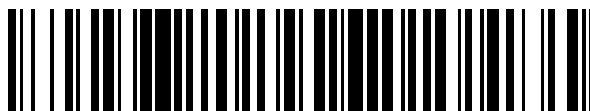


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 479**

51 Int. Cl.:

C07D 235/12	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	A61P 17/10	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61P 17/16	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	C07D 213/82	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)	C07D 277/20	(2006.01)
A61P 7/00	(2006.01)	C07D 277/56	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 295/14	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2008 E 08739652 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2138484**

54 Título: **Derivados de heteroarilo bicíclico condensado**

30 Prioridad:

05.04.2007 JP 2007099413

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.11.2015

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihombashi-honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**SHIMADA, KOUSEI;
ONISHI, YOSHIYUKI;
MORI, MAKOTO y
TOKUMARU, ERI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 550 479 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de heteroarilo bicíclico condensado

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una medicina, en particular, a un nuevo derivado de heteroarilo bicíclico condensado o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene un efecto hipoglucémico o que trata y/o previene la aparición de un trastorno en el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos o de una enfermedad mediada por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ .

10 La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y/o a un agente profiláctico para la diabetes (especialmente para la diabetes de tipo II), la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas, la caquexia, la psoriasis, las complicaciones diabéticas, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la hipertensión, la pancreatitis, el síndrome del ovario poliquístico, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la diabetes sacarina estacional, la enfermedad inflamatoria, el cáncer, la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer, la hiperuricemia, el síndrome metabólico, o similares, que tiene un efecto de mejorar el
15 metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, un efecto de mejora de la resistencia a la insulina, un efecto antiinflamatorio o un efecto inhibidor del crecimiento de las células cancerosas, comprendiendo el agente terapéutico y/o el agente profiláctico un nuevo derivado de heteroarilo bicíclico condensado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

Antecedentes de la técnica

20 En los últimos años, el número de pacientes con un síndrome metabólico tal como la diabetes de tipo II, la hiperinsulinemia, la dislipidemia, la adiposidad, la hipertensión o la enfermedad aterosclerótica ha estado aumentando en todo el mundo debido a razones tales como cambios en el estilo de vida. Los pacientes con un síndrome metabólico tienen un aumento de varias veces en el riesgo de enfermedad arterial coronaria, de infarto cerebral y de hemorragia cerebral, y adicionalmente se ven afectados por complicaciones crónicas tales como
25 nefropatía, neuropatía y retinopatía. El aumento en el número de pacientes con complicaciones ha sido una importante causa del aumento en los costes médicos (Documento no patente 1).

Investigaciones recientes han demostrado que los ligandos que actúan sobre el PPAR γ son útiles para la prevención o la mejora de la patología denominada síndrome metabólico, tal como la diabetes de tipo II, la hiperinsulinemia, la dislipidemia, la adiposidad, la hipertensión, la enfermedad aterosclerótica o la resistencia a la insulina (Documento
30 no patente 2). Los ligandos que actúan sobre el PPAR γ inhiben la producción de citocinas inflamatorias (Documentos no patente 3 y 4) e inducen la apoptosis para inhibir el crecimiento de las células cancerosas (Documento no patente 5). Por lo tanto, los ligandos también son útiles para la prevención o la mejora de la enfermedad inflamatoria o del cáncer. Algunos ejemplos específicos de los ligandos que activan el PPAR γ incluyen pioglitazona (Documento no patente 6) y rosiglitazona (Documento no patente 7) clasificados en los fármacos de tiazolidindiona
35 tienen efectos secundarios tales como retención de líquidos, aumento de peso corporal y aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca. Por lo tanto se ha deseado el desarrollo de fármacos más seguros (Documento patente 1). Muchos investigadores han estado investigando y desarrollando productos farmacéuticos con la aspiración de prevenir o mejorar la resistencia a la insulina, las enfermedades causadas por la inflamación o similares, o el síndrome metabólico, a través de investigaciones de los ligandos que activan o que inhiben el PPAR α , el PPAR γ o PPAR δ (Documento no patente 8).

Documento no patente 1: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 39, 41 - 56 (2004).

Documento no patente 2: Annual Reviews of Medicina, 53, 409 - 435 (2002).

Documento no patente 3: Nature, 391, 79 - 82 (1998).

45 Documento no patente 4: Nature, 391, 82 - 86 (1998).

Documento no patente 5: Biochemical and Biophysical Research Communications, 270, 400 - 405 (2000).

Documento no patente 6: Chem. Pharm. Bull., 39, 1440 - 1445 (1991).

Documento no patente 7: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 4, 1181 - 1184 (1994).

Documento patente 1: documento WO 2004/014308

50 Documento no patente 8: Annual Report in Medicinal Chemistry, 38, 71 - 80 (2003).

Divulgación de la invención**Problemas que deben ser resueltos por la invención**

Los presentes inventores han llevado a cabo amplios estudios para el desarrollo de agentes terapéuticos y/o de agentes profilácticos para los trastornos en el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, o de enfermedades
55 mediadas por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ . Por tanto, los inventores han averiguado que los derivados de heteroarilo bicíclico condensado que tienen una estructura química específica tienen una excelente efecto hipoglucémico o tienen un efecto de mejora en el metabolismo de los carbohidratos o de

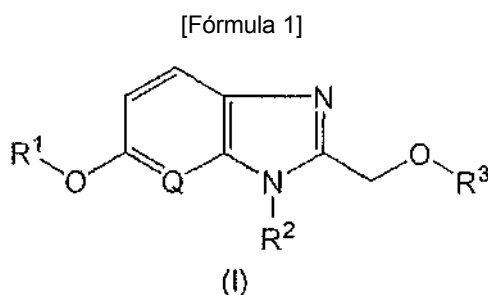
los lípidos, un efecto de mejora en la resistencia a la insulina o un efecto de mejora en el denominado síndrome metabólico tal como la arteriosclerosis, la hipertensión, los trastornos cardiovasculares o las complicaciones derivadas de ellos, o una patología causada por diversas inflamaciones. Los inventores han averiguado adicionalmente que los compuestos son ligandos que actúan sobre el PPAR γ y por lo tanto tienen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de las células cancerosas. Estos hallazgos han conducido a la consumación de la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona nuevos derivados de heteroarilo bicíclico condensado o sales farmacológicamente aceptables del mismo, que son útiles como agentes terapéuticos o como agentes profilácticos para el síndrome metabólico, específicamente, para enfermedades tales como la diabetes (especialmente la diabetes de tipo II), la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas (IFG), la hipertensión, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), las complicaciones diabéticas (tales como la retinopatía, la nefropatía o la neuropatía), la arteriosclerosis, la diabetes sacarina estacional (GDM) o el síndrome del ovario poliquístico (PCOS), la enfermedad inflamatoria (tales como la artrosis, el dolor o la enteritis inflamatoria), el acné, la quemadura solar, la psoriasis, el eccema, la enfermedad alérgica, el asma, la úlcera péptica, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad arterial coronaria, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el edema macular, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca isquémica, el trastorno cerebrovascular, las alteraciones en la circulación periférica, la enfermedad autoinmune (tal como el lupus eritematoso sistémico, el reuma crónico, el síndrome de Sjogren, la esclerosis sistémica, la enfermedad del tejido conectivo mixto, la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Addison idiopática, la esterilidad masculina, el síndrome de Goodpasture, la glomerulonefritis de progresión rápida, la miastenia gravis, la polimiositis, la esclerosis múltiple, la anemia hemolítica autoinmune, el púrpura trombocitopénico idiopático, la enfermedad de Behcet o el síndrome CREST), la pancreatitis, la caquexia, el cáncer (tal como el cáncer gástrico, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas o el cáncer de hígado), la leucemia, el sarcoma (tal como el liposarcoma), la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer, la hiperuricemia, la xerofalmía, o similares.

Medio para resolver los problemas

La presente invención se refiere a:

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



[en la que

R¹ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con entre 1 y 5 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a,

R² representa un grupo alquilo C₁-C₆,

R³ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con entre 1 y 5 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a,

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

el Grupo Sustituyente a representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbonilo C₂-C₇, un grupo alcocarbonilo C₂-C₇, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ halogenado, un grupo alquilcarboniloxi C₂-C₇, un grupo alcocarboniloxi C₂-C₇, un grupo amino, un grupo alquilcarbonilamino C₂-C₇, un grupo alcocarbonilamino C₂-C₇, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(alquilo C₁-C₆)amino]

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

Algunas formas de realización preferidas de la presente invención incluyen:

(2) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en los que R¹ es un grupo heterocíclico y es un grupo piridilo, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahidro-2H-pirano, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofurano o un grupo 1,3-benzodioxol;

- (3) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en los que R¹ es un grupo fenilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ halogenado y un grupo amino, o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo;
- 5 (4) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en los que R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo;
- 10 (5) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1), en los que R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo;
- (6) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) hasta (5), en los que R² es un grupo metilo y Q es un grupo representado por la fórmula =CH-;
- 15 (7) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) hasta (6), en los que R³ es un grupo fenilo sustituido con entre 1 y 3 átomos de flúor y/o grupos carboxilo;
- (8) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de (1) hasta (6), en los que R³ es un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo;
- (9) El compuesto de acuerdo con (1), en el que el compuesto que tiene la fórmula general (I) es
- 20 ácido 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 ácido 3-[[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi]benzoico,
 ácido 3-[[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 ácido 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 25 ácido 3-[[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 ácido 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 ácido 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico o
 ácido 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico;
- (10) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) hasta (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;
- 30 (11) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para reducir la glucosa sanguínea;
- (12) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes;
- (13) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo II;
- 35 (14) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para la activación del PPAR γ ;
- (15) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) 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 cancerosas;
- (16) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por un síndrome metabólico;
- 40 (17) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para el tratamiento y/o la prevención de la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas, la hipertensión, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica, las complicaciones diabéticas, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la diabetes sacarina gestacional o el síndrome del ovario poliquístico;
- 45 (18) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad inflamatoria, el cáncer, la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer o la hiperuricemia;
- (19) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para el tratamiento y/o la prevención del acné, la quemadura solar, la psoriasis, el eccema, la enfermedad alérgica, el asma, la úlcera péptica, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad arterial coronaria, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el edema macular, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardiaca isquémica, el trastorno cerebrovascular, las alteraciones en la circulación periférica, la enfermedad autoinmune, la pancreatitis, la caquexia, la leucemia, el sarcoma o la xerofalmía;
- 50 (20) Un activador / modulador del PPAR γ que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) hasta (9) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo;
- (21) Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) hasta (9) o de una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la producción de una composición farmacéutica;
- (22) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para reducir la glucosa sanguínea;
- 55 (23) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes;
- (24) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo II;
- 60 (25) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para la activación

del PPAR γ ;

(26) El uso de acuerdo con (21), en el que 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 cancerosas;

(27) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por un síndrome metabólico;

(28) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia alterada a la glucosa, la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas, la hipertensión, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica, las complicaciones diabéticas, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la diabetes sacarina gestacional o el síndrome del ovario poliquístico;

(29) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad inflamatoria, el cáncer, la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer o la hiperuricemia;

(30) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención del acné, la quemadura solar, la psoriasis, el eccema, la enfermedad alérgica, el asma, la úlcera péptica, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad arterial coronaria, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el edema macular, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca isquémica, el trastorno cerebrovascular, las alteraciones en la circulación periférica, la enfermedad autoinmune, la pancreatitis, la caquexia, la leucemia, el sarcoma o la xerofalmía; y

(31) El uso de acuerdo con (21), en el que la composición farmacéutica es un activador / modulador del PPAR γ .

El "grupo alquilo C₁-C₆" en la presente invención es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo y un grupo 3,3-dimetilbutilo. El grupo es preferentemente un grupo 1-etilpropilo para R¹ y es preferentemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (grupo alquilo C₁-C₄), más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo (alquilo C₁-C₂), y más preferentemente un grupo metilo para otros sustituyentes.

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 preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

El "grupo hidroxialquilo C₁-C₆" en la presente invención es un grupo en el que hay unido un grupo hidroxilo al anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₆". El grupo es, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo o un grupo hidroxipropilo, y es preferentemente un grupo en el que hay unido un grupo hidroxilo a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo hidroxilo), más preferentemente un grupo hidroximetilo o un grupo 2-hidroxietilo, y aún más preferentemente un grupo hidroximetilo.

El "grupo alquilo C₁-C₆ halogenado" en la presente invención es un grupo en el que el mismo o diferente 1 hasta 5 "átomo de halógeno" anteriormente mencionado está unido al anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₆". Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo y un grupo 2-fluoroetilo. El grupo es preferentemente un grupo en el que el mismo o diferente 1 hasta 5 "átomo de halógeno" anteriormente mencionado está unido al anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₄" (grupo alquilo C₁-C₄ halogenado), más preferentemente un grupo en el que el mismo o diferente 1 hasta 5 anteriormente mencionados "átomos de halógeno" está unido al anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₂" (grupo alquilo C₁-C₂ halogenado), y aún más preferentemente un grupo trifluorometilo.

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

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

5 El "grupo alcoxycarbonilo C₂-C₇" en la presente invención es un grupo en el que el anteriormente mencionado "grupo alcoxi C₁-C₆" está unido a un grupo carbonilo. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo s-butoxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo y un grupo pentoxycarbonilo. El grupo es preferentemente un grupo en el que el anteriormente mencionado "grupo alcoxi C₁-C₄" está unido a un grupo carbonilo (alcoxycarbonilo C₂-C₅), más preferentemente un grupo metoxycarbonilo o un grupo etoxycarbonilo (grupo alcoxycarbonilo C₂-C₃), y aún más preferentemente un grupo metoxycarbonilo.

10 El "grupo alcoxi C₁-C₆ halogenado" en la presente invención es un grupo en el que el mismo o diferente 1 hasta 5 anteriormente mencionados "átomos de halógeno" están unidos al anteriormente mencionado "grupo alcoxi C₁-C₆". Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo fluorometoxi, un grupo 2,2,2- trifluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo 2-bromoetoxi, un grupo 2-cloroetoxi y un grupo 2-fluoroetoxi. El grupo es preferentemente un grupo en el que el mismo o diferente 1 hasta 5 anteriormente mencionados "átomos de halógeno" están unidos al anteriormente mencionado "grupo alcoxi C₁-C₄" (grupo alcoxi C₁-C₄ halogenado), más preferentemente un grupo en el que el mismo o diferente 1 hasta 5 anteriormente mencionados "átomos de halógeno" están unidos al anteriormente mencionado "grupo alcoxi C₁-C₂" (grupo alcoxi C₁-C₂ halogenado), y aún más preferentemente un grupo trifluorometoxi.

20 El "grupo alquylcarboniloxi C₂-C₇" en la presente invención es un grupo en el que el anteriormente mencionado "grupo alquylcarbonilo C₂-C₇" está unido a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo acetoxi, un grupo propioniloxi, un grupo butiriloxi y un grupo isobutiriloxi. El grupo es preferentemente un grupo en el que el anteriormente mencionado "grupo alquylcarbonilo C₂-C₅" está unido a un átomo de oxígeno (grupo alquylcarboniloxi C₂-C₅), más preferentemente un grupo acetoxi o un grupo propioniloxi (grupo alquylcarboniloxi C₂-C₃), y aún más preferentemente un grupo acetoxi.

25 El "grupo alcoxycarboniloxi C₂-C₇" en la presente invención es un grupo en el que el anteriormente mencionado "grupo alcoxycarbonilo C₂-C₇" está unido a un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxycarboniloxi, un grupo etoxycarboniloxi, un grupo propoxycarboniloxi, un grupo isopropoxycarboniloxi, un grupo butoxycarboniloxi y un grupo isobutoxycarboniloxi. El grupo es preferentemente un grupo en el que el anteriormente mencionado "grupo alcoxycarbonilo C₂-C₅" está unido a un átomo de oxígeno (grupo alcoxycarboniloxi C₂-C₅), más preferentemente un grupo metoxycarboniloxi o un grupo etoxycarboniloxi (grupo alcoxycarboniloxi C₂-C₃), y aún más preferentemente un grupo metoxycarboniloxi.

30 El "grupo alquylcarbonilamino C₂-C₇" en la presente invención es un grupo en el que un grupo carbonilo con el anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₆" unido al mismo está unido a un grupo amino. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo acetamido, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino y un grupo butilcarbonilamino. El grupo es preferentemente un grupo en el que un grupo carbonilo con el anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₄" unido al mismo está unido a un grupo amino (grupo alquylcarbonilamino C₂-C₅), y más preferentemente un grupo acetamido o un grupo etilcarbonilamino (grupo alquylcarbonilamino C₂-C₃).

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

45 El "grupo alquylsulfonilamino C₁-C₆" en la presente invención es un grupo en el que un grupo sulfonilo con el anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₆" unido al mismo está unido a un grupo amino. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino y un grupo butilsulfonilamino. El grupo es preferentemente un grupo en el que un grupo sulfonilo con el anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₄" unido al mismo está unido a un grupo amino (grupo monoalquylsulfonilamino C₁-C₄), más preferentemente un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino (grupo monoalquylsulfonilamino C₁-C₂), y aún más preferentemente un grupo metilsulfonilamino.

55 El "grupo di-(alquilo C₁-C₆)amino" en la presente invención es un grupo en el que dos iguales o diferentes del anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₆" están unidos a un grupo amino. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, un grupo dibutilamino, un grupo diisobutilamino, un grupo dipentilamino, un grupo diisopentilamino, un grupo dineopentilamino, un grupo dihexilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-butil-N-metilamino, un grupo N-isobutil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-pentilamino, un grupo N-isopentil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino, un grupo N-etil-N-isopropilamino, un grupo N-butil-N-etilamino y un grupo N-etil- N-isopentilamino. El grupo es preferentemente un grupo en el que dos iguales o diferentes del anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₄" están unidos a un grupo amino (grupo di-

(alquilo C₁-C₄)amino), más preferentemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino o un grupo N-etil-N-metilamino (grupo di-(alquilo C₁-C₂)amino), y aún más preferentemente un grupo dimetilamino.

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

5 El "grupo heterocíclico" en la presente invención es un grupo heterocíclico de entre cuatro y siete miembros que contiene entre 1 y 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno o/y átomos de nitrógeno y puede contener adicionalmente 1 o 2 átomos de nitrógeno y en el que dos átomos de oxígeno pueden estar unidos al átomo de azufre. Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un "grupo heterocíclico aromático" tal como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo y un grupo pirazinilo; y un "grupo heterocíclico saturado parcialmente o completamente reducido" tal como un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo dioxolanilo y un grupo dioxanilo. El anterior grupo heterocíclico puede estar condensado con otro grupo cíclico tal como un grupo anular de benceno ("heteroarilo bicíclico condensado"). Algunos ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo benzotienilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo 1,3-dihidroisobenzofuranilo, un grupo quinolilo, un grupo 1,3-benzodioxolanilo, un grupo 1,4-benzodioxanilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo y un grupo indolinilo. El grupo es preferentemente un grupo heterocíclico de seis miembros o un grupo heteroarilo bicíclico condensado que contiene entre 1 y 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno o/y átomos de nitrógeno, más preferentemente un grupo piridilo, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahidro-2H-pirano, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofurano o un grupo 1,3-benzodioxol, aún más preferentemente un grupo 3-piridilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo o un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo, y particularmente preferentemente un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

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

15 El "grupo heterocíclico que puede estar sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a" en la presente invención es el anteriormente mencionado "grupo heterocíclico" que puede estar sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a. Dicho grupo es preferentemente un grupo piridilo sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo piridilo, un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilo, un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo o un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo, y más preferentemente un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

20 En la presente invención, R¹ es preferentemente un grupo 1-etilpropilo, un grupo fenilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ halogenado y un grupo amino, o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo. R¹ es más preferentemente un grupo 1-etilpropilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo. R¹ es aún más preferentemente un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

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

En la presente invención, R³ es preferentemente un grupo fenilo sustituido con entre 1 y 3 átomos de flúor y/o grupos carboxilo. R³ es más preferentemente un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo.

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

5 El derivado de heteroarilo bicíclico condensado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención incluye todos los isómeros (tal como un isómero cetoenólico, un diastereómero, un isómero óptico, un rotámero, etc.). El derivado de heteroarilo bicíclico condensado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) 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 representados todos por una única fórmula, específicamente, la fórmula general (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos estos isómeros y las mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

10 Los anteriormente mencionados estereoisómeros pueden obtenerse mediante la síntesis del compuesto de la presente invención mediante el uso de un compuesto ópticamente activo como material de partida o mediante el uso de una síntesis asimétrica o de una técnica de inducción asimétrica o mediante el aislamiento del compuesto sintetizado de la presente invención mediante un procedimiento de resolución óptica o de separación habitual, si se desea.

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

20 Algunos ejemplos preferibles 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 metansulfonatos y etansulfonatos; sulfonatos de haloalquilo tales como trifluorometansulfonatos; sulfonatos de arilo tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbato, tartratos, oxalatos y maleatos.

25 Por otro lado, algunos ejemplos preferibles de la sal basada en un grupo ácido incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; y sales de metales tales como sales de aluminio y sales de hierro.

El derivado de heteroarilo bicíclico condensado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede absorber humedad o adsorber agua para formar un hidrato cuando se deja reposar al aire o en una etapa de purificación o de preparación, y dicho hidrato también está incluido en la sal de la presente invención.

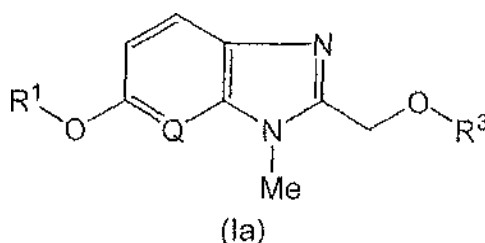
30 El derivado de heteroarilo bicíclico condensado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede absorber alguno de los otros disolventes específicos para formar un solvato, y dicho solvato también está incluido en la sal de la presente invención.

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

Las abreviaturas de la siguiente Tabla 1 son como sigue. Específicamente,

- Me representa un grupo metilo,
 Et representa un grupo etilo,
 Ph representa un grupo fenilo,
 40 3-CO₂H-Ph representa un grupo 3-carboxifenilo,
 4-Mor representa un grupo 4-morfolinilo,
 5-CO₂H-3-Py representa un grupo 5-carboxi-3-piridilo,
 Het (A) representa un grupo tetrahidro-2H-piran-4-ilo,
 Het (B) representa un grupo tetrahydrofuran-3-ilo,
 45 Het (C) representa un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo, y
 Het (D) representa un grupo 1,3-benzodioxol-5-ilo.

[Fórmula 2]



(Tabla 1)

Compuesto N°	R ¹	Q	R ³
1 - 17	Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 18	Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 19	Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 20	Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 21	Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 22	Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 25	Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 26	Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 27	Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 28	Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 29	Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 30	Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 33	3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 34	3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 35	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 36	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 37	3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 38	3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 41	3-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 42	3-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 43	3-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 44	3-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 45	3-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 46	3-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 49	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 50	3-Cl-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 51	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 52	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 53	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 54	3-Cl-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 57	3-Cl-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 58	3-Cl-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 59	3-Cl-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 60	3-Cl-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 61	3-Cl-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 62	3-Cl-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 65	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 66	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 67	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 68	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 69	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 70	3-(4-Mor)-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 73	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 74	3-(4-Mor)-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 75	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 76	3-(4-Mor)-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 77	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 78	3-(4-Mor)-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 81	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 82	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 83	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 84	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 85	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 86	2,4-Cl ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph

ES 2 550 479 T3

Compuesto N°	(continuación)		
	R ¹	Q	R ³
1 - 89	2,4-Cl ₂ -Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 90	2,4-Cl ₂ -Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 91	2,4-Cl ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 92	2,4-Cl ₂ -Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 93	2,4-Cl ₂ -Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 94	2,4-Cl ₂ -Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 97	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 98	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 99	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 100	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 101	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 102	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 105	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 106	4-Cl-3-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 107	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 108	4-Cl-3-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 109	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 110	4-Cl-3-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 113	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 114	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 115	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 116	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 117	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 118	3-Cl-4-F-Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 121	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 122	3-Cl-4-F-Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 123	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 124	3-Cl-4-F-Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 125	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 126	3-Cl-4-F-Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 129	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 130	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 131	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 132	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 133	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 134	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 137	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 138	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 139	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 140	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 141	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 142	4-NH ₂ -3,5-Me ₂ -Ph	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 145	3-Py	=CH-	2-CO ₂ H-Ph
1 - 146	3-Py	=CH-	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 147	3-Py	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 148	3-Py	=CH-	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 149	3-Py	=CH-	4-CO ₂ H-Ph
1 - 150	3-Py	=CH-	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 153	3-Py	N	2-CO ₂ H-Ph
1 - 154	3-Py	N	2-CO ₂ Et-Ph
1 - 155	3-Py	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 156	3-Py	N	3-CO ₂ Me-Ph
1 - 157	3-Py	N	4-CO ₂ H-Ph
1 - 158	3-Py	N	4-CO ₂ Et-Ph
1 - 164	2-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 165	4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph

ES 2 550 479 T3

Compuesto N°	(continuación)		
	R ¹	Q	R ³
1 - 166	2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 167	3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 168	4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 169	2-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 170	3-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 171	4-Et-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 172	2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 173	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 174	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 175	3-CF ₃ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 176	3-OCF ₃ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 177	3-NMe ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 178	2,4-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 179	2,5-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 180	3,4-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 181	3,5-F ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 182	2-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 183	4-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 184	2-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 185	5-F-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 186	3-F-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 187	4-F-3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 188	3-F-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 189	2-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 190	4-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 191	2-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 192	5-F-2-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 193	3-F-4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 194	4-F-3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 195	3-F-5-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 196	2,4-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 197	2,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 198	3,4-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 199	3,5-Me ₂ -Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 200	2-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 201	4-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 202	2-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 203	5-OMe-2-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 204	3-OMe-4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 205	4-OMe-3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 206	3-OMe-5-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 207	3-Cl-5-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 208	Het (A)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 209	Het (B)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 210	Het (C)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 211	Het (D)	=CH-	3-CO ₂ H-Ph
1 - 212	3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 213	4-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 214	3-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 215	4-Cl-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 216	3-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 217	4-Me-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 218	3-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 219	4-OMe-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 220	4-Cl-3-F-Ph	=CH-	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 221	4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 222	4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 223	3,4-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 224	3,4-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 225	3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 226	3,5-Me ₂ -Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph
1 - 227	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-Ph
1 - 228	3-F-4-Me-Ph	N	3-CO ₂ H-5-F-Ph

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

Los compuestos más preferidos son

- 5 ácido 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 35),
 ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 51),
 ácido 3-[[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 99),
 ácido 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 115),
 ácido 3-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 131),
 10 ácido 3-[[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 164),
 ácido 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 168),
 ácido 3-[[6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 170),
 ácido 3-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 173),
 ácido 3-[[1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 176),
 15 ácido 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 179),
 ácido 3-[[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxilbenzoico (Compuesto N° 1 - 198),
 ácido 3-[[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 204),
 ácido 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxilbenzoico (Compuesto N° 1 - 210),
 20 ácido 3-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 221),
 ácido 3-fluoro-5-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 222)
 y
 ácido 3-[[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 223).

