de ADNc de PPARγ humano sintético

SEQ ID NO: 4: Secuencia de nucleótidos de gen receptor de PPARγ quimérico GAL4

5 SEQ ID NO: 5: Secuencia de aminoácidos de receptor de PPARγ quimérico GAL4

10

15

20

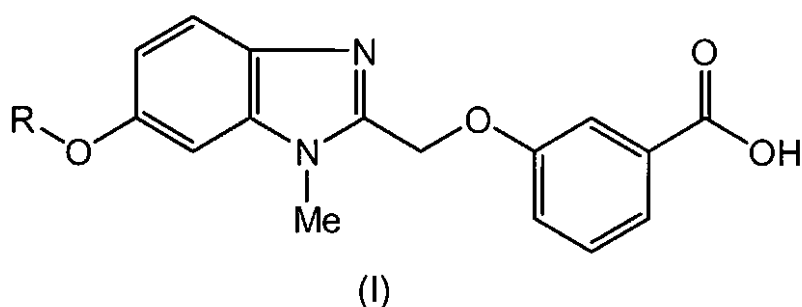
25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula 1]

5



10

en donde:

R representa un grupo piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A,

el grupo sustituyente A representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y Me representa un grupo metilo;

15

o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster.

20

2. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo sustituyente A es un grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo metóxido.

25

3. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster

de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R es un grupo 2-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A.

4. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R es un grupo 3-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A.

5. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R es un grupo 4-piridilo sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A.

6. Un compuesto que es:

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

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

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

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

ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

25 ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3,5-dicloro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

5 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

10 ácido 3-({6-[(5-etil-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-

15 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-

1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

20 ácido 3-({6-[(2-metoxi-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metil-piridin-4-il)-oxi]-1-metil-1H-

bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-

25 bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico, o

ácido 3-({6-[(5-etil-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster.

5 7. Un compuesto que es:

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

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

10 ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

15 ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

20 ácido 3-({6-[(3-etil-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

 ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

25 ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetil-piridin-2-il)-oxi]-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

5 ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto que es:

10 ácido 3-({6-[(3-etil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

15 ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

20 ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

25 ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-

1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico,

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

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

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

ácido 3-({6-[(6-metoxi-piridin-3-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico.

10 9. Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico.

10. Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico.

15 11. Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico.

12. Ácido 3-({6-[(3,5-dimetil-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico.

13. Ácido 3-({6-[(3,6-difluoro-piridin-2-il)-oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}-metoxi)-benzoico.

20 14. Una composición farmacéutica, la cual comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, como un ingrediente activo.

25 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la

reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición para reducir la glucosa en sangre.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una
5 composición para el tratamiento y/o la prevención de diabetes.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de diabetes tipo II.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la
10 reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición para activar el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR)γ.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una
15 composición para mejorar el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, para mejorar la resistencia a la insulina, para inhibir la inflamación, o para inhibir el crecimiento de las células de cáncer.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una
20 composición para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por el síndrome metabólico.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una
composición para el tratamiento y/o la prevención de una
25 enfermedad mediada por el receptor activado por el proliferador de

peroxisoma (PPAR) γ .

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica activa el receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ y mejora la resistencia a la insulina para tratar, mejorar, aliviar y/o prevenir los síntomas.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arterioesclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional, o síndrome de ovario poliquístico.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, o hiperuricemia.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad

de arterias coronarias, arterioesclerosis, ateroesclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma, u ojos secos.

26. Un receptor activado por el activador/modulador del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , el cual comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, como un ingrediente activo.

27. El uso del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para producir una composición farmacéutica.

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de diabetes.

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arterioesclerosis, ateroesclerosis, diabetes mellitus gestacional, o síndrome de ovario

poliquístico.

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, o hiperuricemia.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma, u ojos secos.

32. Un método para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, el cual comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o de la sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, a un animal de sangre caliente.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la enfermedad es diabetes.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la enfermedad es hiperglicemia, hiperlipidemia, adiposidad, tolerancia deteriorada a la glucosa, resistencia a la insulina, glucosa deteriorada en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arterioesclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional, o síndrome de ovario poliquístico.