Los compuestos aún más preferidos son

- 25 ácido 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 35),
 ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 51),
 ácido 3-[[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 99),
 ácido 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 115),
 ácido 3-[[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 164),
 30 ácido 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 168),
 ácido 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 179) y
 ácido 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 210).

Ventajas de la invención

- 35 Se ha averiguado que los derivados de heteroarilo bicíclico condensado o las sales farmacológicamente aceptables del mismo que tienen la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención tienen un excelente efecto hipoglucémico, un efecto de mejora en el metabolismo de los carbohidratos o de los lípidos, un efecto de mejora en la resistencia a la insulina o un efecto de mejora en el denominado síndrome metabólico tal como la arteriosclerosis, la hipertensión, el trastorno cardiovascular o las complicaciones derivadas de los mismos, o una patología causada
 40 por diversas inflamaciones. También se ha averiguado que los compuestos son ligandos que actúan sobre el PPAR γ y por lo tanto tienen un efecto de inhibición del crecimiento de las células cancerosas. Los compuestos son útiles en un agente terapéutico o en un agente profiláctico para un síndrome metabólico, específicamente, una enfermedad tal como la diabetes, la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas (IFG), la hipertensión, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), las complicaciones diabéticas (tales como la retinopatía, la nefropatía o la neuropatía), la arteriosclerosis, la diabetes sacarina gestacional (GDM) o el síndrome del ovario poliquístico (PCOS), la enfermedad inflamatoria (tales como la artrosis, el dolor o la enteritis inflamatoria), el acné, la quemadura solar, la psoriasis, el eccema, la enfermedad alérgica, el asma, la úlcera péptica, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn,
 45 la enfermedad arterial coronaria, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el edema macular, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca isquémica, el trastorno cerebrovascular, las alteraciones en la circulación periférica, la enfermedad autoinmune (tal como el lupus eritematoso sistémico, el reuma crónico, el síndrome de Sjogren, la esclerosis sistémica, la enfermedad del tejido conectivo mixto, la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Addison idiopática, la esterilidad masculina, el síndrome de Goodpasture, la glomerulonefritis de progresión rápida,
 50 la miastenia gravis, la polimiositis, la esclerosis múltiple, la anemia hemolítica autoinmune, el púrpura trombocitopénico idiopático, la enfermedad de Behcet o el síndrome CREST), la pancreatitis, la caquexia, el cáncer (tal como el cáncer gástrico, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas o el cáncer de hígado), la leucemia, el sarcoma (tal como el liposarcoma), la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer, la hiperuricemia o la xerofthalmía. Los compuestos también pueden usarse como un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.
 55
 60

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama esquemático de un plásmido de expresión del PPAR γ que se menciona en el Ejemplo de ensayo 1;

La Figura 2 es un diagrama esquemático de un plásmido indicador del PPRE que se menciona en el Ejemplo de ensayo 1; y

La Figura 3 es un diagrama conceptual de una curva dependiente de la dosis que se menciona en el Ejemplo de ensayo 1.

En la Figura 3, la actividad de la luciferasa del grupo de control positivo se define como el 100% y la actividad de la luciferasa del grupo de control se define como el 0%. El máximo en la actividad de la luciferasa mostrado por el compuesto de ensayo solo se define como la Emáx (%) y la inhibición máxima de la actividad de la luciferasa mostrada por el compuesto de ensayo en presencia del Compuesto A se define como la Imáx (%). La concentración farmacológica de un agonista parcial representada por la Emáx / 2 se define como la CE₅₀ y la concentración farmacológica de un antagonista parcial representada por (100 - Imáx) / 2 se define como la CI₅₀. ----- indica una concentración en presencia del Compuesto A y indica una concentración en ausencia del Compuesto A.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El compuesto que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede ser producido de acuerdo con los Procedimientos A hasta C descritos a continuación.

El disolvente usado en la reacción de cada etapa de los siguientes Procedimientos A hasta C no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva en cierto grado el material de partida. El disolvente se selecciona entre el siguiente grupo de disolventes, por ejemplo. El grupo de disolventes consiste en hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroína y ciclohexano; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilsulfónica; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetil éter; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerol, octanol, ciclohexanol y metil glicol; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfonas tales como sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato 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 nitro tales como nitroetano y nitrobeneno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico y ácido trifluoroacético; agua; y disolventes mixtos de los mismos.

Algunos ejemplos de la base usada en la reacción de cada etapa de los siguientes Procedimientos A hasta C incluyen 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, hidróxido de bario 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, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; trialquilsilanolatos de metales alcalinos tales como de trimetilsilanolato de sodio, trimetilsilanolato de potasio y trimetilsilanolato de litio; mercaptanos de metales alcalinos tales como de metil mercaptano de sodio y de etil mercaptano de sodio; bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitlohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino) piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y bases organometálicas tales como butil-litio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil) amida de litio.

En la reacción de cada etapa de los siguientes Procedimientos A hasta C, la reacción temperatura varía de acuerdo con el disolvente, el material de partida, el reactivo y similares, y el tiempo de reacción varía de acuerdo con el disolvente, el material de partida, el reactivo, la reacción temperatura y similares.

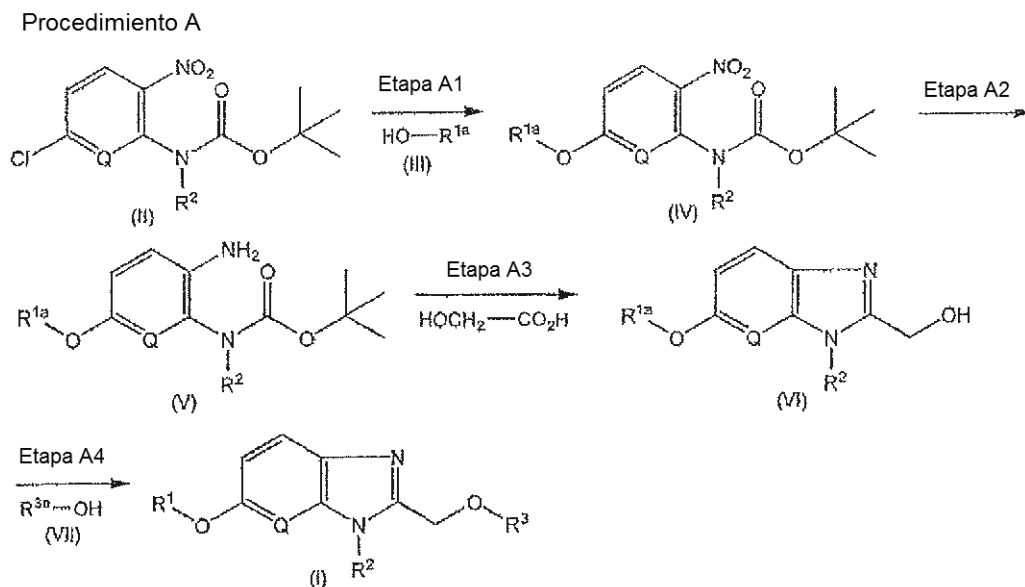
En la reacción de cada etapa de los siguientes Procedimientos A hasta C, cada compuesto deseado se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con los procedimientos convencionales una vez finalizada la reacción. El compuesto deseado se obtiene como sigue, por ejemplo. La mezcla de reacción se neutraliza apropiadamente y las sustancias insolubles, si estuvieran presentes, se eliminan mediante una filtración. Después se añade agua y un disolvente 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 similares y después se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, bicarbonato de sodio anhidro o similares, y se filtra. Después se evapora el disolvente. El compuesto deseado resultante puede ser aislado y purificado si fuera necesario mediante la combinación apropiada de los procedimientos habituales, por ejemplo, los procedimientos usados adecuadamente para el aislamiento y la

purificación de compuestos orgánicos tales como recristalización y reprecipitación, y eluyendo con un eluyente apropiado mediante la aplicación de una cromatografía. El compuesto deseado insoluble en un disolvente puede ser purificado mediante el lavado del producto en bruto sólido resultante con un disolvente. El compuesto deseado de cada etapa también puede usarse como tal, sin purificación, para la siguiente reacción.

5 La reacción de cada etapa de los Procedimientos A hasta C se describirá a continuación.

El Procedimiento A es un procedimiento para la producción de un compuesto que tiene la fórmula general (I).

[Fórmula 3]



10 En la presente invención, R¹, R², R³ y Q son como se ha definido anteriormente, y R^{1a} y R^{3a} son los mismos grupos según se define para R¹ y R³, excepto porque el grupo amino, el grupo hidroxilo y/o el (los) grupo(s) carboxilo contenido(s) como sustituyente(s) en los grupos R¹ y R³ son un grupo amino, un grupo hidroxilo y/o un grupo carboxilo que puede(n) estar protegido(s).

Etapa A1

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (IV).

15 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (II), que es un compuesto conocido o que se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida mediante un procedimiento similar a un procedimiento conocido, con un compuesto que tiene la fórmula general (III), que es un compuesto conocido o que se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida mediante un procedimiento similar a un procedimiento conocido, en un disolvente en presencia de una base.

20 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente una amida, y más preferentemente N,N-dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona.

La base usada en esta etapa es preferentemente un carbonato de un metal alcalino o un hidruro de un metal alcalino, y más preferentemente carbonato de cesio o hidruro de sodio.

25 La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 50 °C y 150 °C, y preferentemente de entre 80 °C y 120 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 0,5 y 48 horas, y preferentemente de entre 1 y 30 horas.

Etapa A2

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (V).

30 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (IV) con hierro en un disolvente en presencia de cloruro de amonio o mediante la reducción del compuesto que tiene la fórmula general (IV) en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un éter, un alcohol o agua, más preferentemente tetrahidrofurano, metanol, etanol o agua, y aún más preferentemente etanol o un disolvente mixto de etanol y agua.

5 El catalizador de paladio usado en esta etapa es, por ejemplo, un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio cerovalente, preferentemente paladio - carbono activo, acetato de paladio (II), trifluoroacetato 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 paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo) paladio (II), diclorobis(benzonitrilo) paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno) paladio (II), acetilacetona paladio (II), sulfuro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0), tetrafluoroborato de tetraquis(acetonitrilo) paladio (II) o un dímero de un cloruro de arilo - paladio, y más preferentemente paladio - carbono activo.

10 La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de entre - 20 °C y 120 °C, y preferentemente de entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 1 y 48 horas, y preferentemente de entre 2 y 24 horas.

Etapa A3

15 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (VI).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (V) con ácido glicólico en un disolvente en presencia de ácido clorhídrico (preferentemente ácido clorhídrico 4 N).

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un éter o agua, más preferentemente dioxano o agua, y aún más preferentemente un disolvente mixto de dioxano y agua.

20 La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 50 °C y 150 °C, y preferentemente de entre 80 °C y 120 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 0,5 y 48 horas, y preferentemente de entre 1 y 24 horas.

Etapa A4

25 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (I).

30 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (VI) con un compuesto que tiene la fórmula general (VII), que es un compuesto conocido o que se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida mediante un procedimiento similar a un procedimiento conocido, en un disolvente en presencia de un agente de condensación, y después eliminando el (los) grupo(s) protector(es) del grupo amino, del grupo hidroxilo y/o del grupo carboxilo en R^{1a} y/o R^{3a} según se desee.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un hidrocarburo aromático, y más preferentemente tolueno.

35 Algunos ejemplos del agente de condensación usado en esta etapa incluyen una combinación de un azodicarboxilato y una fosfina terciaria, una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y (trialquilfosforanilideno) acetonitrilo. El agente de condensación es preferentemente una combinación de una amida azodicarboxílica y una fosfina terciaria, y más preferentemente una combinación de tributilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina.

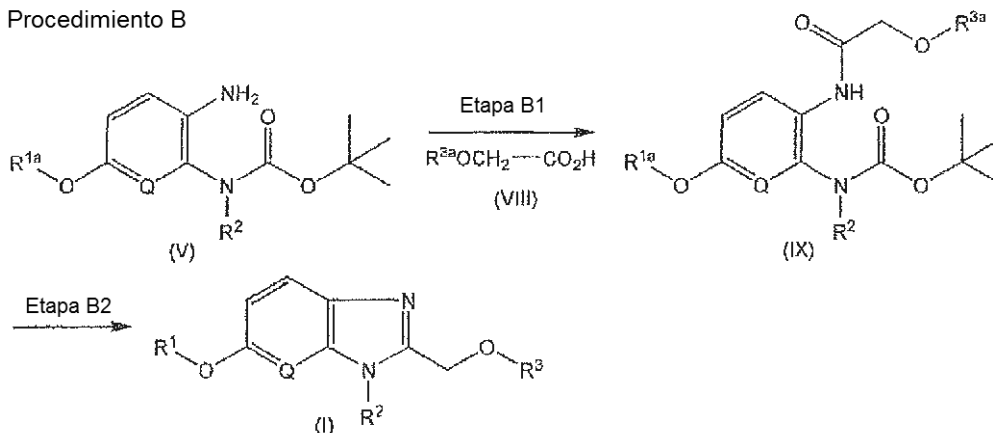
La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de entre - 78 °C y 120 °C, y preferentemente de entre 0 °C y 50 °C.

40 El tiempo de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 0,5 y 24 horas, y preferentemente de entre 1 y 12 horas.

El Procedimiento B es otro procedimiento para la producción de un compuesto que tiene la fórmula general (I).

[Fórmula 4]

Procedimiento B



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

Etapa B1

5 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (IX).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (V) con un compuesto que tiene la fórmula general (VIII), que es un compuesto conocido o que se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida mediante un procedimiento similar a un procedimiento conocido, en un disolvente en presencia de un agente de condensación y a base. El disolvente usado en esta etapa es preferentemente una amida o un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente N,N-dimetilformamida o diclorometano.

Algunos ejemplos del agente de condensación usado en esta etapa incluyen hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), un anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (T3P), dicitclohexilcarbodiimida (DCCD), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDAC), clorformiato de isobutilo (IBCF), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), cianofosfonato de dietilo (DEPC), difenilfosforil azida (DPPA), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida y disulfuro de dipiridilo. El agente de condensación puede usarse en presencia de 1-hidroxibenzotriazol o de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) según sea necesario. El agente de condensación es preferentemente EDCI.

20 La base usada en esta etapa es preferentemente trietilamina, N-metilmorfolina o 4-(N,N-dimetilamino) piridina.

La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de entre - 50 °C y 100 °C, y preferentemente de entre - 20 °C y 60 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 0,1 y 24 horas, y preferentemente de entre 0,5 y 10 horas.

25 Etapa B2

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (I).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (IX) con ácido clorhídrico y después eliminando el (los) grupo(s) protector(es) del grupo amino, del grupo hidroxilo y/o del grupo carboxilo en R^{1a} y/o R^{3a} según se desee.

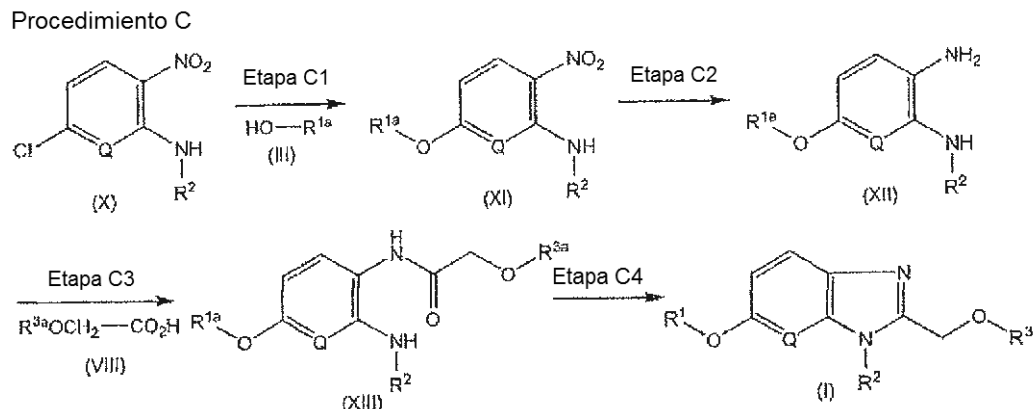
30 La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de entre - 20 °C y 150 °C, y preferentemente de entre 0 °C y 100 °C.

El tiempo de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 0,5 y 150 horas, y preferentemente de entre 1 y 72 horas.

El Procedimiento C es otro procedimiento para la producción de un compuesto que tiene la fórmula general (I).

35

[Fórmula 5]



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

Etapa C1

- 5 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (XI).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (X), que es un compuesto conocido o que se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido como un material de partida mediante un procedimiento similar a un procedimiento conocido, con un compuesto que tiene la fórmula general (III) en un disolvente en presencia de una base.

- 10 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente una amida, y más preferentemente N,N-dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona.

La base usada en esta etapa es preferentemente un hidruro de un metal alcalino, y más preferentemente hidruro de sodio.

- 15 La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, y preferentemente de entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción en esta etapa es habitualmente de entre 0,5 y 48 horas, y preferentemente de entre 1 y 24 horas.

Etapa C2

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (XII).

- 20 Esta etapa se lleva a cabo de la misma forma que en la Etapa A2 del anterior Procedimiento A haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XI) con hierro en un disolvente en presencia de cloruro de amonio o mediante la reducción del compuesto que tiene la fórmula general (XI) en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

Etapa C3

- 25 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (XIII).

Esta etapa se lleva a cabo de la misma forma que en la Etapa B1 del anterior Procedimiento B haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XII) con un compuesto que tiene la fórmula general (VIII) en un disolvente en presencia de un agente de condensación y a base.

Etapa C4

- 30 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto que tiene la fórmula general (I).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XIII) con ácido acético de la misma forma que en la Etapa B2 del anterior Procedimiento B y después eliminando el (los) grupo(s) protector(es) del grupo amino, del grupo hidroxilo y/o del grupo carboxilo en R^{1a} y/o R^{3a} según se desee.

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

El grupo protector del "grupo amino que puede estar protegido", del "grupo hidroxilo que puede estar protegido" y del "grupo carboxilo que puede estar protegido" como se ha definido anteriormente para R^{1a} y R^{3a} se refiere a un grupo protector que puede ser escindido mediante un procedimiento químico tal como una hidrogenólisis, una hidrólisis, una electrólisis o una fotólisis, y representa un grupo protector usado generalmente en la química sintética orgánica (véase T. W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999), por ejemplo).

El "grupo protector" del "grupo hidroxilo que puede estar protegido" como se ha definido anteriormente para R^{1a} y R^{3a} no está particularmente limitado siempre que sea un grupo protector de un grupo hidroxilo usado en el campo de la química sintética orgánica; el grupo protector es un "grupo protector general para un grupo hidroxilo que es un éster", por ejemplo. Algunos ejemplos preferibles del grupo protector incluyen un grupo formilo; "grupos alquilcarbonilo" tales como los anteriores "grupos alquilcarbonilo C₂-C₇", grupos alquilcarbonilo halogenados tales como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo, grupos alcoxialquilcarbonilo tales como metoxiacetilo, y grupos alquilcarbonilo insaturados tales como acrililo, propiloilo, metacrililo, crotonoilo, isocrotonoilo y (E)-2-metil-2-butenoilo; "grupos arilcarbonilo" tales como grupos arilcarbonilo tales como benzoilo, α -naftoilo y β -naftoilo, grupos arilcarbonilo halogenados tales como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo, grupos arilcarbonilo alquilados C₁-C₆ tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluilo, grupos arilcarbonilo alcoxilados C₁-C₆ tales como 4-anisoilo, grupos arilcarbonilo nitrados tales como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo, grupos arilcarbonilo alcoxycarbonilados C₂-C₇ tales como 2-(metoxycarbonil) benzoilo, y grupos arilcarbonilo arilados tales como 4-fenilbenzoilo; "grupos alcoxycarbonilo" tales como los anteriores "grupos alcoxycarbonilo C₂-C₇", y grupos alcoxycarbonilo C₂-C₇ sustituidos con halógeno o un grupo tri-(alquilo C₁-C₆) sililo tales como 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y 2-trimetilsililetoxycarbonilo; "grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano" tales como tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" tales como tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo" tales como grupos tri-(alquilo C₁-C₆) sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo y triisopropilsililo, y grupos (alquilo C₁-C₆) diarilsililo o di-(alquilo C₁-C₆) arilsililo tales como difenilmetsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; "grupos alcoximetilo" tales como grupos (alcoxi C₁-C₆) metilo tales como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y t-butoximetilo, grupos (alcoxi C₁-C₆)-(alcoxi C₁-C₆) metilo tales como 2-metoxietoximetilo, y grupos (alcoxi C₁-C₆ halogenado) metilo tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi) metilo; "grupos etilo sustituidos" tales como grupos (alcoxi C₁-C₆) etilo tales como 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi) etilo, y grupos etilo halogenados tales como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo" tales como grupos alquilo C₁-C₆ sustituidos con entre 1 y 3 grupos arilo tales como bencilo, α -naftilmetilo, β -naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo y 9-antrilmetilo, y grupos alquilo C₁-C₆ sustituidos con entre 1 y 3 grupos arilo que tienen un anillo de arilo sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, nitro, halógeno o ciano tales como 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; "grupos alqueniloxycarbonilo" tales como viniloxycarbonilo y aliloxycarbonilo; y "grupos aralquilo" que tienen un anillo de arilo que puede estar sustituido con 1 o 2 grupos alcoxi C₁-C₆ o nitro tales como benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo. Son más preferibles los grupos alquilcarbonilo, los grupos sililo o los grupos aralquilo.

El "grupo protector" del "grupo carboxilo que puede estar protegido" como se ha definido anteriormente para R^{1a} y R^{3a} no está particularmente limitado siempre que sea un grupo protector para un grupo carboxilo usado en el campo de la química sintética orgánica; el grupo protector es un "grupo protector general para un grupo carboxilo que es un éster", por ejemplo. Algunos ejemplos preferibles del grupo protector incluyen los anteriores "grupos alquilo C₁-C₆"; "grupos alquenilo C₂-C₆" tales como etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo; "grupos alquino C₂-C₆" tales como etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo; los anteriores "grupos alquilo C₁-C₆ halogenado"; los anteriores "grupos hidroxialquilo C₁-C₆"; grupos (alquilcarbonilo C₂-C₇)-(alquilo C₁-C₆) tales como acetilmetilo; los anteriores "grupos aralquilo"; y los anteriores "grupos sililo". Son más preferibles los grupos alquilo C₁-C₆ o los grupos aralquilo.

El "grupo protector" del "grupo amino que puede estar protegido" como se ha definido anteriormente para R^{1a} y R^{3a} no está particularmente limitado siempre que sea un grupo protector para un grupo amino usado en el campo de la química sintética orgánica; el grupo protector es el mismo "grupo alquilcarbonilo"; "grupo arilcarbonilo"; "grupo alcoxycarbonilo"; "grupo sililo"; "grupo aralquilo"; "grupo alqueniloxycarbonilo"; o "grupo aralquilo" que en el "grupo protector general para un grupo hidroxilo que es un éster" o un "grupo metileno sustituido que forma una base de Schiff" tal como N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 4-metoxibencilideno, 4-nitrobencilideno, salicilideno, 5-clorosalicilideno, difenilmetileno o (5-cloro-2-hidroxifenil) fenilmetileno, por ejemplo, y es preferentemente un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo o un grupo alcoxycarbonilo, y más preferentemente un grupo alcoxycarbonilo.

Las etapas implicadas en la protección y la desprotección se llevan a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos (tales como un procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 1999, publicado por A Wiley-Interscience Publication)).

El derivado de heteroarilo bicíclico condensado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención usado como una medicina puede ser administrado por vía oral en forma de comprimidos, de cápsulas, de gránulos, de polvo o de jarabe, o administrado por vía parenteral en forma de una inyección o de un supositorio, por ejemplo, solo o en una mezcla con un excipiente, un diluyente

apropiado farmacológicamente aceptable, o similares.

Estas preparaciones son producidas mediante los procedimientos conocidos mediante el uso de aditivos tales como excipientes (cuyos ejemplos incluyen excipientes orgánicos tales como derivados de azúcares tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; y pululano; y excipientes inorgánicos tales como derivados de silicatos tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminometasilicato de magnesio; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; y sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (cuyos ejemplos incluyen ácido esteárico y sales metálicas del 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 ácidos grasos; sulfatos de laurilo tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico y ácido silícico hidratado; y los anteriormente mencionados derivados de almidón), aglutinantes (cuyos ejemplos incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que los excipientes mencionados anteriormente), disgregantes (cuyos ejemplos incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio y carboximetil celulosa de sodio reticulada internamente; y almidones modificados químicamente tales como carboximetil almidón y carboximetil almidón sódico), estabilizantes (cuyos ejemplos incluyen ésteres del ácido parahidroxibenzoico tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), correctores (cuyos ejemplos incluyen los edulcorantes, acidulantes y saborizantes usados habitualmente) 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 administra preferentemente por vía oral a 0,0015 mg/kg de peso corporal (preferentemente a 0,008 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior para 70 mg/kg de peso corporal (preferentemente a 7 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior, o se administra por vía intravenosa a 0,00015 mg/kg de peso corporal (preferentemente a 0,0008 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior para 8,5 mg/kg de peso corporal (preferentemente a 5 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior para un adulto entre una y seis veces al día de acuerdo con los síntomas.

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle a continuación con referencia a los Ejemplos, a los Ejemplos de ensayo y a los Ejemplos de preparación; sin embargo, el ámbito de la presente invención no está limitado a los mismos.

La elución cromatográfica en los Ejemplos se lleva a cabo bajo una observación mediante TLC (cromatografía en capa fina). En la observación mediante TLC, se usó gel de sílice 60F₂₅₄ elaborado por Merck & Co., Inc. como la placa de la TLC, el disolvente usado como disolvente de elución en la cromatografía en columna se usó como el disolvente de desarrollo, y se usó un detector de UV como procedimiento de detección. Se usó gel de Sílice SK-85 (desde 230 hasta 400 de malla) o gel de sílice SK-34 (desde 70 hasta 230 de malla), elaborado también por Merck & Co., Inc., o se usó Chromatorex NH (desde 200 hasta 350 de malla) elaborado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como la columna de gel de sílice. Se usa apropiadamente un sistema automático de cromatografía fabricado por Biotage AB (SP-1), además de un sistema de cromatografía en columna habitual. Las abreviaturas usadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

mg: miligramo, g: gramo, ml: mililitro, MHz: megahercio.

En los siguientes Ejemplos, en los espectros de resonancia magnética nuclear (en lo sucesivo, RMN ¹H), los desplazamientos químicos se describen en valores de δ (ppm) mediante el uso de tetrametilsilano como sustancia de referencia. Para los patrones de división, s representa singlete, d representa doblete, t representa triplete, q representa cuartete, quint representa quintuplete, y sep representa septete.

La espectrometría de masas (en lo sucesivo, MS) se realizó mediante un FAB (bombardeo con átomos rápidos), una EI (electroionización) o una IEN (ionización por electronebulización).

(Ejemplo 1) diclorhidrato 3-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 132)

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

Se disolvió [6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol ((13 g, 43,7 mmol), Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público N° 2004-123711) y (Bo c)₂O (19 g, 87 mmol) en 150 ml de isopropanol, seguido de una agitación durante una noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a una

cromatografía en columna sobre gel de sílice (10% de metanol - acetato de etilo). La espuma resultante se cristalizó en acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto deseado (4,5 g, rendimiento: 26%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,26 (9H, s), 2,21 (6H, s), 3,75 (3H, s), 4,89 (2H, s), 6,67 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 2 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9 Hz).

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

Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,41 g, 2,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,50 g, 2,0 mmol) a una solución de {6-[4-(terc-butiloxycarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxil-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,40 g, 1,0 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,23 g, 1,5 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,32 g, rendimiento: 63%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,25 (6H, s), 3,87 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,60 (2H, s), 6,74 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,8, 8,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz).

MS (IEN+) m/z: 432 (M + H)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 432,19037 (M + H)⁺, calculado, 432,19233 (-1,96 mmu).

20 **(Ejemplo 2) diclorhidrato del ácido 3-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 131)**

Se añadió una solución acuosa de sodio hidróxido 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución del diclorhidrato de 3-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 1 (0,22 g, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,12 g, rendimiento: 61%).

P. f. de 235 - 239 °C,

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,30 (6H, s), 3,91 (3H, s), 5,65 (2H, s), 6,78 (2H, s), 7,11 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz).

30 MS (IEN+) m/z: 418 (M + H)⁺, 440 (M + Na)⁺, 462 (M + 2 Na-H)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 418, 18023 (M + H)⁺, calculado, 418,17668 (3,55 mmu).

(Ejemplo 3) diclorhidrato de 4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de etilo (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 134)

35 Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,41 g, 2,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,50 g, 2,0 mmol) a una solución de {6-[4-(terc-butiloxycarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxil-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,40 g, 1,0 mmol) y 4-hidroxibenzoato de etilo (0,25 g, 1,5 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,35 g, rendimiento: 67%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,12 (6H, s), 3,90 (3H, s), 4,29 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,66 (2H, s), 6,71 (2H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,8 Hz).

45 MS (IEN+) m/z: 446 (M + H)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 446,20801 (M + H)⁺, calculado, 446,20798 (0,03 mmu).

(Ejemplo 4) diclorhidrato del ácido 4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 133)

50 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de etilo (0,26 g, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano,

y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,15 g, rendimiento: 77%).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,30 (6H, s), 3,89 (3H, s), 5,64 (2H, s), 6,77 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz).

MS (IEN+) m/z: 418 (M + H)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 418,17523 (M + H)⁺, calculado, 418,17668 (-1,45 mmu).

(Ejemplo 5) diclorhidrato de 2-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de etilo (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 130)

10 Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,41 g, 2,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,50 g, 2,0 mmol) a una solución de {6-[4-(terc-butiloxicarbonilamino)-3,5-dimetilfenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il} metanol (0,40 g, 1,0 mmol) y 2-hidroxibenzoato de etilo (0,23 g, 1,5 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,34 g, rendimiento: 65%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,20 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,33 (6H, s), 3,94 (3H, s), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,64 (2H, s), 6,79 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,3, 7,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, s), 7,60 (1H, ddd, J = 1,4, 7,3, 8,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,8 Hz).

MS (IEN+) m/z: 446 (M + H)⁺, 468 (M + Na)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 446,21002 (M + H)⁺, calculado, 446,20798 (2,04 mmu).

(Ejemplo 6) diclorhidrato del ácido 2-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 129)

25 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 3-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de etilo (0,26 g, 0,4 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,13 g, rendimiento: 66%).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,30 (6H, s), 3,92 (3H, s), 5,62 (2H, s), 6,87 (2H, s), 7,10 (1H, m), 7,11 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 1,4, 7,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz).

MS (IEN+) m/z: 418 (M + H)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 418,17421 (M + H)⁺, calculado, 418,17668 (-2,47 mmu).

35 **(Ejemplo 7) clorhidrato de 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 36)**

(7 a) [5-(3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

40 Se añadió terc-butóxido de potasio (3,93 g, 35,0 mmol) a una solución de 3-fluorofenol (3,53 g, 31,5 mmol) y (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (8,60 g, 30,0 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) y tetrahidrofurano (60 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 horas. La solución de reacción se concentró, y a la misma se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml), seguido de una extracción. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el compuesto del título deseado (9,21 g, rendimiento: 81%).

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

45 Se añadió polvo de hierro (7,53 g, 135,0 mmol) a una solución de [5-(3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo (9,21 g, 25,4 mmol) y cloruro de amonio (0,80 g, 15,0 mmol) en agua (30 ml) y etanol (120 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante nueve horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió ácido clorhídrico 4 N (90 ml) al sólido de color marrón resultante. La mezcla se agitó a 120 °C durante 30 minutos para obtener una solución homogénea. Se añadió ácido glicólico (6,84 g, 90,0 mmol) a la solución, y la mezcla se agitó a 120 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró, y después se basificó mediante la adición gradual de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N para precipitar un sólido. El sólido resultante se recristalizó en etanol para obtener el compuesto del título deseado (4,90 g, rendimiento: 71%).

50

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,80 (3H, s), 4,71 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,59 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,75 - 6,82 (2H, m), 6,87 - 6,97 (2H, m), 7,33 - 7,42 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

5 Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,61 g, 3,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,76 g, 3,0 mmol) a una solución de [6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,41 g, 1,5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,34 g, 2,3 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,43 g, rendimiento: 64%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

10 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,87 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,62 (2H, s), 6,82 (1H, ddd, J = 0,8, 2,4, 8,2 Hz), 6,86 (1H, ddd, J = 2,4, 2,4, 8,2 Hz), 6,96 (1H, dddd, J = 0,8, 2,4, 8,4, 8,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 6,9, 8,2, 8,4 Hz), 7,46 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,2 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 7,5, 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, ddd, J = 1,1, 1,5, 7,5 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 1,5, 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz).

15 MS (IEN+) m/z: 407 (M + H) $^+$, 429 (M + Na) $^+$.

HRMS (IEN+) m/z: 407,13957 (M + H) $^+$, calculado, 407,14071 (-1,14 mmu).

(Ejemplo 8) clorhidrato del ácido 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 35)

20 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (15 ml, 15 mmol) a una solución del clorhidrato de 3-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 7 (0,33 g, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,22 g, rendimiento: 69%).

25 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3,95 (3H, s), 5,70 (2H, s), 6,85 (1H, ddd, J = 0,8, 2,4, 8,2 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 2,3, 2,4, 8,2 Hz), 6,99 (1H, dddd, J = 0,8, 2,3, 8,2, 8,4 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Hz), 7,42 (1H, ddd, J = 6,9, 8,2, 8,2 Hz), 7,45 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,2 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,5, 8,2 Hz), 7,64 (1H, ddd, J = 1,1, 1,3, 7,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,23 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 1,3, 2,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,9 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/z: 393,12228 (M + H) $^+$, calculado, 393,12506 (-2,78 mmu).

30 **(Ejemplo 9) clorhidrato de 3-[[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 100)**

(9 a) [(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

35 Se añadió hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,31 g, 30,0 mmol) a una solución de 4-cloro-3-fluorofenol (4,94 g, 30,0 mmol) y (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (8,60 g, 30,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C, seguido directamente por una agitación durante ocho horas. La solución de reacción se dejó reposar adicionalmente a la temperatura ambiente durante una noche y después se agitó a 80 °C de nuevo durante una hora. Después de dejar enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron agua y salmuera a la solución de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto deseado (12,63 g, rendimiento: 100%) en forma de unos cristales aciculares de color amarillo pálido.

40 RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1,32 (9H, s), 3,26 (3H, s), 6,85 - 6,92 (4H, m), 7,43 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, t, J = 8,6 Hz).

45 (9 b) [6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

50 Se disolvió [(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo (12,62 g, 30,0 mmol) en etanol (150 ml), agua (75 ml). Después se añadieron polvo de hierro (8,03 g, 150 mmol) y cloruro de amonio (803,2 mg, 15,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, y después se diluyó con agua, salmuera y acetato de etilo y se filtró a través de celita. El filtrado se separó y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el [2-amino-5-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-fenil] metilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco (12,01 g, rendimiento: 100%). Se añadieron ácido glicólico (3,42 g, 45,0 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (150 ml) a la misma, y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La solución de reacción se vertió lentamente

en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo. Adicionalmente se añadió diisopropil éter, seguido de una agitación. Después de varios minutos se generó un polvo de color amarillo pálido. El polvo se recogió por filtración, se lavó secuencialmente con una solución mixta de acetato de etilo y n-hexano, y agua, y se secó para obtener el compuesto deseado (3,85 g, rendimiento: 42%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,78 (3H, s), 4,88 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J = 3,9, 10,1 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 3,2, 10,1 Hz), 6,93-6,95 (2H, m), 7,28 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz).

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

Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,61 g, 3,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,76 g, 3,0 mmol) a una solución de [6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,46 g, 1,5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,34 g, 2,3 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,44 g, rendimiento: 61%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,87 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,66 (2H, s), 6,88 (1H, ddd, J = 1,3, 2,8, 8,9 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,8, 10,8 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,47 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,3 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 7,5, 8,3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 8,9 Hz), 7,64 (1H, ddd, J = 1,1, 1,5, 7,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 1,5, 2,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/z: 441,10171 (M + H)⁺, calculado, 441,10174 (-0,03 mmu).

(Ejemplo 10) clorhidrato del ácido 3-[[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 99)

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución del clorhidrato de 3-[[6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 9 (0,33 g, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,23 g, rendimiento: 72%).

P. f. de 197 - 201 °C.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,94 (3H, s), 5,68 (2H, s), 6,88 (1H, ddd, J = 1,3, 2,8, 8,9 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,8, 10,7 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,44 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,3 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 7,6, 8,3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 8,9 Hz), 7,63 (1H, ddd, J = 1,1, 1,3, 7,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 1,3, 2,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/z: 427,08529 (M + H)⁺, calculado, 427,08609 (-0,80 mmu).

(Ejemplo 11) clorhidrato de 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 116)

(11 a) [(3-cloro-4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto deseado (15,50 g, rendimiento: 100%) se obtuvo en forma de unos cristales aciculares de color amarillo pálido mediante una síntesis a partir de 3-cloro-4-fluorofenol (5,97 g, 36,7 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10,40 g, 36,3 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,58 g, 36,3 mmol) y N,N-dimetilformamida (200 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 7a.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,32 (9H, s), 3,26 (3H, s), 6,19 - 6,85 (2H, m), 6,95 - 6,91 (1H, m), 1,15 - 1,18 (2H, m), 1,91 - 1,93 (1H, m).

(11 b) [2-amino-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-fenil] metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto deseado se obtuvo en forma de unos cristales de color marrón pálido (6,98 g, rendimiento: 93%) mediante una síntesis a partir de [(3-cloro-4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo (1,51 g, 18,1 mmol), polvo de hierro (4,84 g, 90,5 mmol), cloruro de amonio (0,48 g, 9,05 mmol), etanol (100 ml) y agua (50 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 1b.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,58 (9H, s), 3,14 (3H, s), 3,12 (1H, ancho), 6,14 - 6,82 (4H, m), 6,90 - 6,99 (1H, m), 1,05 (1H, t, $J = 8,8$ Hz).

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

5 El compuesto deseado se obtuvo en forma de unos cristales de color marrón pálido (2,42 g, rendimiento: 48%) mediante una síntesis a partir de [2-amino-5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-fenil] metilcarbamato de terc-butilo (6,89 g, 16,6 mmol), ácido glicólico (1,89 g, 24,9 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (120 ml) de la misma forma que en el Ejemplo 1b.

H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,18 (3H, s), 4,89 (2H, s), 6,85 - 1,00 (4H, m), 1,09 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 1,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

10 (11 d) clorhidrato de 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

15 Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,61 g, 3,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,16 g, 3,0 mmol) a una solución de [6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,46 g, 1,5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,34 g, 2,3 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,48 g, rendimiento: 61%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

20 RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,66 (2H, s), 1,06 (1H, ddd, $J = 3,0, 3,9, 9,1$ Hz), 1,19 (1H, dd, $J = 2,2, 8,9$ Hz), 1,28 (1H, dd, $J = 3,0, 6,3$ Hz), 1,46 (1H, dd, $J = 8,9, 9,1$ Hz), 1,41 (1H, ddd, $J = 1,1, 2,2, 8,2$ Hz), 1,53 (1H, dd, $J = 1,6, 8,2$ Hz), 1,59 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 1,65 (1H, ddd, $J = 1,1, 1,5, 1,6$ Hz), 1,11 (1H, dd, $J = 1,5, 2,2$ Hz), 1,19 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

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

HRMS (IEN+) m/z: 441,10182 (M + H) $^+$, calculado, 441,10114 (0,08 mmu).

25 **(Ejemplo 12) clorhidrato del ácido 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 115)**

30 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución del clorhidrato de 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 11 (0,34 g, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,23 g, rendimiento: 10%).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3,94 (3H, s), 5,69 (2H, s), 1,01 (1H, ddd, $J = 3,0, 3,9, 9,1$ Hz), 1,22 (1H, dd, $J = 2,2, 8,9$ Hz), 1,29 (1H, dd, $J = 3,0, 6,2$ Hz), 1,44 (1H, ddd, $J = 1,1, 2,1, 8,2$ Hz), 1,46 (1H, dd, $J = 9,1, 9,1$ Hz), 1,50 (1H, dd, $J = 1,6, 8,2$ Hz), 1,63 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 1,64 (1H, ddd, $J = 1,1, 1,3, 1,6$ Hz), 1,10 (1H, dd, $J = 1,3, 2,1$ Hz), 1,82 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

35 MS (IEN+) m/z: 421 (M + H) $^+$, 429 (M + H+2) $^+$, 449 (M + Na) $^+$, 451 (M + Na+2) $^+$.

HRMS (IEN+) m/z: 421,08535 (M + H) $^+$, calculado, 421,08609 (-0,14 mmu).

(Ejemplo 13) clorhidrato de 3-[(1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi] benzoato de metilo (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 20)

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

40 Se disolvieron 2-nitro-4-clorofenil(metil) carbamato de terc-butilo (22,5 g, 18,6 mmol) y fenol (1,5 g, 18,6 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) y DMF (20 ml). Se añadió hidruro de sodio (3,4 g, 18,6 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 250 ml de etanol, y se añadió un 10% de paladio carbono (8 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante cuatro horas. El catalizador se eliminó a través de celita, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (80 ml) y ácido clorhídrico 4 N - dioxano (80 ml). Se añadió ácido glicólico (8,7 g, 115 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. La solución de reacción se enfrió y después se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. Los cristales generados se filtraron y se lavaron con agua y acetato de etilo para obtener 14 g del compuesto deseado (rendimiento: 73%).

50 RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3,77 (3H, s), 4,70 (2H, s), 6,85 - 6,97 (3H, m), 7,05 - 7,11 (1H, m), 7,23 - 7,28 (3H, m), 7,58 - 7,61 (1H, m).

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

Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,61 g, 3,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,76 g, 3,0 mmol) a una solución de (1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il) metanol (0,38 g, 1,5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,34 g, 2,3 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,42 g, rendimiento: 66%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,69 (2H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 7,5, 8,7 Hz), 7,48 (1H, ddd, J = 1,3, 2,6, 8,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,5, 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,66 (1H, ddd, J = 1,3, 1,5, 7,5 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 1,5, 2,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/Z: 389,15176 (M + H)⁺, calculado, 389,15013 (1,63 mmu).

15 (Ejemplo 14) clorhidrato del ácido 3-[(1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi] benzoico (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 19)

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución del clorhidrato de 3-[(1-metil-6-fenoxi-1H-bencimidazol-2-il)metoxi] benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 13 (0,28 g, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,19 g, rendimiento: 70%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,95 (3H, s), 5,72 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,41 (2H, dd, J = 7,5, 8,8 Hz), 7,46 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 7,5, 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,64 (1H, ddd, J = 1,1, 1,5, 7,5 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 1,5, 2,6 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,8 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/Z: 375,13441 (M + H)⁺, calculado, 375,13448 (-0,07 mmu).

(Ejemplo 15) diclorhidrato de 3-[(3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi] benzoato de metilo (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 28)

30 (15 a) (3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metanol

Se disolvió fenol (12,08 g, 128 mmol) en THF (200 ml) y se añadió hidruro de sodio (60%, 5,12 g, 128 mmol). Posteriormente, se añadió 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (20 g, 107 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución de hidróxido de potasio 1 N, agua y salmuera, se secó y después se concentró. El residuo se disolvió en THF (50 ml) - etanol (50 ml) y se añadió hidróxido de paladio (500 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El catalizador se eliminó a través de celita, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (150 ml) y ácido clorhídrico 4 N - dioxano (150 ml). Se añadió ácido glicólico (24,4 g, 321 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. La solución de reacción se enfrió y después se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó. Después se evaporó el disolvente a presión reducida. Los cristales generados se lavaron meticulosamente con diisopropil éter para obtener 21,8 g del compuesto deseado (rendimiento: 80%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,67 (3H, s, J = 7 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5 Hz), 5,61 (1H, t, J = 5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,12 - 7,23 (3H, m), 7,39 - 7,45 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 8 Hz).

45 (15 b) diclorhidrato de 3-[(3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi] benzoato de metilo

Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,61 g, 3,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,76 g, 3,0 mmol) a una solución de (3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metanol (0,38 g, 1,5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,34 g, 2,3 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,40 g, rendimiento: 58%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,72 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,54 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,43 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 1,5, 7,6 Hz), 7,66 (1H,

dd, J = 1,5, 2,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (IEN+) m/z: 390 (M + H)⁺, 412 (M + Na)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 390,14693 (M + H)⁺, calculado, 390,14538 (1,55 mmu).

5 **(Ejemplo 16) diclorhidrato del ácido 3-[(3-Metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi] benzoico (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 27)**

10 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución del diclorhidrato de 3-[(3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metoxi] benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 15 (0,25 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,16 g, rendimiento: 65%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,73 (3H, s), 5,53 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,38 (1H, ddd, J = 1,1,2,6, 8,2 Hz), 7,42 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 7,59 (1H, ddd, J = 1,1, 1,3, 7,6 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,3, 2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

15 HRMS (IEN+) m/z: 376,12947 (M + H)⁺, calculado, 376,12973 (-0,26 mmu).

(Ejemplo 19) diclorhidrato de 3-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 68)

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

20 El compuesto en bruto deseado se obtuvo a partir de (5-cloro-2-nitro-fenil) metilcarbamato de terc-butilo (5,0 g, 17 mmol), hidruro de sodio (761 mg, 17 mmol) y 3-morfolin-4-il-fenol (3,2 g, 17 mmol) de la misma forma que en el Ejemplo 7a. El compuesto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto deseado (6,5 g, rendimiento: 86%) en forma de una espuma de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,32 (9H, s), 3,15 - 3,22 (4H, m), 3,25 (3H, s), 3,81 - 3,88 (4H, m), 6,57 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,62 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82 - 6,91 (2H, m), 7,24 - 7,33 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,8 Hz).

25 (19 b) [2-amino-5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-fenil] metilcarbamato de terc-butilo

30 Se suspendieron el metil-[5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-2-nitro-fenil] carbamato de terc-butilo sintetizado en el Ejemplo 19 a (6,5 g, 15 mmol) y paladio - carbono (al 10%, 1,0 g) en acetato de etilo (100 ml), y la suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos horas. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto deseado (5,8 g, rendimiento: 96%) en forma de un sólido de color naranja pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,38 (9H, s), 3,09 - 3,16 (7H, m), 3,80 - 3,84 (4H, m), 6,38 (1H, s a), 6,51 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,70 - 6,80 (3H, m), 7,13 (1H, t, J = 8,0 Hz).

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

35 Se disolvieron el [2-amino-5-(3-morfolin-4-il-fenoxi)-fenil] metilcarbamato de terc-butilo sintetizado en el Ejemplo 19 b (5,8 g, 15 mmol) y ácido glicólico (1,66 g, 22 mmol) en un disolvente mixto de ácido clorhídrico 4 N (60 ml) y 1,4-dioxano (60 ml), seguido de un calentamiento a reflujo. El disolvente orgánico se evaporó de la solución de reacción a presión reducida. El resto de la solución acuosa de se lavó con cloruro de metileno, se neutralizó con un exceso de bicarbonato de sodio, se diluyó con acetato de etilo y se agitó. El sólido generado se filtró para obtener el compuesto deseado (2,8 g, rendimiento: 57%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,03 - 3,08 (4H, m), 3,67 - 3,71 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,66 - 4,69 (2H, m), 6,30 (1H, dd, J = 2,0, 7,8 Hz), 6,55 (1H, t, J = 2,35), 6,65 (1H, dd, J = 2,2, 8,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,14 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

45 Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,61 g, 3,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,76 g, 3,0 mmol) a una solución de [1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,51 g, 1,5 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,34 g, 2,3 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,49 g, rendimiento: 60%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

50

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,13 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,72 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,87 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,76 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 2,0, 7,8 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,8, 8,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,50 (1H, ddd, J = 1,2, 2,4, 8,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 7,1,8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,65 (1H, ddd, J = 1,2, 1,6, 7,1 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/z: 474,20084 (M + H)⁺, calculado, 474,20290 (-2,06 mmu).

(Ejemplo 20) 1/2 clorhidrato del ácido 3-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (1/2 clorhidrato del Compuesto N° 1 - 67)

10 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 3-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (0,34 g, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,18 g, rendimiento: 59%).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,69 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,80 (4H, t, J = 4,7 Hz), 5,45 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 2,0, 2,4 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 (1H, ddd, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,4, 8,2 Hz), 7,55 (1H, ddd, J = 7,4 Hz), 7,61 (1H, a), 7,62 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/z: 460,18678 (M + H)⁺, calculado, 460,18725 (-0,47 mmu).

20 **(Ejemplo 21) diclorhidrato de 4-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de etilo (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 70)**

25 Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,61 g, 3,0 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,76 g, 3,0 mmol) a una solución de [1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,51 g, 1,5 mmol) y 4-hidroxibenzoato de etilo (0,37 g, 2,3 mmol) en tolueno, seguido de una agitación durante 10 horas. La solución de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 1 / 2). Después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 N / 1,4-dioxano (10 ml), seguido de una agitación durante dos horas. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y éter. El compuesto del título deseado (0,55 g, rendimiento: 65%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,11 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,71 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,94 (3H, s), 4,28 (2H, c, J = 7,04 Hz), 5,73 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 2,0, 7,8 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 2,0, 2,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,8, 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4), 7,78 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9,0 Hz).

MS (IEN+) m/z: 488 (M + H)⁺, 510 (M + Na)⁺.

HRMS (IEN+) m/z: 488,21667 (M + H)⁺, calculado, 488,21855 (-1,87 mmu).

35 **(Ejemplo 22) diclorhidrato del ácido 4-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 69)**

40 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (10 ml, 10 mmol) a una solución de diclorhidrato de 4-[[1-metil-6-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de etilo (0,43 g, 0,8 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 60 °C durante dos horas. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y después se concentró. El sólido resultante se lavó con agua y acetato de etilo y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título deseado (0,24 g, rendimiento: 59%).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,11 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,71 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,94 (3H, s), 5,72 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J = 2,3, 7,8 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,0, 2,3 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 7,8, 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9,0 Hz).

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

HRMS (IEN+) m/z: 460,18703 (M + H)⁺, calculado, 460,18725 (-0,22 mmu).

(Ejemplo 25) diclorhidrato de 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (diclorhidrato del Compuesto N° 1 - 148)

50 (25 a) [1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il] metanol

Se añadió ácido glicólico (2,75 g, 36,2 mmol) a una solución mixta de 2-amino-5-(piridin-3-iloxi)fenil(metil) carbamato de terc-butilo (7,61 g, 24,1 mmol) [documento US6432993 B1] en 1,4-dioxano (75 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N (75 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos y se calentó a reflujo durante siete horas. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo / metanol = 5 / 1) para obtener el compuesto del título deseado (4,31 g, 16,9 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,78 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,96 - 7,01 (2H, m), 7,25 - 7,28 (2H, m), 7,65 - 7,68 (1H, m), 8,34 - 8,42 (2H, m).