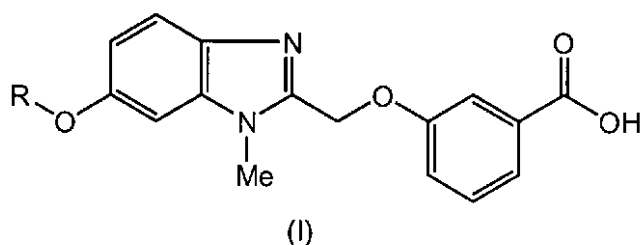
35. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la enfermedad es enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involucional, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, o hiperuricemia.

36. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la enfermedad es acné, quemadura de sol, soriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad de arterias coronarias, arterioesclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, nefropatía diabética, enfermedad cardíaca isquémica, trastorno cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, enfermedad autoinmune, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma, u ojos secos.

37. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 36, en donde el animal de sangre caliente es un ser humano.

RESUMEN

Se da a conocer un derivado de piridina novedoso que tiene una buena actividad hipoglicémica y/o que puede tratar las enfermedades metabólicas de la glucosa y los lípidos, o las enfermedades asociadas con un receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , y/o que puede prevenir el establecimiento de estas enfermedades; un éster farmacológicamente aceptable del derivado de piridina, o una sal farmacológicamente aceptable del derivado de piridina o del éster farmacológicamente aceptable. Específicamente se da a conocer un compuesto representado por la fórmula general (I):



un éster farmacológicamente aceptable del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o del éster farmacológicamente aceptable.

En la fórmula, R representa un grupo piridilo sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A; y el grupo sustituyente A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

* * * * *

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> Derivado de Piridina

5 <130> DSPCT-FP1018

<150> JP2009-51820

<151> 2009-03-05

<160> 5

<170> PatentIn versión 3.3

10 <210> 1

<211> 29

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

15 <223> Inventor: Shinozuka, Tsuyoshi; Tsukada, Tomoharu

Inventor: Fujii, Kunihiko; Mori, Makoto

<220>

<223> PCR cebador en sentido

<400> 1

20 ggatccataa tgccatcagg tttgggcgg

<210> 2

<211> 30

<212> ADN

<213> Artificial

25 <220>

<223> PCR cebador anti-sentido

<400> 2

aagcttctag tacaagtcct tgtagatctc 30

<210> 3

5 <211> 917

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

10 <223> ADNsc que codifica el dominio de enlace de ligando del PPAR gamma humano

<400> 3

ggatccataa tgccatcagg tttgggcgga tgccacaggc cgagaaggag aagctgttgg 60

cggagatctc cagtgatatc gaccagctga atccagagtc cgctgacctc cggggccctgg 120

15 caaaacattt gtatgactca tacataaagt ccttcccgtg gaccaaagca aaggcgaggg 180

cgatcttgac aggaaagaca acagacaaat caccattcgt tatctatgac atgaattcct 240

taatgatggg agaagataaa atcaagttca aacacatcac cccctgcag gagcagagca 300

aagaggtggc catccgcac tttcagggct gccagtttcg ctccgtggag gctgtgcagg 360

agatcacaga gtatgccaaa agcattcctg gttttgtaaa tcttgacttg aacgaccaag 420

20 taactctcct caaatatgga gtccacgaga tcatttacac aatgctggcc tccttgatga 480

ataaagatgg ggttctcata tccgagggcc aaggcttcac gacaaggag tttctaaaga 540

gcctgcgaaa gccttttggt gactttatgg agcccaagtt tgagtttgct gtgaagttca 600

atgcactgga attagatgac agcgacttgg caatatatat tgctgtcatt attctcagt 660

gagaccgccc aggtttgctg aatgtgaagc ccattgaaga cattcaagac aacctgctac 720

25 aagccctgga gctccagctg aagctgaacc accctgagtc ctacagctg tttgccaagc 780

	tgctccagaa aatgacagac ctcagacaga ttgtcacgga acacgtgcag ctactgcagg	840
	tgatcaagaa gacggagaca gacatgagtc ttcacccgct cctgcaggag atctacaagg	900
	acttgtacta gaagctt	917
	<210> 4	
5	<211> 1365	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Receptor quimérico GAL4-PPAR gamma	
10	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (1)..(1365)	
	<400> 4	
	atg aag cta ctg tct tct atc gaa caa gca tgc gat att tgc cga ctt	48
15	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	
20	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	
25	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
5		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	
10	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
15		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
20		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	
25	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	
5	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	
10	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
15	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	
20	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	
25	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	
5	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	
10	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
15	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	
20	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	
25	435 440 445	