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

Se disolvió el [1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il] metanol sintetizado en el Ejemplo 25 a (1,0 g, 3,92 mmol) en tolueno (17 ml). Se añadieron 3-hidroxibenzoato de metilo (895 mg, 5,88 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (2,97 g, 9,65 mmol) y n-tributilfosfina (2,90 ml, 11,8 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo / metanol = 5 / 1) para obtener 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (1,5 g, 3,85 mmol). Se disolvió el 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (681 mg, 1,75 mmol) en acetato de etilo (15 ml). Se añadió ácido clorhídrico 4 N (solución en 1,4-dioxano, 5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido se recogió por filtración y se recrystalizó en etanol para obtener el compuesto del título deseado (627 mg, 1,36 mmol).

P. f. de 195 - 208 °C.

IR (KBr) ν_{máx} 1.238, 1.272, 1.489, 1.546, 1.707.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,88 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,75 (2H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,50 - 7,56 (2H, m), 7,65 - 7,66 (1H, m), 7,73 - 7,82 (3H, m), 7,86 - 7,91 (2H, m), 8,57 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz).

MS (FAB) m/z: 390 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₂H₁₉N₃O₄ + 2 HCl: C, 57,15; H, 4,58; Cl, 15,34; N, 9,09. Encontrado C, 53,52; H, 4,99; Cl, 14,73; N, 8,48.

30 (Ejemplo 26) ácido 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 147)

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2,26 ml, 2,26 mmol) a una solución del intermedio 3-[[1-metil-6-(piridin-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo sintetizado en el Ejemplo 25 b (800 mg, 2,05 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), y la mezcla se agitó a 70 °C durante una hora. La solución de reacción se ajustó a pH 7 con una solución de ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título deseado (332 mg, 0,885 mmol).

P. f. de 240 - 245 °C.

IR (KBr) ν_{máx} 1.219, 1.290, 1.421, 1.478, 1.586, 1.697.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,83 (3H, s), 5,48 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,34 - 7,47 (5H, m), 7,57 - 7,59 (1H, m), 7,63 - 7,70 (2H, m), 8,32 (1H, dd, J = 4,0, 1,5 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 2,8, 0,9 Hz).

MS (FAB) m/z: 376 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₁H₁₇N₃O₄: C, 67,19; H, 4,56; N, 11,19. Encontrado C, 67,14; H, 4,71; N, 11,04.

(Ejemplo 27) ácido 3-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 165)

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

La sustancia del título (3,2 g, rendimiento: 88%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo mediante una síntesis a partir de 4-fluorofenol (1,1 g, 10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,9 g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,38 g, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 ml) de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) y se cristalizó en hexano.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, s), 1,50 (3H, s), 3,26 (3H, s), 6,81 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 6,85 (1H, s a), 7,07 - 7,17 (4H, m), 7,93 - 7,97 (1H, m).

(27 b) [2-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

5 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(4-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato terc-butilo producido en el Ejemplo (27 a) (3,2 g, 8,8 mmol), polvo de hierro (2,4 g, 12 mmol), cloruro de amonio (0,24 g, 1,2 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

10 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(4-fluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (27 b) (2,9 g, 8,8 mmol), ácido glicólico (1,0 g, 13 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (40 ml). El aceite de color marrón oscuro resultante se usó directamente para la siguiente reacción.

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

15 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (27 c) (0,30 g, 1,1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,25 g, 1,7 mmol), tri-n-butilfosfina (0,55 ml, 2,2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,56 g, 2,2 mmol) y diclorometano (6,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,36 g, rendimiento: 81%).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,94 - 7,05 (5H, m), 7,29 (1H, s a), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 - 7,74 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

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

20 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (27 d) (0,34 g, 0,84 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml, 1,3 mmol) y 1,4-dioxano para obtener el compuesto deseado (0,10 g, rendimiento: 37%) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,81 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,01 - 7,04 (2H, m), 7,19 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,37 - 7,39 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, s), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 393 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₂H₁₇FN₂O₄ + 0,14 H₂O: C, 66,91; H, 4,41; N, 7,09; F, 4,81. Encontrado C, 66,85; H, 4,46; N, 7,21; F, 4,81.

30 **(Ejemplo 28) ácido 3-[[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 164)**

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

35 Se disolvió 2-fluorofenol (0,16 ml, 1,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 1,7 mmol) e hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,84 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante siete horas. La solución de reacción se concentró y se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de una extracción con dietilo éter dos veces. Después, las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

40 Se añadieron polvo de hierro (0,47 g, 8,8 mmol) y cloruro de amonio (0,047 g, 0,88 mmol) a una mezcla del [5-(2-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (28 a) (0,74 g, 1,7 mmol), etanol (8,0 ml) y agua (4,0 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante dos horas. Las sustancias insolubles se eliminaron por filtración a través de celita. Se añadió agua al filtrado concentrado, seguido de una extracción con acetato de etilo dos veces. Después, las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

50 Se disolvió el [2-amino-5-(2-fluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (28 b) (0,58 g, 1,749 mmol) en una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió ácido glicólico (0,20 g, 2,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 días. La solución de reacción se concentró y se añadió una

solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de una extracción con acetato de etilo dos veces. Después, las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se sometió a una purificación simple mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 5 / 1 → únicamente acetato de etilo → metanol / diclorometano = 1 / 5). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el aceite de color marrón oscuro resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

Se añadieron tri-n-butilfosfina (0,36 ml, 1,4 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,36 g, 1,4 mmol) a una solución del [6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (28 c) (0,20 g, 0,7 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (0,16 g, 1,1 mmol) en diclorometano, seguido de una agitación durante 12 horas. La solución de reacción se concentró y después se suspendió en un disolvente mixto de hexano / acetato de etilo (= 3 / 2). Después de un tratamiento con ultrasonidos, el sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 5 / 1 → 1 / 1). El compuesto deseado (0,16 g, rendimiento: 58%) se obtuvo mediante un secado a presión reducida.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,96 (1H, s), 7,00 - 7,05 (2H, m), 7,07 - 7,13 (2H, m), 7,20 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 - 7,74 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

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

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,54 ml, 0,54 mmol) a una solución del 3-[[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (28 d) (0,16 g, 0,36 mmol) en 1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró y se añadió agua. La mezcla se neutralizó mediante la adición gota a gota de una solución de ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto deseado (0,096 g, rendimiento: 68%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,81 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,04 - 7,09 (1H, m), 7,18 (2H, ddd, J = 3,1, 3,3, 6,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,35 - 7,42 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, s), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 393 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₂H₁₇FN₂O₄ + 0,14 H₂O: C, 66,91; H, 4,41; N, 7,09; F, 4,81. Encontrado C, 66,86; H, 4,48; N, 7,08; F, 4,80.

(Ejemplo 29) ácido 3-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 173)

(29 a) [5-(3-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3-metoxifenol (0,19 ml, 1,7 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (0,50 g, 1,7 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,84 g, 1,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(29 b) [2-amino-5-(3-metoxifenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (29 a) (0,65 g, 1,7 mmol), polvo de hierro (0,47 g, 8,7 mmol), cloruro de amonio (0,047 g, 0,87 mmol), etanol (8,0 ml) y agua (4,0 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-metoxifenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (29 b) (0,60 g, 1,7 mmol), ácido glicólico (0,20 g, 2,6 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (10 ml). El aceite de color marrón oscuro resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(29 d) 3-[[6-(3-metoxifenoxi)-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 (28 d) mediante el uso del [6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (29 c) (0,24 g, 0,85 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,43 ml, 1,7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,43 g, 1,7 mmol) y diclorometano (6,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,23 g, rendimiento: 65%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,77 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,57 (2H, s), 6,55 - 6,58 (2H, m), 6,61 - 6,69 (1H, m), 7,00 - 7,07 (2H, m), 7,19 - 7,25 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,03 (1H, s).

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

10 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(3-metoxi-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (29 d) (0,23 g, 0,56 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,83 ml, 0,83 mmol) y 1,4-dioxano para obtener el compuesto deseado (0,20 g, rendimiento: 89%) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,77 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,57 (2H, s), 6,55 - 6,58 (2H, m), 6,61 - 6,69 (1H, m), 7,00 - 7,07 (2H, m), 7,19 - 7,25 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,03 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 405 (M + H)⁺,

Análisis calculado para C₂₃H₂₀N₂O₅ + 0,33 H₂O: C, 67,31; H, 5,08; N, 6,83. Encontrado C, 67,47; H, 4,94; N, 6,92.

20 **(Ejemplo 30) ácido 3-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 174)**

(30 a) [5-(4-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

25 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 4-metoxifenol (0,20 g, 1,7 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (0,50 g, 1,7 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,84 g, 1,9 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(30 b) [2-amino-5-(4-metoxifenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

30 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(4-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (30 a) (0,65 g, 1,7 mmol), polvo de hierro (0,47 g, 8,7 mmol), cloruro de amonio (0,047 g, 0,87 mmol), etanol (8,0 ml) y agua (4,0 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

35 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(4-metoxifenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (30 b) (0,60 g, 1,7 mmol), ácido glicólico (0,40 g, 5,2 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (20 ml). El aceite de color marrón oscuro resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

40 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (30 c) (0,23 g, 0,79 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,18 g, 1,2 mmol), tri-n-butilfosfina (0,40 ml, 2,0 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,39 g, 2,0 mmol) y diclorometano (4,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,25 g, rendimiento: 75%) en forma de un aceite de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,88 - 6,91 (3H, m), 6,97 - 7,01 (3H, m), 7,27 - 7,31 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,66 - 7,73 (3H, m).

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

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(4-metoxi-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (30 d) (0,25 g, 0,59 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,89 ml, 0,89 mmol) y 1,4-dioxano para obtener el compuesto deseado (0,21 g, rendimiento: 86%) en forma de un sólido de color blanco.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,36 (2H, s a), 6,87 - 6,93 (3H, m) 6,98 (3H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 - 7,29 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,65 - 7,76 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 405 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₂₀N₂O₅ + 1,5 H₂O: C, 64,03; H, 5,37; N, 6,49. Encontrado C, 63,96; H, 5,30; N, 6,52.

(Ejemplo 31) clorhidrato del ácido 3-[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi] benzoico (clorhidrato del Compuesto N° 1 - 51)

5 (31 a) [5-(3-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

Se añadió hidruro de sodio (56%, 0,38 g, 10 mmol) a una solución de 3-clorofenol (1,29 g, 10 mmol) y (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,87 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante seis horas. Después de dejar enfriar se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo (100 ml). Después, la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 6:1) para obtener el compuesto del título (3,79 g, rendimiento: 99%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, s), 1,50 (3H, s), 3,27 (3H, s), 6,87 (1H, dd, J = 2,7, 8,6 Hz), 6,89 (1H, s a), 7,01 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,24 - 7,26 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 9,0 Hz).

15 (31 b) [2-amino-5-(3-clorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

Se agitó una solución del [5-(3-clorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (31 a) (3,79 g, 10 mmol), cloruro de amonio (0,27 g, 5,0 mmol) y polvo de hierro (2,79 g, 50 mmol) en etanol (50 ml) y agua (25 ml) con calentamiento a reflujo durante una hora. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. El filtrado se concentró y después se añadió agua (100 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo (100 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1) para obtener el compuesto del título (3,49 g, rendimiento: 99%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,41 (9H, s), 3,16 (3H, s), 3,70 (2H, s a), 6,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 - 6,90 (4H, m), 6,99 - 7,01 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 8,2 Hz).

25 (31 c) [6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

Se agitó una solución del [2-amino-5-(3-clorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo (3,49 g, 10 mmol) obtenido en el Ejemplo (31 b) y ácido glicólico (1,52 g, 20 mmol) en ácido clorhídrico 4 M - dioxano (10 ml) con calentamiento a reflujo durante nueve horas. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo (100 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol, 95:5) para obtener el compuesto del título (0,66 g, rendimiento: 23%) en forma de un polvo de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,79 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,95 (1H, s), 6,98 - 7,01 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,4 Hz).

35 (31 d) 3-[[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

Se agitó una solución del [6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (31 c) (660 mg, 2,3 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (522 mg, 3,4 mmol), tri-n-butilfosfina (925 mg, 4,6 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (1,15 g, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 2:1) para obtener el compuesto del título (935 mg, rendimiento: 97%) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 6,89 (1H, ddd, J = 0,8, 3,1,8,2 Hz), 6,97 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,01 - 7,07 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 1,1,7,4 Hz), 7,73 - 7,74 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 9,4 Hz).

45 (31 e) clorhidrato del 3 ácido -[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi] benzoico

Se agitó una solución del 3-[[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (31 d) (933 mg, 2,21 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y dioxano (10 ml) con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después de dejar enfriar, se añadió ácido clorhídrico 5 M (20 ml) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (829 mg, rendimiento: 84%) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,91 (3H, s), 5,62 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J = 3,1,9,0 Hz), 7,04 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,18 - 7,20 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 - 7,44 (1H, m), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz),

7,61 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,69 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 9,0 Hz).

MS (FAB+) m/z: 409 (M + H)⁺.

P. f.: 218 - 222 °C.

(Ejemplo 32) ácido 3-[[1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 167)

5 (32 a) metil[5-(3-metilfenoxi)-2-nitrofenil] carbamato de terc-butilo

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de m-cresol (0,36 ml, 3,5 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 3,5 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,17 g, 3,8 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

10 (32 b) [2-amino-5-(3-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del metil[5-(3-metil-fenoxi)-2-nitrofenil]-carbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (32 a) (1,2 g, 3,5 mmol), polvo de hierro (0,93 g, 17 mmol), cloruro de amonio (0,093 g, 1,7 mmol), etanol (16 ml) y agua (8,0 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

15 (32 c) [1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il] metanol

Se disolvió el [2-amino-5-(3-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (32 b) (1,1 g, 3,5 mmol) en una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió ácido glicólico (0,80 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera (80 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto deseado (0,59 g, rendimiento: 63%).

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,32 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,80 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,94 - 7,02 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,6 Hz).

25 (32 d) 3-[[1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il] metano producido en el Ejemplo (32 c) (0,24 g, 0,89 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,45 ml, 1,8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,45 g, 1,8 mmol) y diclorometano (6,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,31 g, rendimiento: 85%) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,81 (3H, s a), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,78 - 6,83 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 - 7,04 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, td, J = 1,2, 1,4, 7,6 Hz), 7,71 - 7,75 (2H, m).
MS (FAB) m/z: 403 (M + H)⁺.

35 (32 e) ácido 3-[[1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[1-metil-6-(3-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (32 d) (0,29 g, 0,72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,1 ml, 1,1 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,17 g, rendimiento: 60%) en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,27 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,74 - 6,83 (2H, m), 6,87 - 6,97 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 1,2, 1,4, 7,6 Hz), 7,62 - 7,68 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 389 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₂₀N₂O₄ + 0,33 H₂O: C, 70,04; H, 5,28; N, 7,10. Encontrado C, 69,99; H, 5,16; N, 7,15.

45 **(Ejemplo 33) ácido 3-[[1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 176)**

(33 a) metil[2-nitro-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil] carbamato de terc-butilo

El compuesto del título deseado (4,28 g, rendimiento: 99%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 a) mediante el uso de 3-trifluorometoxifenol (1,78 g,

10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,87 g, 10 mmol) e hidruro de sodio (56%, 0,38 g, 10 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, s), 1,50 (3H, s), 3,27 (3H, s), 6,89 - 6,91 (2H, m), 6,99 (1H, s.), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz).

5 (33 b) {2-amino-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil} metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título deseado (3,98 g, rendimiento: 99%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 b) mediante el uso del metil{2-nitro-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil} carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (33 a) (2,87 g, 10 mmol) y polvo de hierro (2,79 g, 50 mmol).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,41 (9H, s a), 3,15 (3H, s), 3,72 (2H, s a), 6,76 - 6,89 (5H, m), 7,26 - 7,30 (2H, m).

(33 c) {1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il} metanol

El compuesto del título deseado (3,08 g, rendimiento: 91%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 c) mediante el uso del {2-amino-5-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil} metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (33 b) (3,98 g, 10 mmol) y ácido glicólico (1,52 g, 20 mmol).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,79 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,85 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 6,92 - 6,95 (1H, m), 6,98 - 7,01 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,0 Hz).

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

20 El compuesto del título deseado (3,52 g, rendimiento: 91%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 d) mediante el uso del {1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il} metanol obtenido en el Ejemplo (33 c) (3,08 g, 9,1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2,08 g, 13,7 mmol), tri-n-butilfosfina (3,68 g, 18,2 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (4,59 g, 18,2 mmol).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,86 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J = 2,4, 7,4 Hz), 6,93 - 6,96 (1H, m), 7,02 - 7,06 (2H, m), 7,29 - 7,34 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,69 - 7,74 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,2 Hz).

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

30 Se agitó una solución del 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi) benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (33 d) (3,52 g, 7,45 mmol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (20 ml) y dioxano (40 ml) con calentamiento a reflujo durante dos horas. Después de dejar enfriar, se añadió ácido clorhídrico 1 M (50 ml) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración. El sólido se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml), y se añadió ácido clorhídrico 1 M (50 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto del título (2,75 g, rendimiento: 81%) en forma de un polvo de color blanco.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,83 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,95 - 6,97 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,07 - 7,09 (1H, m), 7,36 - 7,39 (1H, m), 7,43 - 7,49 (3H, m), 7,58 (1H, dt, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,2, 2,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,2 Hz), 13,08 (1H, s a).

MS (FAB+) m/z: 459 (M + H)⁺.

P. f.: 221 - 227 °C.

40 **(Ejemplo 34) ácido 3-{{6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 187)**

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

45 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 4-fluoro-3-metilfenol (0,78 ml, 7,0 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,0 g, 7,0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,28 g, 7,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

50 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (34 a) (2,6 g, 7,0 mmol), polvo de hierro (1,9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0,19 g, 3,5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

Se disolvió el [2-amino-5-(4-fluoro-3-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (34 b) (2,4 g, 7,0 mmol) en ácido clorhídrico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió ácido glicólico (0,80 g, 10 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml), seguido de una extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica resultante se lavó con salmuera (80 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se lavó con diisopropil éter para obtener el compuesto deseado (1,5 g, rendimiento: 77%) en forma de un sólido de color marrón rojizo pálido.

5
10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, d, J = 2,0 Hz), 3,78 (3H, s), 4,05 (1H, s a), 4,91 (2H, s), 6,75 - 6,81 (1H, m), 6,83 (2H, dd, J = 2,9, 6,1 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(34 d) 3-[[6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-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 (28 d) mediante el uso del [6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (34 c) (0,25 g, 0,88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,44 ml, 1,8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,44 g, 1,8 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0,30 g, rendimiento: 80%) en forma de un sólido de color blanco.

15
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, d, J = 2,0 Hz), 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,76 - 6,86 (2H, m), 6,92 - 7,00 (3H, m), 7,27 - 7,31 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,71 (3H, d, J = 8,6 Hz).

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

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (34 d) (0,31 g, 0,72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,24 g, rendimiento: 81%) en forma de un sólido de color blanco.

20
25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,20 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,80 - 6,87 (1 H, m), 6,89 - 6,95 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 - 7,67 (2H, m), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₄ + 0,10 HCl: C, 67,37; H, 4,69; F, 4,63; N, 6,83; Cl, 0,86. Encontrado C, 67,24; H, 4,70; F, 4,56; N, 7,00; Cl, 0,64.

30 **(Ejemplo 35) ácido 3-[[6-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 180)**

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

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3,4-difluorofenol (0,95 g, 7,0 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,0 g, 7,0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,28 g, 7,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El sólido de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

35

(35 b) [2-amino-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3,4-difluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (35 a) (2,7 g, 7,0 mmol), polvo de hierro (1,9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0,19 g, 3,5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

40

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

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3,4-difluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (35 b) (2,4 g, 7,0 mmol), ácido glicólico (0,80 g, 10 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado (1,5 g, rendimiento: 76%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

45

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,78 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,67 - 6,74 (1H, m), 6,77 - 6,85 (1H, m), 6,97 (2H, s), 7,11 (1H, c, J = 9,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(35 d) 3-[[6-(3,4-difluorofenoxi)-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 (28 d) mediante el uso del [6-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (35 c) (0,25 g, 0,88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,44 ml, 1,8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,44 g, 1,8 mmol) y diclorometano (4,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,30 g, rendimiento: 80%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,84 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,40 (2H, s), 5,41 (10H, s a), 6,69 - 6,75 (1H, m), 6,79 - 6,85 (1H, m), 6,97 - 7,02 (2H, m), 7,07 - 7,15 (1H, m), 7,28 - 7,32 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,67 - 7,71 (1H, m), 7,74 (2H, s).

10 MS (FAB) m/z: 425 (M + H)⁺.

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

15 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(3,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (35 d) (0,31 g, 0,72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,25 g, rendimiento: 82%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,82 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,77 - 6,84 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,10 - 7,18 (1H, m), 7,35 - 7,48 (4H, m), 7,55 - 7,70 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 411 (M + H)⁺.

20 Análisis calculado para C₂₂H₁₆F₂N₂O₄ + 0,10 HCl: C, 67,37; H, 4,69; F, 4,63; N, 6,83; Cl, 0,86. Encontrado C, 67,24; H, 4,70; F, 4,56; N, 7,00; Cl, 0,64.

(Ejemplo 36) ácido 3-{{1-metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 175)

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

25 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3-(trifluorometil) fenol (0,87 ml, 7,0 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,00 g, 7,0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,28 g, 7,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El sólido de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

30 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del metil{2-nitro-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil} carbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (36 a) (2,9 g, 7,0 mmol), polvo de hierro (1,9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0,19 g, 3,5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

35 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del {2-amino-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]fenil} metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (36 b) (2,4 g, 7,0 mmol), ácido glicólico (0,80 g, 10 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado (1,3 g, rendimiento: 57%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,78 (3H, s), 4,93 (2H, s), 6,97 - 7,04 (2H, m), 7,09 - 7,18 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,2 Hz).

40 (36 d) 3-{{1-metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoato de metilo

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del {1-metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il} metanol producido en el Ejemplo (36 c) (0,25 g, 0,88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,44 ml, 1,8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,44 g, 1,8 mmol) y diclorometano (4,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,33 g, rendimiento: 81%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (8H, s), 5,41 (2H, s), 7,00 - 7,06 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,23 (1H, s), 7,28 - 7,46 (4H, m), 7,68 - 7,79 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 457 (M + H)⁺.

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

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-({1-metil-6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoato de metilo producido en el Ejemplo (36 d) (0,33 g, 0,72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,1 ml, 1,1 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,28 g, rendimiento: 89%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,84 (3H, s), 5,48 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,22 - 7,28 (2H, m), 7,32 - 7,50 (4H, m), 7,60 (3H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 443 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₇F₃N₂O₄ + 0,10 HCl: C, 61,93; H, 3,86; F, 12,78; N, 6,28; Cl, 0,79. Encontrado C, 61,78; H, 3,85; F, 12,55; N, 6,37; Cl, 0,83.

(Ejemplo 37) ácido 3-{{6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 186)

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

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3-fluoro-4-metilfenol (0,93 g, 7,4 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,0 g, 7,0 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,29 g, 7,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (37 a) (2,6 g, 7,0 mmol), polvo de hierro (1,9 g, 35 mmol), cloruro de amonio (0,19 g, 3,5 mmol), etanol (20 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (37 b) (2,4 g, 7,0 mmol), ácido glicólico (0,80 g, 10 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado (1,6 g, rendimiento: 81%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,24 (3H, d, J = 2,0 Hz), 3,76 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,63 - 6,72 (2H, m), 6,92 - 7,01 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(37 d) 3-{{6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-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 (28 d) mediante el uso del [6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (37 c) (0,25 g, 0,88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,44 ml, 1,8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,44 g, 1,8 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0,30 g, rendimiento: 82%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,24 (3H, d, J = 1,6 Hz), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,66 - 6,71 (2H, m), 6,98 - 7,04 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 - 7,70 (1H, m), 7,71 - 7,75 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 421 (M + H)⁺.

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

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-{{6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoato de metilo producido en el Ejemplo (37 d) (0,30 g, 0,72 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,1 ml, 1,1 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,27 g, rendimiento: 94%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,18 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,72 (6H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 6,80 (6H, dd, J = 2,5, 11,1 Hz), 6,95 (6H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,25 (6H, t, J = 8,6 Hz), 7,35 - 7,40 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 - 7,69 (1H, m), 13,08 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₄: C, 67,97; H, 4,71; F, 4,67; N, 6,89. Encontrado C, 67,58; H, 4,63; F, 4,67; N, 6,91.

(Ejemplo 38) ácido 3-[[6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 207)

5 (38 a) [5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título deseado (7,94 g, rendimiento: 99%) se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 a) mediante el uso de 3-cloro-5-fluorofenol (2,93 g, 20 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (5,73 g, 20 mmol) e hidruro de sodio (56%, 0,76 g, 20 mmol).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, s), 1,51 (3H, s), 3,28 (3H, s), 6,74 (1H, dt, J = 2,4, 9,0 Hz), 6,90 - 6,93 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

El compuesto del título deseado (7,34 g, rendimiento: 99%) se obtuvo en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 b) mediante el uso del [5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (38 a) (7,94 g, 20 mmol) y polvo de hierro (5,59 g, 100 mmol).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,42 (9H, s), 3,15 (3H, s), 3,74 (2H, s a), 6,53 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,68 - 6,82 (4H, m), 7,04 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz).

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

20 El compuesto del título deseado (2,99 g, rendimiento: 49%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (38 b) (7,34 g, 20 mmol) y ácido glicólico (3,04 g, 40 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,80 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,58 (1H, dt, J = 2,4, 10,2 Hz), 6,98 - 7,02 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 2,0, 9,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz).

25 (38 d) 3-[[6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

El compuesto del título deseado (1,30 g, rendimiento: 32%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 d) mediante el uso del [6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (38 c) (2,99 g, 9,75 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2,22 g, 14,6 mmol), tri-n-butilfosfina (3,94 g, 19,5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (4,92 g, 19,5 mmol).

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,59 (1H, dt, J = 2,4, 9,8 Hz), 6,75 (1H, s), 6,80 (1H, dt, J = 2,4, 7,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(38 e) ácido 3-[[6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

35 El compuesto del título deseado (1,26 g, rendimiento: 86%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (33 e) mediante el uso del 3-[[6-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (38 d) (1,30 g, 2,95 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,84 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,83 - 6,86 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,15 (1H, dt, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,39 (1H, ddd, J = 1,2, 2,4, 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 1,2, 7,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 1,2, 2,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,04 (1H, s).

40 MS (FAB+) m/z: 427 (M + H)⁺.

P. f.: 209 - 213 °C.

(Ejemplo 39) ácido 3-[[6-(3,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 181)

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

45 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3,5-difluorofenol (2,9 g, 22 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (6,0 g, 21 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,88 g, 22 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 ml). El sólido de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3,5-difluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (39 a) (8,4 g, 22 mmol), polvo de hierro (5,9 g, 110 mmol), cloruro de amonio (0,59 g, 11 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El sólido de color marrón rojizo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

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

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3,5-difluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (39 b) (7,7 g, 22 mmol), ácido glicólico (2,5 g, 33 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto deseado (4,5 g, rendimiento: 69%) en forma de un sólido de color gris pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,80 (3H, s), 4,92 (2H, s), 6,42 - 6,55 (3H, m), 7,00 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(39 d) 3-[[6-(3,5-difluorofenoxi)-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 (28 d) mediante el uso del [6-(3,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (39 c) (0,25 g, 0,88 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,44 ml, 1,8 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,44 g, 1,8 mmol) y diclorometano (4,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,32 g, rendimiento: 86%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,93 (9H, s), 5,41 (2H, s), 6,44 - 6,55 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 - 7,33 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 - 7,71 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(3,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (39 d) (0,32 g, 0,75 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,9 ml, 1,9 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 ml) para obtener el compuesto deseado (0,23 g, rendimiento: 76%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,85 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,69 (2H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 6,95 (1H, tt, J = 2,2, 9,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,30 - 7,36 (1H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 411 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₂H₁₆F₂N₂O₄ + 1,00 H₂O: C, 61,68; H, 4,24; F, 8,87; N, 6,54. Encontrado C, 61,58; H, 3,95; F, 9,06; N, 6,51.

(Ejemplo 40) ácido 3-[[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 188)

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

Se agitó una solución mixta de 3-bromo-5-fluoroanisol (2,05 g, 10 mmol), trimetilboroxina (solución al 50% en THF, 2,51 g, 20 mmol), PdCl₂(dppf) (0,82 g, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (50 ml) con calentamiento a reflujo durante 10 horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo (200 ml) dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con agua (100 ml) dos veces y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 6:1) para obtener el compuesto del título (1,40 g, rendimiento: 66%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,78 (3H, s), 6,44 (1H, dd, J = 2,0, 11,0 Hz), 6,50 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,51 (1H, s).

(40 b) 3-fluoro-5-metilfenol

Se agitó una solución del 1-fluoro-3-metoxi-5-metilbenceno obtenido en el Ejemplo (40 a) (0,92 g, 6,56 mmol) y tribromuro de boro (solución 1,0 M en cloruro de metileno, 8,53 ml, 8,53 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0 °C durante 10 horas. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, seguido de una extracción con cloruro de metileno (100 ml). Después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (0,83 g, rendimiento: 99%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,06 (3H, s), 4,97 (1H, s), 6,37 (1H, dt, J = 2,4, 10,2 Hz), 6,44 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

5 El compuesto del título deseado (1,71 g, rendimiento: 69%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 a) mediante el uso del 3-fluoro-5-metilfenol obtenido en el Ejemplo (40 b) (0,83 g, 6,56 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (1,88 g, 6,56 mmol) e hidruro de sodio (56%, 0,25 g, 6,56 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,33 (6H, s), 1,51 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,27 (3H, s), 6,63 (1H, dt, J = 2,4, 9,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 - 6,88 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz).

10 (40 d) [2-amino-5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título deseado (1,38 g, rendimiento: 88%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 b) mediante el uso del [5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (40 c) (1,71 g, 4,54 mmol) y polvo de hierro (1,27 g, 22,7 mmol).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,41 (9H, s), 2,29 (3H, s), 3,15 (3H, s), 3,70 (2H, s a), 6,42 - 6,56 (3H, m), 6,75 - 6,83 (3H, m).

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

20 El compuesto del título deseado (0,76 g, rendimiento: 67%) se obtuvo en forma de un aceite de color marrón pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-fluoro-5-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (40 d) (1,38 g, 3,98 mmol) y ácido glicólico (0,61 g, 7,97 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,31 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,92 (2H, s), 6,49 (1H, dt, J = 2,0, 10,2 Hz), 6,58 (1H, s), 6,61 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,99 - 7,01 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 9,4 Hz).

(40 f) 3-[[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

25 El compuesto del título deseado (0,82 g, rendimiento: 74%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 d) mediante el uso del [6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (40 e) (0,76 g, 2,65 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,61 g, 3,98 mmol), tri-n-butilfosfina (1,07 g, 5,31 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (1,34 g, 5,31 mmol).

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,30 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,49 (1H, dt, J = 2,4, 10,2 Hz), 6,58 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,00 - 7,03 (2H, m), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, dt, J = 1,6, 8,6 Hz), 7,72 - 7,76 (2H, m).

(40 g) ácido 3-[[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

35 El compuesto del título deseado (0,55 g, rendimiento: 73%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (33 e) mediante el uso del 3-[[6-(3-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (40 f) (0,82 g, 1,86 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,58 - 6,60 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,37 - 7,39 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,57 (1H, dt, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,2, 2,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,03 (1H, s).

MS (FAB+) m/z: 407 (M + H)⁺.

40 P. f.: 224 - 226 °C.

(Ejemplo 41) ácido 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 179)

(41 a) [5-(2,5-difluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 2,5-difluorofenol (5,1 g, 38 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (9,8 g, 34 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,5 g, 38 mmol) y N,N-dimetilformamida (90 ml) para obtener el compuesto deseado (12 g, rendimiento: 92%) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,32 (6H, s), 1,50 (3H, s a), 3,28 (3H, s), 6,81 - 7,07 (4H, m), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,96 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

(41 b) [2-amino-5-(2,5-difluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

5 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(2,5-difluorofenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (41 a) (12 g, 31 mmol), polvo de hierro (8,4 g, 160 mmol), cloruro de amonio (0,84 g, 16 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El sólido de color marrón rojizo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(41 c) [6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

10 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(2,5-difluorofenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (41 b) (11 g, 31 mmol), ácido glicólico (3,6 g, 47 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto deseado (7,6 g, rendimiento: 83%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,77 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,60 - 6,71 (1H, m), 6,71 - 6,82 (1H, m), 6,97 - 7,06 (2 H, m), 7,09 - 7,21 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz).

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

15 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (41 c) (0,25 g, 0,86 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,43 ml, 1,7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,43 g, 1,7 mmol) y diclorometano (4,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,28 g, rendimiento: 78%) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm: 3,84 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 5,40 (2 H, s), 6,65 - 6,71 (1 H, m), 6,73 - 6,80 (1 H, m), 7,01 - 7,05 (2 H, m), 7,11 - 7,18 (1 H, m), 7,29 (1 H, dd, J = 2,7, 8,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 - 7,77 (3 H, m).

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

25 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (41 d) (0,28 g, 0,67 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,0 ml, 1,0 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,25 g, rendimiento: 91%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,83 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,88 - 6,95 (1H, m), 6,98 - 7,05 (2H, m), 7,38 (2H, s), 7,41 - 7,48 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 411 (M + H)⁺.

30 Análisis calculado para C₂₂H₁₆F₂N₂O₄ + 0,25 H₂O: C, 63,69; H, 4,01; F, 9,16; N, 6,75. Encontrado C, 63,84; H, 4,05; F, 9,22; N, 6,83.

(Ejemplo 42) ácido 3-[[6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 170)

(42 a) [5-(3-etilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

35 El compuesto del título deseado (20,5 g, rendimiento: 97%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 a) mediante el uso de 3-etilfenol (6,72 g, 55 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (14,19 g, 49,5 mmol) e hidruro de sodio (56%, 2,10 g, 55,0 mmol).

RMN ¹H (CD Cl₃, 400 MHz) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33 (6H, s), 1,50 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,26 (3H, s), 6,82 - 6,94 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(42 b) [2-amino-5-(3-etilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

40 El compuesto del título deseado (18,2 g, rendimiento: 99%) se obtuvo en forma de un aceite de color marrón pálido de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 b) mediante el uso del [5-(3-etilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (42 a) (19,8 g, 53,2 mmol) y polvo de hierro (14,9 g, 266 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,56 (9H, s), 2,61 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,15 (3H, s), 3,66 (2H, s a), 6,73 - 6,84 (5H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz).

45 (42 c) [6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

El compuesto del título deseado (15,0 g, rendimiento: 83%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-etilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (42 b) (18,2 g, 53,2 mmol) y ácido glicólico (8,09 g, 106 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,63 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,77 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 6,86 (1H, s), 6,94 - 6,95 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(42 d) 3-[[6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título deseado (18,5 g, rendimiento: 80%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 d) mediante el uso del [6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (42 c) (12,5 g, 44,3 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (10,1 g, 66,5 mmol), tri-n-butilfosfina (17,9 g, 88,7 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (22,4 g, 88,7 mmol).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,23 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,63 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,82 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,87 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 - 7,32 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,72 - 7,74 (2H, m).

(42 e) ácido 3-[[6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

- 15 El compuesto del título deseado (14,2 g, rendimiento: 83%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (33 e) mediante el uso del 3-[[6-(3-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (42 d) (14,7 g, 35,3 mmol).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,15 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,57 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,81 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,84 (1H, s), 6,92 - 9,95 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,37 - 7,40 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,63 - 7,65 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB+) m/z: 403 (M + H)⁺.

P. f.: 204 - 208 °C.

(Ejemplo 43) ácido 3-[[6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 178)

- 25 (43 a) 5-(2,4-difluorofenoxi)-N-metil-2-nitroanilina

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 2,4-difluorofenol (5,2 g, 38 mmol), 5-cloro-N-metilnitroanilina (6,5 g, 35 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,8 g, 46 mmol) y N,N-dimetilformamida (80 ml). El sólido de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(43 b) 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-N-metilaminoanilina

- 30 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso de la 5-(2,4-difluorofenoxi)-N-metil-2-nitroanilina (9,8 g, 35 mmol) producida en el Ejemplo (43 a), polvo de hierro (9,3 g, 170 mmol), cloruro de amonio (0,93 g, 17 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite de color marrón rojizo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(43 c) [6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

- 35 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso de la 4-(2,4-difluorofenoxi)-2-N-metilaminoanilina producida en el Ejemplo (43 b) (2,4 g, 7,0 mmol), ácido glicólico (3,1 g, 41 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto deseado (7,7 g, rendimiento: 76%) en forma de un sólido de color gris rojizo.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,74 (3H, s), 4,58 (1H, s a), 4,87 (2H, s), 6,79 - 6,90 (2H, m), 6,90 - 7,07 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

- 45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(2,4-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (43 c) (0,25 g, 0,86 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,43 ml, 1,7 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,43 g, 1,7 mmol) y diclorometano (4,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,31 g, rendimiento: 84%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,81 - 6,88 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,94 - 7,07 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,66 - 7,76 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 425 (M + H)⁺.

(43 e) ácido 3-[[6-(2,4-difluorfenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]metoxi] benzoico

5 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(2,4-difluorfenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (43 d) (0,31 g, 0,73 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,2 ml, 1,2 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,14 g, rendimiento: 48%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,80 (3H, s), 5,45 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,05 - 7,12 (1H, m), 7,19 (1H, dt, J = 5,9, 9,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,32 - 7,37 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 7,82 Hz), 7,44 - 7,51 (1H, m), 7,54 - 7,59 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 411 (M + H)⁺.

10 Análisis calculado para C₂₂H₁₆F₂N₂O₄ + 0,50 H₂O: C, 63,01; H, 4,09; F, 9,06; N, 6,68. Encontrado C, 63,13; H, 3,86; F, 9,20; N, 6,70.

(Ejemplo 44) ácido 3-[[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 166)

(44 a) metil[5-(2-metilfenoxi)-2-nitrofenil] carbamato de terc-butilo

15 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 2-metilfenol (4,53 g, 41,9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 34,9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1,59 g, 41,9 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(44 b) [2-amino-5-(2-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

20 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del metil[5-(2-metilfenoxi)-2-nitrofenil] carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (44 a) (12,5 g, 34,9 mmol), polvo de hierro (9,74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0,933 g, 17,4 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(44 c) [1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-benzimidazol-2-il] metanol

25 El compuesto del título deseado (6,71 g, rendimiento: 72%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(2-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (44 b) (11,5 g, 34,9 mmol) y ácido glicólico (3,98 g, 52,3 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,28 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,86 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,83 - 6,87 (1H, m), 6,91 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,03 - 7,08 (1H, m), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,29 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(44 d) 3-[[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

30 El compuesto del título deseado (7,33 g, rendimiento: 81%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-benzimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (44 c) (6,00 g, 22,4 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4,08 g, 26,8 mmol), tri-n-butilfosfina (8,38 ml, 33,5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (8,46 g, 33,5 mmol).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,29 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,3, 9,0 Hz), 7,04 - 7,10 (1H, m), 7,13 - 7,19 (1H, m), 7,25 - 7,32 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,66 - 7,73 (3H, m).

(44 e) ácido 3-[[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metoxi] benzoico

40 El compuesto del título deseado (6,13 g, rendimiento: 98%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[1-metil-6-(2-metilfenoxi)-1H-benzimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (6,50 g, 16,2 mmol) obtenido en el Ejemplo (44 d) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (24,2 ml, 24,2 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,45 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,14 - 7,21 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 13,03 (1H, s).

45 MS (FAB) m/z: 389 (M + H)⁺.

(Ejemplo 45) ácido 3-[[6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 184)

(45 a) [5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

5 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 2-fluoro-5-metilfenol (5,1 g, 40 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10 g, 36 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,6 g, 40 mmol) y N,N-dimetilformamida (70 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(45 b) [2-amino-5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

10 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (45 a) (15 g, 40 mmol), polvo de hierro (11 g, 200 mmol), cloruro de amonio (1,1 g, 20 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(45 c) [6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

15 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(2-fluoro-5-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (45 b) (15 g, 40 mmol), ácido glicólico (4,0 g, 52 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (30 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) para obtener el compuesto deseado (8,0 g, rendimiento: 70%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,27 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,89 (2H, s), 6,78 - 6,84 (1H, m), 6,85 - 6,91 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,6, 10,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9,0 Hz).

20 (45 d) 3-[[6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

25 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (45 c) (0,25 g, 0,94 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,16 g, 1,0 mmol), tri-n-butilfosfina (0,47 ml, 1,9 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,47 g, 1,9 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0,20 g, rendimiento: 49%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,27 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,82 (1H, s), 6,86 - 6,92 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 10,6 Hz), 7,28 - 7,31 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 - 7,73 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 421 (M + H)⁺.

30 (45 e) ácido 3-[[6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (45 d) (0,20 g, 0,46 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,70 ml, 0,70 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,18 g, rendimiento: 95%) en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,23 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,87 (1H, s), 6,93 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 6,94 - 6,99 (1H, m), 7,22 - 7,31 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,62 - 7,68 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

40 Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₄ + 0,20 H₂O: C, 67,38; H, 4,77; F, 4,63; N, 6,83. Encontrado C, 67,43; H, 4,71; F, 4,80; N, 6,87.

(Ejemplo 46) ácido 3-[[6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 183)

(46 a) [5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

45 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 4-fluoro-2-metilfenol (5,28 g, 41,9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 34,9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1,59 g, 41,9 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(46 b) [2-amino-5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

5 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (46 a) (13,1 g, 34,9 mmol), polvo de hierro (9,74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0,933 g, 17,4 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(46 c) [6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

10 El compuesto del título deseado (8,62 g, rendimiento: 86%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(4-fluoro-2-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (46 b) (12,1 g, 34,9 mmol) y ácido glicólico (3,98 g, 52,3 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,86 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,84 - 6,90 (3H, m), 6,96 - 7,00 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

15 El compuesto del título deseado (8,49 g, rendimiento: 77%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (46 c) (7,50 g, 26,2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4,78 g, 31,4 mmol), tri-n-butilfosfina (7,85 ml, 31,4 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (7,93 g, 31,4 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,84 - 7,02 (4H, m), 7,25 - 7,33 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,66 - 7,74 (3H, m).

20 (46 e) ácido 3-[[6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

El compuesto del título deseado (6,48 g, rendimiento: 89%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (46 d) (7,50 g, 17,8 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (26,8 ml, 26,8 mmol).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,22 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,45 (2H, s), 6,82 - 6,91 (2H, m), 6,98 - 7,05 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 3,1,9,4 Hz), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 - 7,59 (1H, m), 7,60 - 7,65 (2H, m), 13,03 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

30 **(Ejemplo 47) ácido 3-[[6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 195)**

(47 a) [5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

35 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (27 a) mediante el uso del conocido [documento WO2005037763] 3-fluoro-5-metoxifenol (4,5 g, 32 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (7,7 g, 27 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,3 g, 32 mmol) y N,N-dimetilformamida (60 ml) para obtener el compuesto deseado (3,7 g, rendimiento: 57%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,32 (6H, s), 1,50 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,37 - 6,46 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,86 - 6,96 (2H, m), 7,91 - 8,03 (1H, m).

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

40 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (47 a) (3,7 g, 9,5 mmol), polvo de hierro (2,5 g, 47 mmol), cloruro de amonio (0,25 g, 4,7 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite de color marrón pálido resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(47 c) [6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (47 b) (3,1 g, 8,7 mmol), ácido glicólico (0,86 g, 11 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (10 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) para obtener el compuesto deseado (2,0 g, rendimiento: 75%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,72 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,90 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 2,9, 6,8 Hz), 6,57 - 6,63 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,0, 10,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(47 d) 3-[[6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metoxilbenzoato de metilo

5 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(3-fluoro-5-metoxi-fenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (47 c) (0,35 g, 1,2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,19 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,58 ml, 2,3 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,58 g, 2,3 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0,31 g, rendimiento: 60%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,75 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 6,27 (1H, ddd, J = 2,0, 2,2, 10,0 Hz), 6,32 - 6,37 (2H, m), 6,98 - 7,09 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 2,7, 8,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, dt, J = 1,3, 7,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 1,2, 8,2 Hz).

10 MS (FAB) m/z: 437 (M + H)⁺.

(47 e) ácido 3-[[6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

15 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (47 d) (0,31 g, 0,70 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,1 ml, 1,1 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,20 g, rendimiento: 67%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,73 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,33 (1H, dt, J = 2,3, 10,3 Hz), 6,56 (1H, dt, J = 2,4, 11,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,37 - 7,48 (3H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 423 (M + H)⁺.

20 Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₆ + 0,20 H₂O: C, 64,85; H, 4,59; F, 4,46; N, 6,58. Encontrado C, 64,77; H, 4,50; F, 4,58; N, 6,65.

(Ejemplo 48) ácido 3-[[6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 182)

(48 a) [5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

25 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 2-fluoro-4-metilfenol (5,0 g, 40 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10 g, 36 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,6 g, 40 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(48 b) [2-amino-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

30 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (48 a) (14 g, 36 mmol), polvo de hierro (10 g, 180 mmol), cloruro de amonio (0,96 g, 18 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite de color marrón resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(48 c) [6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

35 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(2-fluoro-4-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (48 b) (13 g, 36 mmol), ácido glicólico (3,0 g, 47 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (30 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) para obtener el compuesto deseado (9,0 g, rendimiento: 87%) en forma de un sólido de color marrón pálido, que se usó directamente en la siguiente reacción.

40 (48 d) 3-[[6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (48 c) (0,35 g, 1,2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,19 g, 1,3 mmol), tri-n-butilfosfina (0,58 ml, 2,3 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,58 g, 2,3 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (0,38 g, rendimiento: 78%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,36 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,88 - 7,04 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,65 - 7,75 (3H, m).

MS (FAB) m/z: 421 (M + H)⁺.

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

5 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(2-fluoro-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (48 d) (0,38 g, 0,90 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,4 ml, 1,4 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 ml) para obtener el compuesto deseado (0,41 g, rendimiento: 100%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,31 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,45 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 6,99 - 7,02 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,21 (1H, s), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 - 7,59 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

10 Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₄ + 0,20 H₂O: C, 67,38; H, 4,77; F, 4,63; N, 6,83. Encontrado C, 67,46; H, 4,72; F, 4,75; N, 6,89.

(Ejemplo 49) ácido 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 168)

(49 a) metil[5-(4-metilfenoxi)-2-nitrofenil] carbamato de terc-butilo

15 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un polvo de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 4-metilfenol (4,53 g, 41,9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 34,9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1,59 g, 41,9 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(49 b) [2-amino-5-(4-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

20 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del metil[5-(4-metilfenoxi)-2-nitrofenil] carbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (49 a) (12,5 g, 34,9 mmol), polvo de hierro (9,74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0,933 g, 17,4 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

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

25 El compuesto del título deseado (8,31 g, rendimiento: 89%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(4-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (49 b) (11,5 g, 34,9 mmol) y ácido glicólico (3,98 g, 52,3 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,34 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,86 (2H, s), 6,87 - 6,92 (3H, m), 6,95 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

30 El compuesto del título deseado (9,40 g, rendimiento: 83%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón blanquecino de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (49 c) (7,50 g, 28,0 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (5,10 g, 33,5 mmol), tri-n-butilfosfina (8,38 ml, 33,5 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (8,46 g, 33,5 mmol).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,34 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,89 - 6,97 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 - 7,31 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,66 - 7,74 (3H, m).

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

40 El compuesto del título deseado (5,91 g, rendimiento: 68%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo (9,00 g, 22,4 mmol) obtenido en el Ejemplo (49 d) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (33,6 ml, 33,6 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2,28 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,87 - 6,94 (3H, m), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 - 7,67 (2H, m), 13,05 (1H, s).

45 MS (FAB) m/z: 389 (M + H)⁺.

(Ejemplo 50) ácido 3-[[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 185)

(50 a) [5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

5 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 5-fluoro-2-metilfenol (5,28 g, 41,9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 34,9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1,59 g, 41,9 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(50 b) [2-amino-5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

10 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (50 a) (13,1 g, 34,9 mmol), polvo de hierro (9,74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0,933 g, 17,4 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(50 c) [6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

15 El compuesto del título deseado (8,52 g, rendimiento: 85%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(5-fluoro-2-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (50 b) (12,1 g, 34,9 mmol) y ácido glicólico (3,98 g, 52,3 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,26 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 2,4, 10,3 Hz), 6,73 (1H, dt, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,16 - 7,20 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz).

20 (50 d) 3-[[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

El compuesto del título deseado (7,15 g, rendimiento: 65%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (50 c) (7,50 g, 26,2 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4,78 g, 31,4 mmol), tri-n-butilfosfina (7,85 ml, 31,4 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (7,93 g, 31,4 mmol).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,27 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 2,7, 9,8 Hz), 6,74 4 (1H, dt, J = 2,7, 8,2 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,17 - 7,22 (1H, m), 7,27 - 7,32 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,67 - 7,76 (3H, m).

(50 e) ácido 3-[[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

30 El compuesto del título deseado (6,29 g, rendimiento: 93%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (50 d) (7,00 g, 16,7 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (25,0 ml, 25,0 mmol).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,24 4 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 2,5, 10,4 Hz), 6,85 - 6,95 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,31 - 7,41 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 - 7,66 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,04 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

(Ejemplo 51) ácido 3-[[6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 191)

(51 a) [5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

40 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (27 a) mediante el uso del conocido [Can. J. Chem., 1988, Vol. 66, págs. 1479 - 1482] 2-fluoro-5-metoxifenol (4,6 g, 32 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (7 g, 36 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,3 g, 32 mmol) y N,N-dimetilformamida (60 ml) para obtener el compuesto deseado (5,5 g, rendimiento: 57%) en forma de un aceite de color amarillo.

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,32 (6H, s), 1,50 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,80 (3H, s), 6,67 - 6,92 (4H, m), 7,15 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(51 b) [2-amino-5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

50 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (51 a) (5,5 g, 14 mmol), polvo de hierro (6,5 g, 120 mmol), cloruro de amonio (0,65 g, 12 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite resultante se

usó directamente en la siguiente reacción.

(51 c) [6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

5 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (51 b) (5,0 g, 14 mmol), ácido glicólico (1,4 g, 18 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (30 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) para obtener el compuesto deseado (2,3 g, rendimiento: 64%) en forma de un sólido de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,72 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,90 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 2,9, 6,8 Hz), 6,57 - 6,63 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,0, 10,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz).

10 (51 d) 3-[[6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

15 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (51 c) (2,7 g, 8,8 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (1,3 g, 8,8 mmol), tri-n-butilfosfina (4,4 ml, 18 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (4,5 g, 18 mmol) y diclorometano (4 ml) para obtener el compuesto deseado (3,7 g, rendimiento: 95%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,72 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 3,1, 6,7 Hz), 6,61 (1H, dt, J = 3,3, 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,0, 10,2 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 2,5, 9,2 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,67 - 7,70 (1 H, m), 7,70 - 7,74 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 437 (M + H)⁺.

20 (51 e) ácido 3-[[6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(2-fluoro-5-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (51 d) (3,7 g, 8,4 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (13 ml, 13 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) para obtener el compuesto deseado (2,9 g, rendimiento: 81%) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,68 (4H, s), 3,81 (3H, s), 5,43 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 2,9, 6,8 Hz), 6,73 (1H, dt, J = 3,3, 9,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,24 - 7,40 (4H, m), 7,54 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 7,61 (1 H, s a), 7,65 (1 H, d, J = 9,0 Hz).

MS (FAB) m/z: 423 (M + H)⁺.

30 Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₆ + 0,20 H₂O: C, 64,85; H, 4,59; F, 4,46; N, 6,58. Encontrado C, 64,74; H, 4,38; F, 4,63; N, 6,51.