atc tac aag gac ttg tac tag

1365

Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr

450

5

<210> 5

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10

<223> Construcción Sintética

<400> 5

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

15

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

20

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

25

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
 5 130 135 140
 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
 10 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
 15 210 215 220
 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
 20 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
 25 290 295 300

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
5 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
10 370 375 380
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
15 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
20 450

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/053384

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)
C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

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 1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/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	WO 2008/126732 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 23 October 2008 (23.10.2008), claims 1 to 41; examples 1 to 72, test examples 1 to 5, pharmaceutical preparation examples 1 to 2 & EP 2138484 A1 & US 2010/0048564 A1	1-31
A	JP 2004-67629 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 March 2004 (04.03.2004), (Family: none)	1-31

☐ 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
17 March, 2010 (17.03.10)

Date of mailing of the international search report
30 March, 2010 (30.03.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/053384

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4439(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, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P17/02(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P17/10(2006.01)i,
A61P19/06(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/04(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

172

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/053384

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. ☒ Claims Nos.: 32-37
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 32 to 37 involves a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
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:

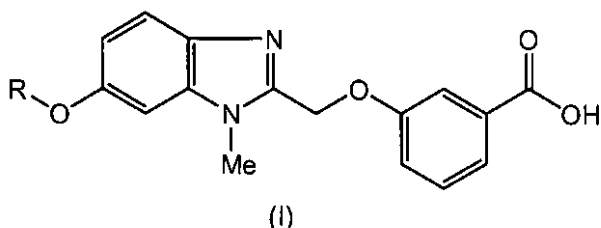
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.
 - ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 401/012
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	TSUYOSHI SHINOZUKA Y OTROS
	2009-051820	05/03/2009	JP	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05/10/2011			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 10/09/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 03/03/2010				N° publicación: WO 2010/101164 A1
	No. de solicitud PCT/JP2010/053384				
(54) Título: DERIVADO DE PIRIDINA					

Resumen:

Se da a conocer un derivado de piridina novedoso que tiene una buena actividad hipoglucémica y/o que puede tratar las enfermedades metabólicas de la glucosa y los lípidos, o las enfermedades asociadas con un receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR) γ , y/o que puede prevenir el establecimiento de estas enfermedades; un éster farmacológicamente aceptable del derivado de piridina, o una sal farmacológicamente aceptable del derivado de piridina o del éster farmacológicamente aceptable. Específicamente se da a conocer un compuesto representado por la fórmula general (I):



un éster farmacológicamente aceptable del compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o del éster farmacológicamente aceptable.

En la fórmula, R representa un grupo piridilo sustituido por 1 a 3 grupos independientemente seleccionados a partir del grupo sustituyente A; y el grupo sustituyente A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono.

SOBRE
CON
ARTE.

175

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0089725

Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 07:47:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768195	12/09/2011	46.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Exp

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123958- -00000-0000

Fecha: 2011-09-22 12:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

COLO: 15869-841-027-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 13 de 2011 - 07:47:24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081534

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 17:01:47

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764102	22/08/2011	56.093.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123958- -00000-0000

Fecha: 2011-09-22 12:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

COLO: 15869- 841-027-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 17:02:04

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0089739

Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 07:47:14

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768195	12/09/2011	46.295.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123958- -00000-0000

Fecha: 2011-09-22 12:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

COLO: 15869-841-027-7.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 13 de 2011 - 07:47:24



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123958- -00000-0000

Fecha: 2011-09-22 12:39:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 177

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