(Ejemplo 52) ácido 3-{{6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico (Compuesto N° 1 - 177)

(52 a) 3-{{6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoato de metilo

35 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del conocido [documento US6432993 B1] {6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol (0,30 g, 1,0 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,15 g, 1,0 mmol), tri-n-butilfosfina (0,50 ml, 2,0 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,51 g, 2,0 mmol) y diclorometano (3,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,37 g, rendimiento: 84%) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,93 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,27 - 6,35 (1H, m), 6,43 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,4 - 6,51 (1 H, m), 7,00 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 3,3, 8,8 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,66 - 7,75 (3 H, m).

MS (FAB) m/z: 432 (M + H)⁺.

(52 b) ácido 3-{{6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoico

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-{{6-[3-(dimetilamino)fenoxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi} benzoato de metilo producido en el Ejemplo (52 a) (0,44 g, 1,0 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,5 ml, 1,5 mmol) y 1,4-dioxano (1,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,33 g, rendimiento: 79%) en forma de un sólido de color blanco.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,87 (6H, s), 3,81 (3 H, s), 5,46 (2H, s), 6,18 (1H, dd, J = 2,4, 7,4 Hz), 6,36 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 2,4, 7,8 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,12 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 1,2, 2,7 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,56 - 7,60 (1H, m), 7,62 - 7,65 (2H, m), 13,03 (1H, s

a).

MS (FAB) m/z: 418 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₄H₂₃N₃O₄ + 0,20 H₂O: C, 68,46; H, 5,60; N, 9,98. Encontrado C, 68,33; H, 5,52; N, 9,98.

5 **(Ejemplo 53) ácido 3-[[6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 206)**

(53 a) [5-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

10 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3-metoxi-5-metilfenol (4,9 g, 35 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (8,1 g, 1,7 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 1,7 g, 42 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(53 b) [2-amino-5-(3-metoxi-5-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

15 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (53 a) (11 g, 28 mmol), polvo de hierro (7,6 g, 140 mmol), cloruro de amonio (0,75 g, 14 mmol), etanol (40 ml) y agua (10 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(53 c) [6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

20 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-metoxi-5-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (53 b) (10 g, 28 mmol), ácido glicólico (2,8 g, 37 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). El sólido de color marrón pálido resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(53 d) 3-[[6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

25 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (53 c) (5,1 g, 17 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2,6 g, 17 mmol), tri-n-butilfosfina (8,6 ml, 34 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (8,6 g, 34 mmol) y diclorometano (50 ml). El sólido de color marrón pálido resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(53 e) ácido 3-[[6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

30 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (53 d) (7,4 g, 17 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (26 ml, 26 mmol) y 1,4-dioxano (25 ml) para obtener el compuesto deseado (5,2 g, rendimiento: 70%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,22 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,36 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,50 (1H, s), 6,93 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 - 7,61 (1H, m), 7,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 13,04 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 419 (M + H)⁺.

35 Análisis calculado para C₂₄H₂₂N₂O₅: C, 68,89; H, 5,30; N, 6,69. Encontrado C, 68,64; H, 5,26; N, 6,59.

(Ejemplo 54) ácido 3-[[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 204)

(54 a) [5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

40 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 5-fluoro-2-metilfenol (5,78 g, 41,9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 34,9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1,59 g, 41,9 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(54 b) [2-amino-5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

45 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (54 a) (13,6 g, 34,9 mmol), polvo de hierro (9,74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0,933 g, 17,4 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

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

El compuesto del título deseado (8,93 g, rendimiento: 86%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3-metoxi-4-metilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (54 b) (12,5 g, 34,9 mmol) y ácido glicólico (3,98 g, 52,3 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,19 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,87 (2H, s), 5,10 (1H, s), 6,45 (1H, dd, J = 2,3, 8,2 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,03 - 7,07 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

El compuesto del título deseado (8,26 g, rendimiento: 71%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (54 c) (8,00 g, 26,8 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4,90 g, 32,2 mmol), tri-n-butilfosfina (8,04 ml, 32,2 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (8,12 g, 32,2 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,19 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 - 7,31 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 - 7,73 (3H, m).

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

El compuesto del título deseado (7,44 g, rendimiento: 96%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(3-metoxi-4-metilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (54 d) (8,00 g, 18,5 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (27,8 ml, 27,8 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,11 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 2,3, 7,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,36 - 7,42 (1H, m), 7,46 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,56 - 7,61 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 - 7,65 (1H, m).

MS (EI) m/z: 418 M⁺.

(Ejemplo 55) ácido 3-[[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 198)

(55 a) [5-(3,4-dimetilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3,4-dimetilfenol (5,11 g, 41,9 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (10,0 g, 34,9 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1,59 g, 41,9 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(55 b) [2-amino-5-(3,4-dimetilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(3,4-dimetilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (55 a) (13,0 g, 34,9 mmol), polvo de hierro (9,74 g, 174 mmol) y cloruro de amonio (0,933 g, 17,4 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(55 c) [6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

El compuesto del título deseado (7,98 g, rendimiento: 81%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(3,4-dimetilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo (55 b) (11,9 g, 34,9 mmol) y ácido glicólico (3,98 g, 52,3 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,86 (2H, s), 4,94 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

El compuesto del título deseado (8,36 g, rendimiento: 81%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (55 c) (7,00 g, 24,8 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (4,53 g, 29,8 mmol), tri-n-butilfosfina (7,43 ml, 29,8 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (7,51 g, 29,8 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,75 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 - 7,31 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,66 - 7,73 (3H, m).

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

- 5 El compuesto del título deseado (6,21 g, rendimiento: 80%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(3,4-dimetilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (55 d) (8,00 g, 19,2 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (28,8 ml, 28,8 mmol).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,18 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,71 (1 H, dd, J = 2,7, 7,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56 - 7,60 (1H, m), 7,61 - 7,65 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 402 M⁺.

(Ejemplo 56) ácido 3-[[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 171)

(56 a) [5-(4-etilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

- 15 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 4-etilfenol (4,0 g, 33 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (7,5 g, 26 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2,0 g, 51 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(56 b) [2-amino-5-(4-etilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

- 20 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(4-etilfenoxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (56 a) (11 g, 26 mmol), polvo de hierro (7,0 g, 130 mmol), cloruro de amonio (0,70 g, 13 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite de color rojo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(56 c) [6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

- 25 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (34 c) mediante el uso del [2-amino-5-(4-etilfenoxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (56 b) (9,0 g, 26 mmol), ácido glicólico (2,6 g, 34 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado (5,8 g, rendimiento: 78%) en forma de un sólido de color marrón pálido, que se usó directamente en la siguiente reacción.

- 30 (56 d) 3-[[6-(4-etilfenoxi)-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 (28 d) mediante el uso del [6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (56 c) (5,3 g, 19 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2,8 g, 19 mmol), tri-n-butilfosfina (9,3 ml, 37 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (9,4 g, 37 mmol) y diclorometano (50 ml) para obtener el compuesto deseado (5,6 g, rendimiento: 72%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

35 MS (FAB) m/z: 417 (M + H)⁺.

(56 e) ácido 3-[[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

- 40 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(4-etilfenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (56 d) (5,6 g, 14 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml, 20 mmol) y 1,4-dioxano (25 ml) para obtener el compuesto deseado (5,1 g, rendimiento: 94%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,80 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,87 - 6,94 (3H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,7, 8,1 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 - 7,67 (2H, m), 13,03 (1H, s a).

45 MS (FAB) m/z: 403 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₄H₂₂N₂O₄ + 0,20 H₂O: C, 70,99; H, 5,56; N, 6,90. Encontrado C, 70,82; H, 5,32; N, 6,88.

(Ejemplo 57) ácido 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 210)

(57 a) [5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

5 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso del conocido [J. Am. Chem. Soc., 1948, Vol. 70, pág. 3619] 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol (2,2 g, 16 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (4,0 g, 14 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,66 g, 16 mmol) y N-metilpirrolidinona (30 ml). El aceite de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(57 b) [2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

10 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (57 a) (5,4 g, 14 mmol), polvo de hierro (3,7 g, 70 mmol), cloruro de amonio (0,37 g, 7,0 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(57 c) 3-[2-({2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil}amino)-2-oxoetoxi] benzoato de metilo

15 Se disolvieron el [2-amino-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (57 b) (5,0 g, 14 mmol) y ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acético (2,9 g, 14 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (3,2 g, 17 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2,2 horas. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de una extracción con diclorometano dos veces. Después, las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(57 d) monoclóhidrato de 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

25 Se disolvió el 3-[2-({2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)fenil}amino)-2-oxoetoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (57 c) (7,7 g, 14 mmol) en una solución de ácido clorhídrico 5 N - acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido de color rojo pálido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto deseado (7,9 g, rendimiento: 100%).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,15 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,57 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,69 (2H, s), 6,47 (2H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 - 7,56 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 9,3 Hz).

MS (FAB) m/z: 431 (M + H)⁺.

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

35 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del monoclóhidrato de 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (57 d) (6,5 g, 14 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (56 ml, 56 mmol) y 1,4-dioxano (60 ml) para obtener el compuesto deseado (4,3 g, rendimiento: 74%) en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,13 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,81 (3H, s), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,46 (2H, s), 6,39 - 6,44 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 1,2, 1,4, 7,6 Hz), 7,62 - 7,66 (2H, m), 13,04 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 417 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₄H₂₀N₂O₅ + 0,33 H₂O: C, 68,24; H, 4,93; N, 6,63. Encontrado C, 68,34; H, 4,84; N, 6,79.

(Ejemplo 58) ácido 3-[[6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 211)

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

50 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de sesamol (2,9 g, 21 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (5,0 g, 17 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 0,82 g, 21 mmol) y N-metilpirrolidinona (50 ml). El aceite de color marrón resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(58 b) [2-amino-5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (58 a) (6,8 g, 17 mmol), polvo de hierro (4,7 g, 87 mmol), cloruro de amonio (0,47 g, 8,7 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El aceite de color marrón resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(58 c) 3-[2-({4-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}amino)-2-oxoetoxi] benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (57 c) mediante el uso del [2-amino-5-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (58 b) (6,7 g, 17 mmol), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acético (3,7 g, 17 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (4,0 g, 21 mmol) y diclorometano (70 ml) para obtener un sólido, que se usó directamente en la siguiente reacción.

(58 d) monoclóhidrato de 3-{{6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-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 (57 d) mediante el uso del 3-[2-({4-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}amino)-2-oxoetoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (58 c) (9,6 g, 17 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 5 N - acetato de etilo (50 ml) para obtener el compuesto deseado (7,3 g, rendimiento: 89%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,11 (3H, s a), 3,93 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,99 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 6,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,82 (1H, s a), 6,86 - 6,93 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 2,2, 8,0 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s a), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(58 e) ácido 3-{{6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi} benzoico

La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del monoclóhidrato de 3-{{6-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi} benzoato de metilo producido en el Ejemplo (58 d) (7,3 g, 15 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (31 ml, 62 mmol) y 1,4-dioxano (60 ml) para obtener el compuesto deseado (6,3 g, rendimiento: 98%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,80 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,03 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 2,5, 8,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 - 6,93 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56 - 7,60 (1H, m), 7,61 - 7,66 (2H, m), 13,07 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 419 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₁₈N₂O₆ + 0,25 H₂O: C, 65,32; H, 4,41; N, 6,62. Encontrado C, 65,54; H, 4,71; N, 6,65.

(Ejemplo 59) ácido 3-{{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}-5-fluorobenzoico (Compuesto N° 1 - 220)

(59 a) 3-{{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}-5-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título deseado (362 mg, rendimiento: 81%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (9 b) (300 mg, 0,978 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (200 mg, 1,17 mmol), tri-n-butilfosfina (0,366 ml, 1,47 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (370 mg, 1,47 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,71 - 6,76 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 2,7, 10,2 Hz), 7,00 - 7,06 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,36 - 7,41 (1H, m), 7,53 - 7,56 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J = 0,6, 8,6 Hz).

(59 b) ácido 3-{{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}-5-fluorobenzoico

El compuesto del título deseado (292 mg, rendimiento: 85%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-{{6-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}-5-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (59 a) (354 mg, 0,772 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,16 ml, 1,16 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,83 (3H, s), 5,52 (2H, s), 6,83 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 9,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 2,7, 10,6 Hz), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,35 (1H, ddd, J = 2,3, 2,3, 10,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 - 7,51 (1H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 445 (M + H)⁺.

(Ejemplo 60) ácido 3-fluoro-5-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 218)

(60 a) 3-fluoro-5-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

5 El compuesto del título deseado (387 mg, rendimiento: 84%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (29 c) (300 mg, 1,06 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (197 mg, 1,16 mmol), tri-n-butilfosfina (0,395 ml, 1,58 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (399 mg, 1,58 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,78 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,56 - 6,60 (2H, m), 6,63 - 6,67 (1H, m), 7,00 - 7,07 (3H, m), 7,19 - 7,26 (1H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,53 - 7,56 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 9,0 Hz).

10 (60 b) ácido 3-fluoro-5-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

El compuesto del título deseado (303 mg, rendimiento: 83%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-fluoro-5-[[6-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (60 a) (376 mg, 0,862 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,29 ml, 1,29 mmol).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,72 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,50 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 2,2, 8,1 Hz), 6,56 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,28 - 7,33 (1H, m), 7,33 - 7,38 (2H, m), 7,48 - 7,51 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz).

MS (FAB) m/z: 423 (M + H)⁺.

20 **(Ejemplo 61) ácido 3-fluoro-5-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 212)**

(61 a) 3-fluoro-5-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

25 El compuesto del título deseado (426 mg, rendimiento: 91%) se obtuvo en forma de un polvo de color rosa de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (7 c) (300 mg, 1,10 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (206 mg, 1,21 mmol), tri-n-butilfosfina (0,413 ml, 1,65 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (417 mg, 1,65 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,66 - 6,72 (1H, m), 6,75 - 6,81 (2H, m), 7,01 - 7,06 (3H, m), 7,23 - 7,30 (1H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,54 - 7,56 (1H, m), 7,75 - 7,78 (1H, m).

(61 b) ácido 3-fluoro-5-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

30 El compuesto del título deseado (304 mg, rendimiento: 80%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-fluoro-5-[[6-(3-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (61 a) (395 mg, 0,931 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,40 ml, 1,40 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,83 (3H, s), 5,52 (2H, s), 6,77 - 6,85 (2H, m), 6,89 - 6,95 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,28 - 7,44 (4H, m), 7,49 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,3 Hz), 13,37 (1H, s).

35 MS (FAB) m/z: 411 (M + H)⁺.

(Ejemplo 62) ácido 3-fluoro-5-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 219)

(62 a) 3-fluoro-5-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

40 El compuesto del título deseado (432 mg, rendimiento: 94%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (30 c) (300 mg, 1,06 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (197 mg, 1,16 mmol), tri-n-butilfosfina (0,395 ml, 1,58 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (399 mg, 1,58 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,87 - 6,93 (3H, m), 6,97 - 7,05 (4H, m), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,52 - 7,55 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz).

45 (62 b) ácido 3-fluoro-5-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

El compuesto del título deseado (332 mg, rendimiento: 82%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-fluoro-5-[[6-(4-metoxifenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (62 a) (420 mg, 0,962 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,44 ml, 1,44 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,74 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,49 (2H, s), 6,89 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 6,92 - 7,01 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27 - 7,37 (2H, m), 7,47 - 7,50 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,37 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 423 (M + H)⁺.

5 **(Ejemplo 63) ácido 3-fluoro-5-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 213)**

(63 a) 3-fluoro-5-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

10 El compuesto del título deseado (263 mg, rendimiento: 56%) se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol obtenido en el Ejemplo (27 c) (300 mg, 1,10 mmol), 5-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (206 mg, 1,21 mmol), tri-n-butilfosfina (0,413 ml, 1,65 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (417 mg, 1,65 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,81 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,92 - 7,09 (7H, m), 7,35 - 7,41 (1H, m), 7,52 - 7,56 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 9,0 Hz).

(63 b) ácido 3-fluoro-5-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

15 El compuesto del título deseado (197 mg, rendimiento: 80%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-fluoro-5-[[6-(4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (63 a) (255 mg, 0,601 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (0,900 ml, 0,900 mmol).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,81 (3H, s), 5,50 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 7,00 - 7,06 (2H, m), 7,16 - 7,24 (2H, m), 7,28 - 7,32 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 2,3, 10,6 Hz), 7,47 - 7,50 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 13,37 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 411 (M + H)⁺.

(Ejemplo 64) ácido 3-[[1-metil-(6-tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 208)

(64 a) [5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

25 La sustancia del título (1,59 g, rendimiento: 60%) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo mediante una síntesis de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de tetrahydro-4-piranol (780 mg, 7,5 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,15 g, 7,5 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 290 mg, 7,5 mmol) y N,N-dimetilformamida (30 ml) y una purificación mediante el uso de un sistema de purificación automático (Isco, 15% de acetato de etilo - hexano).

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, s), 1,50 (3H, s), 3,26 (3H, s), 6,81 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 6,85 (1H, s a), 7,07 - 7,17 (4H, m), 7,93 - 7,97 (1H, m).

(64 b) [2-amino-5-(6-tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

35 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(6-tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (64 a) (3,2 g, 8,8 mmol), polvo de hierro (2,4 g, 12 mmol), cloruro de amonio (0,24 g, 1,2 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El aceite resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(64 c) [6-(6-tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

40 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(6-tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (64 b) (2,9 g, 8,8 mmol), ácido glicólico (1,0 g, 13 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 N - 1,4-dioxano (40 ml). El aceite de color marrón oscuro resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(64 d) 3-[[1-metil-(6-tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(6-tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (64 c) (0,30 g, 1,1 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (0,25 g, 1,7 mmol), tri-n-butilfosfina (0,55 ml, 2,2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (0,56 g, 2,2 mmol) y diclorometano (6,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,36 g, rendimiento: 81%).

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,39 (2H, s), 6,94 - 7,05 (5H, m), 7,29 (1H, s a), 7,38 (1 H, t, J = 7,82 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,82 Hz), 7,71 - 7,74 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 407 (M + H)⁺.

(64 e) ácido 3-[[1-metil-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

- 5 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[1-metil-(6-tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (64 d) (0,34 g, 0,84 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml, 1,3 mmol) y 1,4-dioxano para obtener el compuesto deseado (0,10 g, rendimiento: 37%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,81 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 2,44, 8,79 Hz), 7,01 - 7,04 (2H, m), 7,19 (2H, t, J = 8,79 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,44 Hz), 7,37 - 7,39 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,81 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,81 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,79 Hz), 7,63 (1H, s), 13,03 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 393 (M + H)⁺.

- 10 Análisis calculado para C₂₄H₂₂N₂O₅ + 0,14 H₂O: C, 66,91; H, 4,41; N, 7,09; F, 4,81. Encontrado C, 66,85; H, 4,46; N, 7,21; F, 4,81.

(Ejemplo 66) ácido 3-[[1-metil-(6-tetrahidrofuran-3-iloxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 209)

(66 a) [5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo

- 15 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3-hidroxitetrahidrofurano (881 mg, 10 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil) metilcarbamato de terc-butilo (2,87 g, 10 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 380 mg, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (40 ml). El aceite resultante (2,93 g) se usó directamente en la siguiente reacción.

(66 b) [2-amino-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo

- 20 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso del [5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-2-nitrofenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (66 a) (2,93 g, 8,7 mmol), polvo de hierro (2,3 g, 43 mmol), cloruro de amonio (0,23 g, 4,3 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml). El aceite resultante (2,67 g) se usó directamente en la siguiente reacción.

(66 c) [6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol

- 25 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 c) mediante el uso del [2-amino-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil] metilcarbamato de terc-butilo producido en el Ejemplo (66 b) (2,67 g, 8,7 mmol), ácido glicólico (1,0 g, 13,0 mmol), una solución de ácido clorhídrico 5 N (25 ml) y dioxano (25 ml). El aceite resultante (1,39 g, rendimiento: 65%) se usó directamente en la siguiente reacción.

(66 d) 3-[[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo

- 30 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 d) mediante el uso del [6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il] metanol producido en el Ejemplo (66 c) (1,39 g, 5,6 mmol), 3-hidroxibenzoato de metilo (2,83 g, 11,2 mmol), tri-n-butilfosfina (2,8 ml, 11,2 mmol), 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (2,83 g, 11,2 mmol) y diclorometano (56 ml) para obtener el compuesto deseado (1,28 g, rendimiento: 60%) en forma de un sólido incoloro.

- 35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,23 - 2,27 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,94 - 3,98 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,03 - 4,08 (3H, m), 5,01 - 5,05 (1H, m), 5,41 (2H, s), 6,80 - 6,82 (1H, m), 6,91 - 6,94 (1H, m), 7,30 - 7,34 (3H, m), 7,38 - 7,42 (1H, m), 7,68 - 7,72 (2H, m), 7,73 - 7,75 (1H, m).

MS (EI) m/z: 383 (M + H)⁺.

(66 e) ácido 3-[[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico

- 40 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (66 d) (1,28 g, 3,35 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (5,0 ml, 5,0 mmol) y 1,4-dioxano (5,0 ml) para obtener el compuesto deseado (0,55 g, rendimiento: 45%) en forma de un sólido incoloro.

- 45 RMN ¹H (DMSO-D₆, 400 MHz) δ: 1,92 - 2,01 (1H, m), 2,16 - 2,25 (1H, m), 3,71 - 3,91 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,03 - 5,08 (1H, m), 5,38 (2H, s), 6,76 - 6,81 (1H, m), 7,07 - 7,10 (1H, m), 7,31 - 7,36 (1H, m), 7,38 - 7,43 (1H, m), 7,47 - 7,53 (2H, m), 7,57 - 7,60 (1H, m), 13,00 (1H, s a).

MS (FAB) m/z: 391 (M + Na)⁺.

Análisis calculado para C₂₀H₂₀N₂O₅ + 0,2 H₂O: C, 64,58; H, 5,53; N, 7,53. Encontrado C, 64,55; H, 5,43; N, 7,43.

(Ejemplo 68) ácido 3-[[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 227)

(68 a) 6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina

5 El compuesto del título deseado (1,94 g, rendimiento: 70%) se obtuvo en forma de un polvo de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 a) mediante el uso de 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (J. Med. Chem., 43, 3052, 2000, 1,88 g, 10 mmol), 3-fluoro-4-metilfenol (1,51 g, 12 mmol) e hidruro de sodio (56%, 0,46 g, 12,0 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 2,76 (3H, d, J = 4,7 Hz), 6,30 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,0, 10,6 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,75 (1H, s a).

10 (68 b) 6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-N²-metilpiridin-2,3-diamina

El compuesto del título deseado (1,73 g, rendimiento: 99%) se obtuvo en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (31 b) mediante el uso de la 6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina obtenida en el Ejemplo (68 a) (1,94 g, 7,0 mmol) y polvo de hierro (1,95 g, 35,0 mmol).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,24 (3H, s), 2,96 (3H, d, J = 4,7 Hz), 4,41 (1H, s a), 5,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,80 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,2 Hz).

(68 c) ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acético

20 Se agitó una solución de bromoacetato de t-butilo (506 g, 2,6 mol), 3-hidroxibenzoato de metilo (395 g, 2,60 mol) y carbonato de potasio (789 g, 5,71 mol) en DMF (2 l) a la temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo (2 l). La mezcla se lavó con agua (1 l) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acetato de t-butilo en bruto. Se añadieron anisol (100 ml) y ácido trifluoroacético (680 ml) a una solución del éster en cloruro de metileno (1 l), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en diisopropil éter para obtener el compuesto del título (476 g, 87%) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,93 (3H, s), 4,76 (2H, s), 7,18 (1H, dd, J = 2,7, 8,2 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 1,6, 2,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,4 Hz).

(68 d) 3-(2-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo

30 Se agitó una solución de la 6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-N²-metilpiridin-2,3-diamina obtenida en el Ejemplo (68 b) (1,11 g, 4,49 mmol), el ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acético obtenido en el Ejemplo (68 c) (0,94 g, 4,49 mmol), WSC-HCl (0,86 g, 4,49 mmol) y HOBt (0,61 g, 4,49 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a la temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (1,97 g, rendimiento: 79%) en forma de un aceite de color pardo.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,27 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,86 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,53 (1H, s a), 4,73 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,85 - 6,90 (2H, m), 7,15 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, ddd, J = 0,8, 2,7, 8,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 1,1, 2,4 Hz), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, dt, J = 1,1, 7,8 Hz).

(68 e) 3-[[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo

40 Se agitaron el 3-(2-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (68 d) (1,56 g, 3,55 mmol) y ácido acético (20 ml) a 80 °C durante un día. Después de dejar enfriar, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de una extracción con acetato de etilo (100 ml). Después, la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó mediante una cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (1,13 g, rendimiento: 76%) en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,29 (3H, d, J = 1,6 Hz), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 - 6,91 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,26 - 7,29 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 - 7,72 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

50 El compuesto del título deseado (0,79 g, rendimiento: 72%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (33 e) mediante el uso del 3-[[5-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (68 e) (1,13 g, 2,68 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,23 (3H, s), 3,70 (3H, s), 5,41 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,91 - 6,94 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 2,4, 11,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 1,2, 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (FAB+) m/z: 408 (M + H)⁺.

5 P. f.: 205 - 207 °C.

(Ejemplo 69) ácido 3-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 221)

(69 a) N-metil-6-(4-metilfenoxi)-3-nitropiridin-2-amina

10 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 4-metilfenol (5,0 g, 46 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7,4 g, 39 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2,0 g, 51 mmol) y N,N- dimetilformamida (50 ml). El sólido de color marrón oscuro resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(69 b) 3-amino-2-N-metilamino-6-(4-metilfenoxi) piridina

15 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 b) mediante el uso de la N-metil-6-(4-metilfenoxi)-3-nitropiridin-2-amina producida en el Ejemplo (69 a) (10 g, 39 mmol), polvo de hierro (11 g, 200 mmol), cloruro de amonio (1,1 g, 20 mmol), etanol (30 ml) y agua (15 ml). El aceite resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 6 / 1 → 3 / 2). El compuesto deseado (2,2 g, rendimiento: 25%) se obtuvo en forma de un aceite de color marrón oscuro mediante un secado a presión reducida.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,33 (3H, s), 2,91 (2H, s a), 2,97 (3H, d, J = 5,1 Hz), 4,41 (1H, s a), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz).

(69 c) 3-(2-[[2-(metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo

25 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 c) mediante el uso de la 3-amino-2-N-metilamino-6-(4-metilfenoxi) piridina (2,2 g, 9,7 mmol) producida en el Ejemplo (69 b), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acético (2,0 g, 9,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (2,2 g, 12 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,8 g, 12 mmol) y diclorometano (40 ml). El producto en bruto resultante se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolvente de elución: hexano / acetato de etilo = 3 / 1 → 6 / 5). El compuesto deseado (3,7 g, rendimiento: 90%) se obtuvo en forma de un aceite de color verde oscuro mediante un secado a presión reducida.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,35 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,72 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,02 - 7,08 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,20 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 8,2 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,73 (1H, s), 7,77 (1H, dt, J = 1,0, 1,2, 7,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 422 (M + H)⁺.

(69 d) monoclóhidrato de 3-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo

35 Se disolvió el 3-(2-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo producido en el Ejemplo (69 c) (3,7 g, 8,7 mmol) en ácido acético (40 ml), y la solución se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml) a la solución de reacción concentrada, seguido de una extracción con acetato de etilo (120 ml x 2). Las capas orgánicas resultantes se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (80 ml) y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el aceite de color marrón pálido se usó directamente en la siguiente reacción.

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

45 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (69 d) (3,5 g, 8,3 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (18 ml, 18 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto deseado (2,8 g, rendimiento: 82%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,32 (3H, s), 3,70 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 - 7,39 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 1,3, 7,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,05 (1H, s a).

50 MS (FAB) m/z: 389 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₂H₁₉N₃O₄: C, 67,86, H, 4,92, N, 10,79. Encontrado C, 67,69, H, 4,71, N, 10,72.

(Ejemplo 70) ácido 3-[[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 223)

(70 a) 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina

- 5 Se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título deseado en forma de un polvo de color amarillo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3,4-dimetilfenol (5,47 g, 44,8 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7,00 g, 37,3 mmol) e hidruro de sodio (63%, 1,71 g, 44,8 mmol). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción.

(70 b) 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N²-metilpiridin-2,3-diamina

- 10 El compuesto del título deseado (2,83 g, rendimiento: 31%) se obtuvo en forma de un aceite de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 b) mediante el uso de la 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina obtenida en el Ejemplo (70 a) (10,2 g, 37,3 mmol), polvo de hierro (10,4 g, 187 mmol) y cloruro de amonio (1,00 g, 18,7 mmol).

- 15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,05 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,98 (3H, d, J = 5,1 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(70 c) 3-(2-[[6-(3,4-dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo

- 20 El compuesto del título deseado (4,45 g, rendimiento: 88%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 c) mediante el uso de la 6-(3,4-dimetilfenoxi)-N²-metilpiridin-2,3-diamina obtenida en el Ejemplo (70 b) (2,83 g, 11,6 mmol), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acético (2,44 g, 11,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (2,23 g, 11,6 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,57 g, 11,6 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,72 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 2,7, 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 2,7, 8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,64 - 7,67 (1H, m), 7,73 - 7,80 (2H, m).

- 25 (70 d) 3-[[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo

El compuesto del título deseado (3,21 g, rendimiento: 75%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 d) mediante el uso del 3-(2-[[6-(3,4-dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70 c) (4,45 g, 10,2 mmol) y ácido acético (51,0 ml).

- 30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,27 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 2,3, 7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 - 7,29 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 - 7,73 (2H, m).

(70 e) ácido 3-[[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoico

- 35 El compuesto del título deseado (2,90 g, rendimiento: 95%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[5-(3,4-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (70 d) (3,16 g, 7,57 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (11,4 ml, 11,4 mmol).

- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,22 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 2,7, 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56 - 7,59 (1H, m), 7,62 - 7,64 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 13,03 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 404 (M + H)⁺.

(Ejemplo 71) ácido 3-[[5-(3,5-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 225)

(71 a) 6-(3,5-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina

- 45 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (28 a) mediante el uso de 3,5-dimetilfenol (5,0 g, 45 mmol), 6-cloro-N-metil-3-nitropiridin-2-amina (7,1 g, 38 mmol), hidruro de sodio (> 56% en aceite, 2,0 g, 49 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 ml). El sólido de color amarillo resultante se usó directamente en la siguiente reacción.

(71 b) 3-amino-6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-N-metilaminopiridina

5 La 6-(3,5-dimetilfenoxi)-N-metil-3-nitropiridin-2-amina producida en el Ejemplo (71 a) (10 g, 37 mmol) se disolvió en etanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno y paladio / carbono al 10% (2,0 g) se añadió. La atmósfera se sustituyó por hidrógeno y la mezcla se agitó vigorosamente a la temperatura ambiente durante 1,2 horas. La atmósfera se sustituyó de nuevo por nitrógeno y después el catalizador se eliminó por filtración a través de celita. El filtrado se secó a presión reducida para obtener el compuesto deseado en forma de un aceite de color rojo púrpura, que se usó directamente en la siguiente reacción.

(71 c) 3-(2-[[6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo

10 La síntesis se llevó a cabo de la misma forma que en el Ejemplo (57 c) mediante el uso de la 3-amino-6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-N-metilaminopiridina (12 g, 37 mmol) producida en el Ejemplo (71 b), ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi] acético (7,7 g, 37 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (8,4 g, 44 mmol) y diclorometano (150 ml). El compuesto deseado resultante en forma de un compuesto amorfo de color gris se usó directamente en la siguiente reacción.

(71 d) 3-[[5-(3,5-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo

15 El 3-(2-[[6-(3,5-dimetilfenoxi)-2-(metilamino)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo producido en el Ejemplo (71 c) (16 g, 37 mmol) se disolvió en ácido acético (150 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se trató con ultrasonidos. El sólido de color marrón pálido precipitado se recogió por filtración para obtener el compuesto deseado (13 g, rendimiento: 86%).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,32 (6H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,71 - 6,81 (3H, m), 6,84 (1H, s), 7,29 (1H, dd, J = 1,0, 2,5 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 - 7,71 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 418 (M + H)⁺.

(71 e) ácido 3-[[5-(3,5-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoico

25 La reacción y el tratamiento posterior se llevaron a cabo de acuerdo con el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-[[5-(3,5-dimetilfenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo producido en el Ejemplo (71 d) (13 g, 32 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (47 ml, 47 mmol), y 1,4-dioxano (50 ml) para obtener el compuesto deseado (11 g, rendimiento: 85%) en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,27 (6H, s), 3,72 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,75 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,34 - 7,41 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,63 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz).

MS (FAB) m/z: 404 (M + H)⁺.

Análisis calculado para C₂₃H₂₁N₃O₄ + 0,33 H₂O: C, 67,47; H, 5,33; N, 10,26. Encontrado C, 67,69; H, 5,30; N, 10,28.

(Ejemplo 72) ácido 3-fluoro-5-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoico (Compuesto N° 1 - 222)

35 (72 a) 3-fluoro-5-(2-[[2-(metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo

40 El compuesto del título deseado (2,65 g, rendimiento: 73%) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (68 d) mediante el uso de la 6-(4-metilfenoxi)-N²-metilpiridin-2,3-diamina obtenida en el Ejemplo (69 b) (1,88 g, 8,22 mmol), ácido [3-fluoro-5-(metoxicarbonil)fenoxi] acético (1,88 g, 8,22 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,58 g, 8,22 mmol) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,11 g, 8,22 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,36 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,71 (2H, s), 5,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (1H, td, J = 2,3, 9,4 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 - 7,49 (2H, m), 7,71 (1H, s).

(72 b) 3-fluoro-5-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi] benzoato de metilo

45 El compuesto del título deseado (2,17 g, rendimiento: 85%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (68 e) mediante el uso del 3-fluoro-5-(2-[[2-(metilamino)-6-(4-metilfenoxi)piridin-3-il]amino]-2-oxoetoxi) benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (72 a) (2,65 g, 6,09 mmol) y ácido acético (30,0 ml).

50 RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 2,37 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 - 7,03 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,51 - 7,54 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz).

= 8,3 Hz).

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

5 El compuesto del título deseado (1,52 g, rendimiento: 72%) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo (28 e) mediante el uso del 3-fluoro-5-[[3-metil-5-(4-metilfenoxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]metoxi]benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo (72 b) (2,17 g, 5,15 mmol) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (7,72 ml, 7,72 mmol).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,32 (3H, s), 3,69 (3H, s), 5,50 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 - 7,09 (2H, m), 7,20 - 7,25 (2H, m), 7,28 - 7,36 (2H, m), 7,46 - 7,49 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 13,38 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 408 (M + H)⁺.

10 Ejemplo de ensayo 1: efecto hipoglucémico

Se adquirieron ratones machos KK de seis semanas de edad en CLEA Japan, Inc. y después se alimentaron hasta las 15 a 20 semanas de edad para que desarrollaran una diabetes. Los ratones fueron alimentados individualmente durante el periodo de adaptación y el periodo de ensayo, e ingirieron libremente agua y alimentos (FR2, Funabashi Farm).

15 Al inicio del experimento, después de medir la temperatura corporal, se extrajo sangre de la vena de la cola de los ratones en un tubo de vidrio recubierto con heparina, y se centrifugó, y después se separó el plasma. Se midió el nivel de glucosa en el plasma con un Glucolader GXT (A&T Corp.), y se seleccionaron los individuos que tenían un nivel de glucosa plasmática de aproximadamente 350 mg/dl o más. Los ratones se agruparon, teniendo cada grupo entre 3 y 4 ratones, para promediar los pesos corporales y los niveles de glucosa plasmática similares. Cada
20 compuesto fue administrado a un grupo con el compuesto con una dieta mixta que contiene un 0,03% del compuesto. Un grupo individual en el que los ratones fueron alimentados únicamente con dieta fue un grupo de control.

25 El periodo del experimento (el periodo de administración del fármaco) fue de tres días. El día del agrupamiento fue el día 0. El día 3 se registraron los pesos corporales y se recogió sangre de la vena de la cola para medir el nivel de glucosa plasmática.

La tasa hipoglucémica se determinó mediante la siguiente fórmula.

Tasa hipoglucémica = [(nivel de glucosa en sangre del grupo de control - nivel de glucosa en sangre del grupo al que se le administró el compuesto) / nivel de glucosa en sangre del grupo de control] x 100

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

30

(Tabla 2)

Ejemplo	Tasa hipoglucémica (%)
2	37
8	29
10	35
12	30
14	33
16	60
28	61
29	60
31	47
33	42
41	51
42	29
49	48
54	32
55	44
59	47

(continuación)

Ejemplo	Tasa hipoglucémica (%)
69	43
70	38
72	42

5 Como resulta claro a partir de la Tabla 2, el compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto hipoglucémico. Por consiguiente, se asume que el compuesto de la presente invención es útil como un agente terapéutico para la diabetes (especialmente un agente terapéutico para la diabetes de tipo II).

En los siguientes Ejemplos de ensayo 2 hasta 5, cada operación se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (Sambrook, J., Fritsch, E. F. y Maniatis, T., "Molecular Cloning", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) a menos que se indique de otro modo. Se usaron los reactivos y kits disponibles comercialmente de acuerdo con las instrucciones anexas.

10 Ejemplo de ensayo 2: evaluación de la actividad de modulación del PPAR γ

(Procedimiento 1) Síntesis química del oligómero de ADN como cebador de la reacción en cadena de la polimerasa

15 Los cebadores de la reacción en cadena de la polimerasa (en lo sucesivo, "PCR") se diseñaron basándose en la secuencia génica del PPAR γ 2 humano (número de referencia del GenBANK D83233). Se añadieron las secuencias de reconocimiento de la enzima de restricción BglII en las regiones secuencia arriba y secuencia abajo de un gen que codifica para la proteína humana PPAR γ 2, en las que las secuencias de reconocimiento eran necesarias para la inserción del gen en el sitio de restricción BamHI del plásmido de expresión pSG5 (Stratagene) para el gen. Como cebadores de la PCR se usaron dos polinucleótidos representados por los SEC ID N°: 1 y 2 en la posteriormente descrita Lista de Secuencias (en lo sucesivo, "S1" y "AS1", respectivamente).

(Procedimiento 2) Síntesis química del oligómero de ADN que contiene la secuencia génica de respuesta al PPAR γ

20 Se usaron dos polinucleótidos representados por los SEC ID N°: 3 y 4 en la posteriormente descrita Lista de Secuencias (en lo sucesivo, "S2" y "AS2") para la construcción de un plásmido indicador con una secuencia de respuesta al PPAR para medir la capacidad de activación transcripcional a través del PPAR γ . El fragmento de ADN que se iba a insertar se diseñó basándose en la secuencia génica de la región del promotor de la oxidasa de acil-CoA de rata (J. D. Tugwood, EMBO J, 1992, Vol. 11, N° 2, págs. 433 - 439). La secuencia de reconocimiento para la enzima de restricción NheI se añadió al S2 y la secuencia de reconocimiento para la enzima de restricción XhoI se añadió al AS2 para su inserción en el plásmido indicador pGV-P2 (Toyo Ink Mfg. Co., Ltd.).

(Procedimiento 3) Construcción del plásmido de expresión del PPAR γ humano

La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de un plásmido de expresión del PPAR γ humano.

30 La PCR se lleva a cabo mediante el uso de la polimerasa de ADN termoestable Ej-Taq (Takara Shuzo Co., Ltd.) con una biblioteca de ADNc derivado de tejido adiposo humano (Clontech) como molde y los oligómeros de ADN S1 y AS1 obtenidos en el Procedimiento 1 como cebadores de la PCR. Como resultado se amplificó un fragmento de ADN de aproximadamente 1.500 pares de bases (en lo sucesivo, pb). Se repitió un ciclo 30 veces que consiste en una incubación a 94 °C durante un minuto, una incubación a 55 °C durante 30 segundos y una incubación a 72 °C durante 30 segundos. El fragmento de ADN resultante, de aproximadamente 1.500 pb, fue parcialmente escindido por la enzima de restricción BglII e insertado en el sitio de restricción BamHI del pSG5 para obtener un plásmido de expresión del PPAR γ humano pSG5-hPPAR γ . La secuencia de bases del ADN del fragmento de ADN insertado fue confirmada como el PPAR γ 2 humano de acuerdo con el método de terminación de la cadena con didesoxinucleótido.

(Procedimiento 4) Construcción de un plásmido indicador

40 La Figura 2 muestra un diagrama esquemático de un plásmido indicador del PPRE

45 Se preparó un digerido del vector pGV-P2 mediante una digestión con las enzimas de restricción NheI y XhoI y una purificación mediante una electroforesis en gel de agarosa al 1,0%. Se mezclaron los oligómeros de ADN S2 y AS2 obtenidos en el Procedimiento 2, se incubaron en un baño de agua caliente a 94 °C durante un minuto, y después se incubaron a 25 °C durante una hora para formar un ADN bicatenario con los S2 y AS2 hibridados. A continuación se fosforilaron los terminales del ADN bicatenario mediante el uso de una cinasa de polinucleótido de ADN (Toyobo Co., Ltd.) y después se ligaron con el digerido previamente preparado de pGV-P2 mediante el uso de los sitios de restricción NheI y XhoI para obtener un plásmido indicador pGV-P2-PPRE que tiene una secuencia de respuesta al PPAR.

(Procedimiento 5) Transferencia génica a células animales

Se transformó *E. coli* HB-101 mediante un procedimiento convencional mediante el uso de los plásmidos obtenidos en los Procedimientos 3 y 4. La HB-101 con los plásmidos se cultivó en medio L-broth que contiene 100 µg/ml de ampicilina (que contiene 10 g de Triptona (Difco), 5 g de extracto de levadura (Difco) y 5 g de cloruro de sodio en una solución de 1 l, respectivamente) a 37 °C durante 17 horas. A continuación se purificaron los respectivos plásmidos mediante el método de álcali-SDS y se usaron para la transferencia génica a las células animales. Se mezclaron el pSG5-hPPAR γ , el pGV-P2-PPRE y el reactivo LipofectAMINE (número de catálogo de Invitrogen 18324-020) de acuerdo con el manual anexo del reactivo LipofectAMINE. El gen se transfirió temporalmente a la línea celular de osteosarcoma humano MG63, y después se recogieron las células. Las células recogidas se sembraron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (COSTAR 3917) a entre 30.000 y 40.000 células/pocillo mediante el uso de medio α -MEM (número de catálogo de GIBCO BRL 12571-048) mezclado con suero bovino fetal al 10% (MOREGATE BATCH: 474030) al 10% (v/v) y penicilina - estreptomina, líquido (número de catálogo de GIBCO BRL 15140-122) al 1% (v/v) (en lo sucesivo, abreviado como α -MEM al 10%). Las células se cultivaron en una estufa de incubación de CO₂ (NAPCO) en unas condiciones de 37 °C, con un 5% de CO₂ y a un 95% de HR durante 24 horas.

(Procedimiento 6) Método de la adición de reactivo para la evaluación del efecto promotor de la actividad transcripcional

Se retiró el medio de la placa de cultivo preparada en el Procedimiento 5. Se añadió α -MEM al 10% al grupo de control a 95 µl/pocillo. El siguiente Compuesto A (el Compuesto A está ilustrado como un ejemplo, y el agonista del PPAR γ no está limitado al mismo), preparado en forma de una solución 10 µM en DMSO, se diluyó 1.000 veces con α -MEM al 10%; esto se añadió al grupo de control positivo a 95 µl/pocillo. A continuación se diluyó DMSO 20 veces con α -MEM al 10% y se añadió al grupo de control y al grupo de control positivo a 5 µl/pocillo. Se añadió α -MEM al 10% al grupo con el compuesto de ensayo a 95 µl/pocillo. A continuación el compuesto de ensayo diluido a varias concentraciones con DMSO se diluyó 20 veces con α -MEM al 10%; esto se añadió al grupo con el compuesto de ensayo a 5 µl/pocillo.

(Compuesto A y procedimiento de producción del mismo)

Compuesto A: N-[4-[2-[4-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)fenoximetil]-1-metil-1H-bencimidazol-6-ilo]fenil] benzamida

Se añadieron gota a gota 0,36 ml de trietilamina y 0,10 ml de cloruro de benzoilo a una solución de 400 mg de diclorhidrato de 5-[4-[6-(4-aminofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona en 8 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. La solución de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Después se evaporó el disolvente a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido de una extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se evaporó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:n-hexano = 1:1 → 2:1 → 3:1 → 4:1) para obtener 247 mg del compuesto deseado en forma de un polvo de color blanco.

Punto de fusión: 200 - 204 °C.

(Procedimiento 7) Método de la adición de reactivo para la evaluación del efecto inhibidor de la actividad transcripcional

Se retiró el medio de la placa de cultivo preparada en el Procedimiento 5. Se añadió α -MEM al 10% al grupo de control a 95 µl/pocillo. El anterior Compuesto A preparado en forma de una solución 10 µM en DMSO se diluyó 1.000 veces con α -MEM al 10%; esto se añadió al grupo de control positivo a 95 µl/pocillo. A continuación, el DMSO se diluyó 20 veces con α -MEM al 10%; esto se añadió al grupo de control y al grupo de control positivo a 5 µl/pocillo. El Compuesto A preparado en forma de una solución 10 µM en DMSO se diluyó 1.000 veces con α -MEM al 10%; esto se añadió al grupo con el compuesto de ensayo a 95 µl/pocillo. A continuación, el compuesto de ensayo diluido a varias concentraciones con DMSO se diluyó 20 veces con α -MEM al 10%; esto se añadió al grupo con el compuesto de ensayo a 5 µl/pocillo.

(Procedimiento 8) Procedimiento para la medición de la actividad de la luciferasa

Las células separadas en los Procedimientos 6 y 7 se cultivaron durante 24 horas y después se retiró el medio. Se añadió solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (número de catálogo de GIBCO BRL 14040-117 o número de catálogo de SIGMA CHEMICAL CO. D8662) a una cantidad igual a la del sustrato luminiscente de la luciferasa LT 2,0 (número de catálogo de Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 309-05884); esto se añadió a 50 µl/pocillo. La mezcla se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y después se agitó con una micromezcladora (TAITEC E-36). La actividad de la luciferasa se midió mediante el uso de Analyst (Molecular Devices) y se dibujó una curva dependiente de la dosis.

(Procedimiento 9) Procedimiento para el cálculo de la CI_{50} y de la CE_{50}

La CI_{50} , la $Imáx$, la CE_{50} y la $Emáx$ del compuesto de ensayo que se van a determinar se definen como sigue. La Figura 3 muestra un diagrama conceptual.

5 Cuando la actividad de la luciferasa del grupo de control positivo es del 100% y la actividad de la luciferasa del grupo de control es del 0%, el máximo en la actividad de la luciferasa mostrado por el compuesto de ensayo solo se define como la $Emáx$ (%), y la inhibición máxima de la actividad de la luciferasa por parte del compuesto de ensayo en presencia de Compuesto A se define como la $Imáx$ (%). Aquí, la concentración del compuesto de ensayo que representa la $Emáx / 2$ se calcula como la CE_{50} . La concentración del compuesto de ensayo que representa $(100 - Imáx) / 2$ se calcula como la CI_{50} . La CI_{50} y la CE_{50} calculadas de esta forma se usaron para la evaluación de la actividad de modulación del PPAR γ .

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

(Tabla 3)

Ejemplo	CE_{50} (M)	$Emáx$ (%)	CI_{50} (M)	$Imáx$ (%)
2	$3,28 \times 10^{-9}$	70	$5,61 \times 10^{-8}$	-44
8	$7,72 \times 10^{-9}$	39	$7,33 \times 10^{-8}$	-34
10	$2,06 \times 10^{-9}$	42	$3,32 \times 10^{-8}$	-50
12	$2,34 \times 10^{-9}$	42	$4,04 \times 10^{-8}$	-43
14	$5,17 \times 10^{-8}$	54	$6,37 \times 10^{-8}$	-35
16	$2,64 \times 10^{-8}$	46	$4,02 \times 10^{-7}$	-44

15 Según se muestra en la Tabla 3, los compuestos de la presente invención tienen una actividad de modulación del PPAR γ y son útiles como agentes terapéuticos o como agentes profilácticos para una enfermedad basada en dislipidemia, arteriosclerosis, hiperlipidemia, diabetes, osteoporosis involutiva, adiposidad, cáncer, o similares.

Ejemplo de ensayo 3: ensayo de inhibición de la diferenciación de los adipocitos

20 A este ensayo se sometieron los adipocitos blancos de rata incluidos en un kit de cultivo de adipocitos blancos adquirido en Rat Primary Cell Co., Ltd.. Se usó el medio incluido en el kit de cultivo de adipocitos blancos adquirido en Primary Cell Co., Ltd. como medio de crecimiento o como medio de inducción de la diferenciación. En este ensayo todas las células se cultivaron en una estufa de incubación de CO_2 (a 37 °C, una humedad del 95%, un 5% de CO_2).

25 La totalidad del medio de transporte se extrajo inmediatamente después de la llegada de las células adquiridas. El medio de crecimiento se añadió en una cantidad de 5 ml (25 cm^2 -matraz), y las células se cultivaron durante un día. A continuación se preparó una suspensión de células (83.000 células/ml) mediante el uso del medio de crecimiento. La suspensión de células se dispuso en una microplaca de 96 pocillos de tipo I recubierta con colágeno (Becton, Dickinson and Company) a entre 5.000 y 6.000 células/pocillo (60 μ l/pocillo). Se proporcionó un pocillo en el que únicamente se dispuso medio de crecimiento que no contiene células (pocillo de blanco) como un grupo de blanco en cada placa.

30 Al día siguiente se retiró la totalidad del medio de crecimiento y se añadió el medio de inducción de la diferenciación a 147 μ l/pocillo. Además, 1) para el grupo con el compuesto de ensayo, se diluyó una solución 100 μ M del compuesto de ensayo en DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de la diferenciación; esto se añadió a 3 μ l/pocillo (concentración final del compuesto de ensayo: 100 nM, concentración final de DMSO: 0,1% (v/v)) a los pocillos en los que se sembraron las células, y se añadió el anterior Compuesto A a una concentración final de 3,3 nM a los pocillos (aquí, la concentración final de DMSO era del 0,01% y por lo tanto despreciable). 2) Para el grupo de control positivo, el DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de la diferenciación se añadió a 3 μ l/pocillo (concentración final de DMSO: 0,1% (v/v)) a los pocillos en los que se sembraron las células, y se añadió el Compuesto A a los pocillos a una concentración final de 3,3 nM. 3) Para el grupo de control negativo, el DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de la diferenciación se añadió a 3 μ l/pocillo (concentración final de DMSO: 0,1% (v/v)) a los pocillos en los que se sembraron las células.

Después de cultivar durante cinco días, se retiró la totalidad del medio de inducción de la diferenciación de cada pocillo y se añadieron a cada pocillo 60 μ l de una solución de formaldehído al 10% (v/v) (solución de fijación). Las células se incubaron a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se retiró la totalidad de la solución de fijación y se dispensaron 60 μ l de una solución al 0,2% (v/v) de Triton X-100 (Sigma) en cada pocillo. Las células se incubaron

a la temperatura ambiente durante cinco minutos. Se retiró la totalidad de la solución de Triton X-100. Se preparó una tinción grasa mediante la disolución de Oil Red O (Sigma) en una solución de isopropanol al 60% (v/v) al 0,3% (p/v), y se dispensaron 60 µl de la tinción grasa en cada pocillo. Las células se incubaron a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se retiró la totalidad de la tinción grasa, y después se dispensaron 60 µl de una solución de isopropanol al 60% (v/v) y se retiró. Por lo tanto, cada pocillo se lavó dos veces. A continuación se añadió DMSO a cada pocillo a 100 µl por pocillo, seguido de una agitación a la temperatura ambiente durante cinco minutos. Se midió la absorbancia a 550 nm (ABS550) con un lector multiplaca (Bio-Tek Instruments Inc.) o similar, y se midió la cantidad de tinción con Oil Red O. El grado de diferenciación de los adipocitos (%) del grupo con el compuesto de ensayo se calculó asumiendo que la ABS550 medida en el grupo de control positivo era del 100% y que la ABS550 medida en el grupo de control negativo era de 0.

Los resultados se muestran en la Tabla 4. N. D. representa no calculable.

(Tabla 4)

Ejemplo	Cl ₅₀ (M)	Imáx (%)
2	1,2 X 10 ⁻⁸	-33
8	5,3 X 10 ⁻⁸	-29
10	4,5 X 10 ⁻⁸	-29
12	N. D.	N. D.
14	N. D.	N. D.
16	N. D.	N. D.

Según se muestra en la Tabla 4, los compuestos de la presente invención inician la diferenciación de los adipocitos y son útiles como agentes antiobesidad.

Ejemplo de ensayo 4: ensayo de promoción de la diferenciación de los adipocitos

A este ensayo se sometieron los adipocitos blancos de rata incluidos en un kit de cultivo de adipocitos blancos adquirido en Primary Cell Co., Ltd.. Se usó el medio incluido en el kit de cultivo de adipocitos blancos adquirido en Primary Cell Co., Ltd. como medio de crecimiento o como medio de inducción de la diferenciación. En este ensayo todas las células se cultivaron en una estufa de incubación de CO₂ (a 37 °C, una humedad del 95%, un 5% de CO₂).

La totalidad del medio de transporte se extrajo inmediatamente después de la llegada de las células adquiridas. El medio de crecimiento se añadió en una cantidad de 5 ml (/25 cm²-matraz), y las células se cultivaron durante un día. A continuación se preparó una suspensión de células (83.000 células/ml) mediante el uso del medio de crecimiento. La suspensión de células se dispensó en una microplaca de 96 pocillos de tipo I recubierta con colágeno (SUMITOMO BAKELITE Co., Ltd.) a 5.000 células/pocillo (60 µl/pocillo). Se proporcionó un pocillo en el que únicamente se dispensó medio de crecimiento que no contiene células (pocillo de blanco) como un grupo de blanco en cada placa.

Al día siguiente se retiró la totalidad del medio de crecimiento y se añadió el medio de inducción de la diferenciación a 147 µl/pocillo. Además, 1) para el grupo con el compuesto de ensayo, se diluyó una solución 100 µM del compuesto de ensayo en DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de la diferenciación; esto se añadió a 3 µl/pocillo (concentración final del compuesto de ensayo: 100 nM, concentración final de DMSO: 0,1% (v/v)) a los pocillos en los que se sembraron las células. 2) Para el grupo de control positivo, el DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de la diferenciación se añadió a 3 µl/pocillo (concentración final de DMSO: 0,1% (v/v)) a los pocillos en los que se sembraron las células, y se añadió el Compuesto A a una concentración final de 3,3 nM a los pocillos (aquí, la concentración final de DMSO era del 0,01% y por lo tanto despreciable). 3) Para el grupo de control negativo, el DMSO diluido 20 veces con el medio de inducción de la diferenciación se añadió a 3 µl/pocillo (concentración final de DMSO: 0,1% (v/v)) a los pocillos en los que se sembraron las células.

Después de cultivar durante cinco días, se retiró la totalidad del medio de inducción de la diferenciación de cada pocillo y se añadieron a cada pocillo 60 µl de una solución de formaldehído al 10% (v/v) (solución de fijación). Las células se incubaron a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se retiró la totalidad de la solución de fijación y se dispensaron 60 µl de una solución al 0,2% (v/v) de Triton X-100 (Sigma) en cada pocillo. Las células se incubaron a la temperatura ambiente durante cinco minutos. Se retiró la totalidad de la solución de Triton X-100. Se preparó una tinción grasa mediante la disolución de Oil Red O (Sigma) en una solución de isopropanol al 60% (v/v) al 0,3% (p/v), y se dispensaron 60 µl de la tinción grasa en cada pocillo. Las células se incubaron a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Se retiró la totalidad de la tinción grasa, y después se dispensaron 60 µl de una solución de isopropanol al 60% (v/v) y se retiró. Por lo tanto, cada pocillo se lavó dos veces. A continuación se añadió DMSO a

5 cada pocillo a 100 µl por pocillo, seguido de una agitación a la temperatura ambiente durante cinco minutos. Se midió la absorbancia a 550 nm (ABS550) con un lector multiplaca (Bio-Tek Instruments Inc.), y se midió la cantidad de tinción con Oil Red O. El grado de diferenciación de los adipocitos (%) del grupo con el compuesto de ensayo se calculó asumiendo que la ABS550 medida en el grupo de control positivo era del 100% y que la ABS550 medida en el grupo de control negativo era de 0.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

(Tabla 5)

Ejemplo	CE ₅₀ (M)	Emáx (%)
2	4,2 X 10 ⁻⁹	73
8	7,4 X 10 ⁻⁹	75
10	6,6 X 10 ⁻⁹	78
12	5,2 X 10 ⁻⁹	82
14	2,0 X 10 ⁻⁸	56
16	6,4 X 10 ⁻⁹	71

10 Según se muestra en la Tabla 5, se asume que los compuestos de la presente invención promueven parcialmente la diferenciación de los adipocitos como resultado de un aumento en la sensibilidad hacia la insulina, y son útiles como agentes antidiabéticos.

Ejemplo de ensayo 5: medición de la actividad del efecto de activación / modulación del PPAR γ

15 La osiglitazona usada en los Ejemplos es un activador del PPAR γ disponible comercialmente y es un compuesto descrito en la patente de EE.UU. N° 5.002.953, y puede ser producida de acuerdo con el procedimiento descrito en la misma.

Se llevó a cabo un ensayo de acuerdo con el procedimiento de ensayo indicador con referencia a un informe de Kliewer y col. (Journal of Biological Chemistry, 1995, Vol. 270 (22), págs. 12953 - 12956) como un procedimiento para la medición de la capacidad de un compuesto para activar el PPAR γ (en lo sucesivo, actividad del efecto de activación / modulación del PPAR γ). Los detalles se muestran a continuación.

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

Se unió el dominio de unión al ligando del PPAR γ humano (que se corresponde con aproximadamente 300 aminoácidos del extremo carboxi) al dominio de unión al ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (que se corresponde con 147 aminoácidos del extremo amino) con referencia al informe de Kliewer y col. para preparar un gen que expresa un receptor GAL4-PPAR γ .

25 La secuencia de bases del gen del PPAR γ humano se describe en la base de datos genética GenBank con el número de referencia N° X90563.

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

30 La línea celular HepG2 (American Type Culture Collection HB-8065) se adquirió en Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. y se cultivó en un matraz de cultivo tisular con un área de cultivo de 75 cm² (fabricado por BD Biosciences). Como medio se usó un medio de Eagle modificado por Dulbecco (Gibco D-MEM, elaborado por Invitrogen Corporation) complementado con suero bovino fetal (elaborado por HyClone) a una proporción volumétrica del 10% y una solución antibiótica [solución antifúngica antibiótica, estabilizada (100 x), elaborada por Sigma] a una proporción volumétrica del 1%.

35 Las células se cultivaron en una estufa de incubación de dióxido de carbono a 37 °C bajo un 95% de dióxido de carbono durante tres días. Cuando las células crecieron hasta aproximadamente un estado semiconfluyente, se retiró el medio del matraz mediante aspiración. Las células se lavaron mediante la adición de 10 ml de solución salina tamponada con fosfato enfriada en hielo (solución salina tamponada con fosfato de Gibco Dulbecco, elaborada por Invitrogen Corporation), y después se retiró el suero salino mediante aspiración. A continuación se añadieron 7,5 ml del reactivo de Trizol (reactivo de Gibco TRIZOL, elaborado por Invitrogen Corporation) a las células de matraz y se pipetearon repetidamente. Las células se lisaron mediante su incubación a la temperatura ambiente durante aproximadamente cinco minutos.

40

El lisado de las células se sometió a una 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 era de 0,22 ml. Una muestra obtenida mediante la dilución de una parte de la solución de ARN 100 veces con agua pura tenía una absorbancia a 260 nm de 0,562. Se calculó que el rendimiento del ARN total era de $0,562 \times 100 \times 39,5 \times 0,22 = 488 \mu\text{g}$ asumiendo que había presentes 39,5 $\mu\text{g/ml}$ de ARN cuando la absorbancia era de 1.

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

Se sintetizaron químicamente los dos siguientes desoxiligonucleótidos (el cebador N° 3 y el cebador N° 4) diseñados basándose en la secuencia génica del PPAR γ humano como cebadores para la amplificación mediante una reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (en lo sucesivo, RT-PCR) del ADNc del dominio de unión al ligando del PPAR γ mediante el uso de Beckman Oligo 1000 (elaborado por Beckman).

El ADNc del PPAR γ se amplificó mediante una RT-PCR mediante el uso de microesferas de RT-PCR Ready-To-Go (elaboradas por Amersham Pharmacia Biotech, Inc.) con el ARN total del HepG2 obtenido previamente como molde, y los cebadores N° 3 y N° 4 como cebadores. El producto de la reacción se sometió a una electroforesis en gel de agarosa al 1,5%. La banda amplificada de aproximadamente 900 pares de bases se cortó, se purificó y se clonó en el plásmido pCRII (elaborado por Invitrogen Corporation). Se asume que el fragmento de ADN amplificado tiene la secuencia de nucleótidos representada por el SEC ID N°: 7 de la Lista de Secuencias, que incluye una secuencia que codifica para el dominio de unión al ligando, específicamente, los aminoácidos 175 hasta 475 del PPAR γ humano, y a la que se han añadido un sitio de escisión de la enzima de restricción BamHI y un sitio de la enzima de restricción HindIII en el 5'-terminal y el 3'-terminal, respectivamente. El clon del plásmido que contiene correctamente la secuencia representada por el SEC ID N°: 7 se seleccionó mediante la confirmación de la secuencia de nucleótidos.

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

Después, el plásmido seleccionado se trató con las enzimas de restricción BamHI y HindIII para obtener un fragmento de 900 pares de bases que contiene el gen del dominio de unión al ligando del PPAR γ . Esto se insertó en el sitio BamHI - HindIII del plásmido pM que tiene el gen del dominio de unión al ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (elaborado por Clontech Laboratories, Inc.) y se clonó.

El plásmido pM-PPAR γ obtenido mediante la operación anterior incluye la secuencia de nucleótidos representada por el SEC ID N°: 8 de la Lista de Secuencias y codifica para la secuencia de aminoácidos representada por el SEC ID N°: 9 de la Lista de Secuencias que contiene los aminoácidos 1 hasta 147 del factor de transcripción de levadura GAL4 en el extremo amino y que contiene los aminoácidos 175 hasta 475 del PPAR γ humano y un codón de detención en el extremo carboxi. El plásmido es un gen que puede expresar un receptor quimérico GAL4-PPAR γ en células de mamífero.

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

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

La línea celular derivada de riñón de mono COS-7 (American Type Culture Collection CRL-1651) se pipeteó en un matraz de cultivo de 75 cm² y se cultivó mediante el uso de medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene suero bovino fetal al 10% (en lo sucesivo, medio) en unas condiciones de 37 °C y un 5% de dióxido de carbono gaseoso, hasta que se obtuvo un estado de confluencia de aproximadamente el 80%.

Las células COS-7 se transfectaron con 4,8 microgramos por matraz del plásmido pM-PPAR γ y 19,2 μg por matraz del plásmido pFR-Luc mediante el uso del reactivo de transfección Lipofectamina 2000 (elaborado por Invitrogen Corporation), y las células se cultivaron durante una noche.

Al día siguiente las células se recogieron mediante un tratamiento con tripsina, se suspendieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco exento de rojo de fenol que contiene 75 ml de suero bovino fetal al 10%, se sembraron en una placa blanca de 96 pocillos (fabricada por Costar) mediante el uso del medio en un volumen de 95 μl por pocillo y se cultivaron durante una noche.

El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido a una concentración de 30 mM. La solución se diluyó sucesivamente 6 veces con dimetilsulfóxido para preparar soluciones del compuesto a unas concentraciones de hasta 18 nM. Se preparó dimetilsulfóxido para el grupo de control. Se preparó rosiglitazona disuelta en dimetilsulfóxido a una concentración de 30 mM para el grupo de control positivo. Se diluyeron 150 veces con el medio y se añadieron 5 μl de la dilución a los pocillos en los que crecían las células. Las concentraciones de las células en tratamiento con el compuesto de ensayo variaban entre 10 μM y 0,006 nM. Después de la adición, las células se cultivaron durante una noche.

5 Al día siguiente se retiró el medio y se preparó Luc Lite (elaborado por PerkinElmer Inc.) de acuerdo con el documento anexo, y se añadió a 50 microlitros por pocillo. Las placas con las células en Luc Lite se agitaron durante aproximadamente 30 minutos. Se midió la cantidad de luminiscencia en cada pocillo como la actividad de la luciferasa mediante el uso de Analyst (Molecular Devices) durante 0,5 segundos. Se dibujó una curva dependiente de la dosis.

Cuando la actividad de la luciferasa del grupo de control positivo era el 100% y la actividad de la luciferasa del grupo de control era del 0%, el máximo de la actividad de la luciferasa mostrada por el compuesto de ensayo solo se calculó como la Emáx (%) y la concentración de compuesto de ensayo representada por Emáx / 2 se calculó como la CE₅₀.

10 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

(Tabla 6)

Ejemplo	CE ₅₀ (microM)	Emáx (%)
2	0,2987	73,3
8	4,7426	91,0
10	0,0670	46,5
12	0,0397	60,2
14	0,8446	89,6
16	0,5497	60,9

15 Según se muestra en la Tabla 6, los compuestos de la presente invención tienen un efecto de activación / modulación de la actividad del PPAR γ , y son útiles como agentes terapéuticos o como agentes profilácticos para una enfermedad basada en dislipidemia, arteriosclerosis, hiperlipidemia, diabetes, osteoporosis involutiva, adiposis, cáncer, o similares.

Ejemplo de preparación 1:	Cápsulas
Compuesto del Ejemplo 16	50 mg
Lactosa	128 mg
Almidón de maíz	70 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	250 mg

El polvo formulado anteriormente se mezcla y se deja pasar a través de un tamiz de malla 60. Después, el polvo se introduce en cápsulas de gelatina de 250 mg del N° 3 para la preparación de cápsulas.

Ejemplo de preparación 2:	Comprimidos
Compuesto del Ejemplo 16	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	200 mg

20 El polvo formulado anteriormente se mezcla, se granula en húmedo mediante el uso de pasta de almidón de maíz, se seca y después se comprime mediante el uso de una máquina de comprimir, para preparar comprimidos que tienen cada uno un peso de 200 mg. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar según sea necesario.

Aplicabilidad industrial

Los derivados de heteroarilo bicíclico condensado o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos que tienen la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención tienen unos excelentes efectos hipoglucémicos y son útiles como agentes terapéuticos y/o como agentes profilácticos para un síndrome metabólico, específicamente, para una enfermedad tal como la diabetes, la hiperglicemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas (IFG), la hipertensión, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), las complicaciones diabéticas (tales como la retinopatía, la nefropatía o la neuropatía), la arteriosclerosis, la diabetes sacarina gestacional (GDM) o el síndrome del ovario poliquístico (PCOS), la enfermedad inflamatoria (tal como la artrosis, el dolor o la enteritis inflamatoria), el acné, la quemadura solar, la psoriasis, el eccema, la enfermedad alérgica, el asma, la úlcera péptica, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad arterial coronaria, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el edema macular, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca isquémica, el trastorno cerebrovascular, las alteraciones en la circulación periférica, la enfermedad autoinmune (tales como el lupus eritematoso sistémico, el reuma crónico, el síndrome de Sjogren, la esclerosis sistémica, la enfermedad del tejido conectivo mixto, la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Addison idiopática, la esterilidad masculina, el síndrome de Goodpasture, la glomerulonefritis de progresión rápida, la miastenia gravis, la polimiositis, la esclerosis múltiple, la anemia hemolítica autoinmune, el púrpura trombocitopénico idiopático, la enfermedad de Behcet o el síndrome CREST), la pancreatitis, la caquexia, el cáncer (tal como el cáncer gástrico, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas o el cáncer de hígado), la leucemia, el sarcoma (tal como el liposarcoma), la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer, la hiperuricemia o la xeroftalmía.

Texto libre de la lista de secuencias

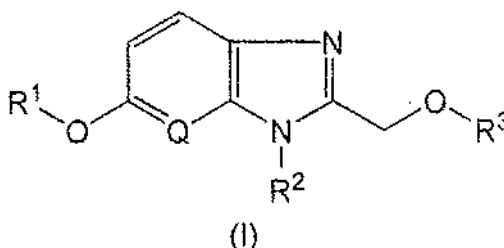
SEC ID N°: 1: cebador de la PCR S1
 SEC ID N°: 2: cebador de la PCR AS1
 SEC ID N°: 3: cebador de la PCR S2
 SEC ID N°: 4: cebador de la PCR AS2
 SEC ID N°: 5: cebador sentido de la PCR
 SEC ID N°: 6: cebador antisentido de la PCR
 SEC ID N°: 7: secuencia de nucleótidos del ADNc del PPAR γ humano sintético
 SEC ID N°: 8: secuencia de nucleótidos del gen del receptor PPAR γ quimérico GAL4
 SEC ID N°: 9: secuencia de aminoácidos del receptor PPAR γ quimérico GAL4

Lista de secuencias

REIVINDICACIONES

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

[Fórmula 1]



5 [en la que

R¹ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con entre 1 y 5 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a, o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a,

R² representa un grupo alquilo C₁-C₆,

10 R³ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con entre 1 y 5 grupos seleccionados independientemente de entre el Grupo Sustituyente a,

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

15 Grupo Sustituyente a representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ halogenado, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbonilo C₂-C₇, un grupo alcocarbonilo C₂-C₇, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ halogenado, un grupo alquilcarbonilo C₂-C₇, un grupo alcocarbonilo C₂-C₇, un grupo amino, un grupo alquilcarbonilamino C₂-C₇, un grupo alcocarbonilamino C₂-C₇, un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆, un grupo 4-morfolinilo y un grupo di-(alquilo C₁-C₆)amino]

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

20 2. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo heterocíclico y es un grupo piridilo, un grupo morfolinilo, un grupo tetrahydro-2H-pirano, un grupo tetrahydrofuranilo, un grupo 2,3-dihidro-1-benzofurano o un grupo 1,3-benzodioxol.

25 3. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo fenilo que puede estar sustituido con entre 1 y 3 grupos seleccionados independientemente de entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ halogenado y un grupo amino, o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

30 4. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 3-metoxi-4-metilfenilo, un grupo 4-amino-3,5-dimetilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

5. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 4-cloro-3-fluorofenilo, un grupo 3-cloro-4-fluorofenilo, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo.

35 6. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es un grupo metilo y Q es un grupo representado por la fórmula =CH-.

7. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es un grupo fenilo sustituido con entre 1 y 3 átomos de flúor y/o grupos carboxilo.

40 8. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R³ es un grupo 3-carboxilfenilo o un grupo 3-carboxil-5-fluorofenilo.

9. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene la fórmula general (I) es

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

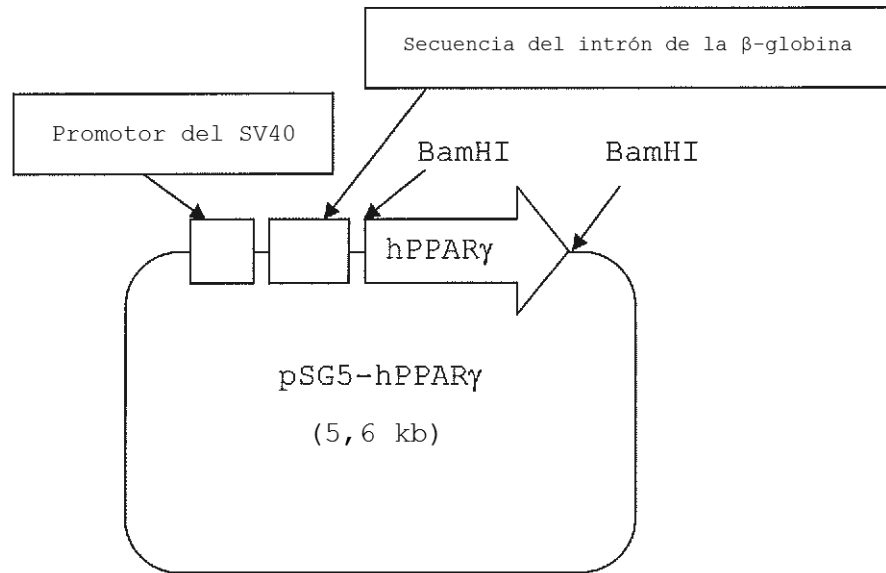
ácido 3-[[6-(3-clorofenoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]metoxi] benzoico,

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

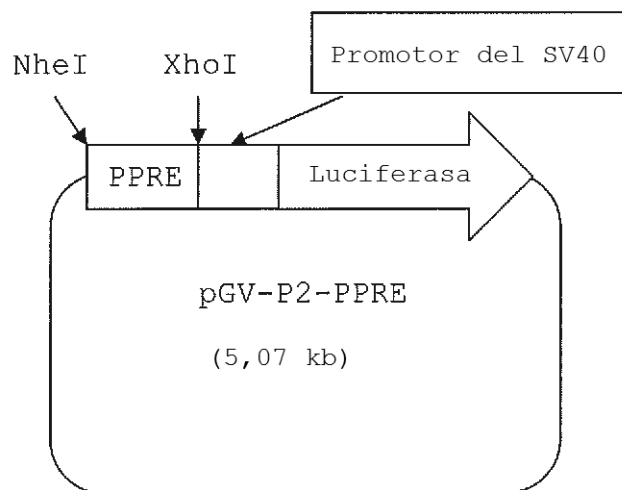
- ácido 3-[[6-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 ácido 3-[[6-(2-fluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 ácido 3-[[1-metil-6-(4-metilfenoxi)-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico,
 ácido 3-[[6-(2,5-difluorofenoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico o
 5 ácido 3-[[6-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il]metoxi] benzoico.
10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para la reducción de la glucosa en sangre.
- 10 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo II.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para la activación del PPAR γ .
- 15 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 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 cancerosas.
16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por un síndrome metabólico.
- 20 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la prevención de la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia a glucosa deteriorada, la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas, la hipertensión, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica, las complicaciones diabéticas, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la diabetes sacarina gestacional o el síndrome del ovario poliquístico.
- 25 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad inflamatoria, el cáncer, la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer o la hiperuricemia.
- 30 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la prevención del acné, la quemadura solar, la psoriasis, el eccema, la enfermedad alérgica, el asma, la úlcera péptica, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad arterial coronaria, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el edema macular, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardiaca isquémica, el trastorno cerebrovascular, las alteraciones en la circulación periférica, la enfermedad autoinmune, la pancreatitis, la caquexia, la leucemia, el sarcoma o la xeroftalmía.
20. Un activador / modulador del PPAR γ que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
- 35 21. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o de una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la producción de una composición farmacéutica.
22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para la reducción de la glucosa en sangre.
- 40 23. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes.
24. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo II.
25. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para la activación del PPAR γ .
- 45 26. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que 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 cancerosas.
27. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por un síndrome metabólico.

- 5 28. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la hiperglucemia, la hiperlipidemia, la adiposidad, la tolerancia a glucosa deteriorada, la resistencia a la insulina, la alteración de la glucosa en ayunas, la hipertensión, el hígado graso, la esteatohepatitis no alcohólica, las complicaciones diabéticas, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la diabetes sacarina gestacional o el síndrome del ovario poliquístico.
29. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad inflamatoria, el cáncer, la osteoporosis, la osteoporosis involutiva, la enfermedad neurodegenerativa, la enfermedad de Alzheimer o la hiperuricemia.
- 10 30. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención del acné, la quemadura solar, la psoriasis, el eccema, la enfermedad alérgica, el asma, la úlcera péptica, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad arterial coronaria, la arteriosclerosis, la aterosclerosis, la retinopatía diabética, la maculopatía diabética, el edema macular, la nefropatía diabética, la insuficiencia cardíaca isquémica, el trastorno cerebrovascular, las alteraciones en la circulación periférica, la enfermedad autoinmune, la pancreatitis, la caquexia, la leucemia, el sarcoma o la xerofthalmía.
- 15 31. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la composición farmacéutica es un activador / modulador del PPAR γ .

[Figura 1]

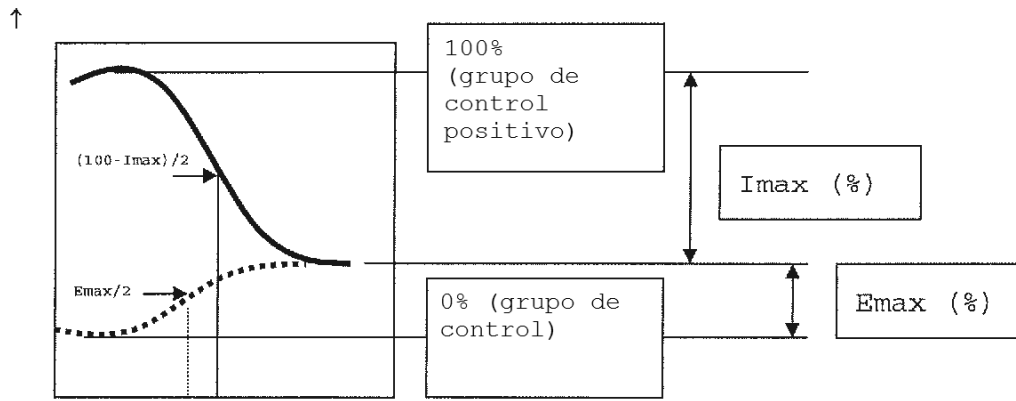


[Figura 2]



[Figura 3]

Actividad relativa
de la luciferasa



CE₅₀ CI₅₀ → concentración