

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 351**

51 Int. Cl.:

C07D 235/10 (2006.01) **A61K 31/4375** (2006.01)
C07D 235/12 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) **A61P 1/16** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2020** **PCT/KR2020/017405**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2021** **WO21112538**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2020** **E 20895723 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 4069686**

54 Título: **Agonista del receptor GLP-1**

30 Prioridad:

02.12.2019 KR 20190158410

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

02.04.2025

73 Titular/es:

HYUNDAI PHARM CO., LTD. (100.00%)
55 Jandari-gil Pungse-myeon Dongnam-gu
Cheonan-si, Chungcheongnam-do 31213, KR

72 Inventor/es:

LEE, HAN KYU;
HWANG, JEONG-UN;
LEE, KYU-HWAN;
CHOI, HYUNG-HO;
JANG, JUNG-IN;
LEE, HYUCK-JOO;
KANG, SEUNG-TAE;
YOON, HYUN-HO;
HA, NEUL;
LA, HYUN-HWA;
KIM, JIN WOONG;
KIM, DAE HOON y
BAEK, MYOUNG KI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 010 351 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

Agonista del receptor GLP-1

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agonista del receptor de GLP-1 que tiene una estructura novedosa.

5 Antecedentes de la técnica

La diabetes es una enfermedad metabólica que es causada por una deficiencia en la secreción de insulina o en la acción de la insulina, y se puede clasificar principalmente en tipo 1 y tipo 2 dependiendo de su mecanismo. La diabetes tipo 1 es causada por una deficiencia en la secreción de insulina que resulta de la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas. La diabetes tipo 2, también conocida como diabetes independiente de la insulina, es causada principalmente porque la cantidad de insulina producida de acuerdo con un aumento en el azúcar en sangre no es suficiente para que las células absorban la glucosa y reduzcan los niveles de azúcar en sangre. El tratamiento de la diabetes Tipo 1 requiere terapia con insulina que implica inyectar insulina externamente, y para la diabetes tipo 2, se administra un agente terapéutico solo o en combinación, o se utiliza terapia de insulina, dependiendo de la progresión de la enfermedad.

Los medicamentos orales para la diabetes conocidos actualmente incluyen secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa, tiazolidinediona, inhibidores selectivos del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT-2) y similares. Los secretagogos de insulina son, por ejemplo, sulfonilurea (por ejemplo, glipizida, glimepirida, gliburida), meglitinida (por ejemplo, nateglinida, repaglinida) e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina, saxagliptina) y similares. Se cree que las biguanidas actúan principalmente para reducir la producción de glucosa en el hígado, y los ejemplos de las mismas incluyen metformina y similares. Los inhibidores de la alfa glucosidasa reducen la absorción de glucosa en el intestino, y los ejemplos de los mismos incluyen acarbosa y similares. Las tiazolidinedionas actúan sobre un receptor específico (receptor gamma activado por el proliferador del peroxisoma) en el hígado, el músculo y el tejido adiposo, y los ejemplos de las mismas incluyen pioglitazona, rosiglitazona y similares. Los inhibidores de SGLT-2 inhiben la recaptación de glucosa en el riñón, lo que reduce los niveles de glucosa en sangre, y los ejemplos de los mismos incluyen dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina y similares.

Sin embargo, además de los aspectos positivos de mantener niveles normales de azúcar en sangre continuos, los medicamentos orales para la diabetes que se utilizan actualmente en la práctica clínica causan diversos efectos secundarios tales como hipoglucemia, diarrea, aumento de peso, problemas cardiovasculares, toxicidad hepática cuando se toman durante mucho tiempo, o muchos de ellos tienen un efecto limitado. Además, la administración de insulina, la cual es el último método de tratamiento, también es inconveniente porque debe de inyectarse por vía subcutánea dos o tres veces al día, y es probable que cause hipoglucemia, que es el efecto secundario más grave.

Para superar estos problemas, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) han surgido recientemente como un medicamento para la diabetes de próxima generación.

GLP-1, una hormona incretina larga que tiene 30 aminoácidos, es secretada por las células L intestinales en respuesta a la ingestión de alimentos. En un individuo sano, GLP-1 desempeña un papel importante en el control de la glucosa en sangre posprandial al promover la secreción de insulina dependiente de la glucosa en el páncreas. GLP-1 también inhibe la secreción de glucagón, lo que provoca una disminución en la producción hepática de glucosa. Además, GLP-1 retrasa el vaciamiento gástrico, ralentiza la motilidad del intestino delgado y, por lo tanto, retrasa la absorción de alimentos.

Los agonistas del receptor de GLP-1, tal como GLP-1 y los análogos o derivados del mismo, muestran buen potencial en ensayos clínicos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 e inducen una serie de efectos biológicos como la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón, la inhibición del ayuno gástrico, la inhibición de la motilidad gástrica o la motilidad intestinal y la inducción de la pérdida de peso ((i) Cardiovascular Diabetology 2014, 13:142; (ii) Front. Neurosci. 9:92; (iii) Peptides 100 (2018) 190-201; (iv) World J Hepatol. 2018 Nov 27; 10(11): 790-794). Adicionalmente, incluso cuando se toman durante mucho tiempo, los agonistas del receptor de GLP-1 proporcionan protección pancreática, no tienen riesgo de hipoglucemia y mantienen niveles adecuados de azúcar en sangre durante mucho tiempo. Los agonistas del receptor de GLP-1 conocidos hasta la fecha incluyen liraglutida, albiglutida, exenatida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida y similares.

WO2018109607 divulga ciertos ácidos 6-carboxílicos de benzimidazoles y 4-aza-, 5-aza-, 7-aza- y 4,7-diaza-benzimidazoles, los cuales se afirma que son agonistas del receptor de GLP-1.

WO2020263695 divulga ciertos derivados del ácido [[oxetan-2-il]metil]bencimidazol-5-carboxílico, los cuales se afirma que son agonistas del receptor de GLP-1.

WO 2021/081207 divulga compuestos, incluyendo ciertos derivados de 1H-benzo[d]imidazol, los cuales se afirma que son agonistas del receptor de GLP-1.

WO 2022/078352 divulga formas cristalinas de agonistas de GLP-1R y los usos de los mismos.

- 5 En consecuencia, los presentes inventores completaron la presente invención investigando intensamente un agonista del receptor de GLP-1 que tiene una estructura novedosa para descubrir que los compuestos descritos en la presente memoria tienen un efecto excelente como agonista del receptor de GLP-1.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención se define por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia se refiere a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para uso en métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

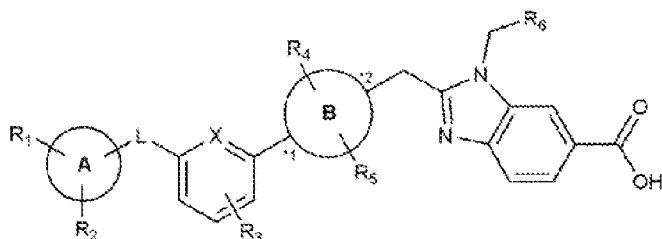
Problema técnico

- 15 La presente invención es para proporcionar un agonista del receptor de GLP-1 que tiene una estructura novedosa.

Solución al problema

Para resolver los problemas anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

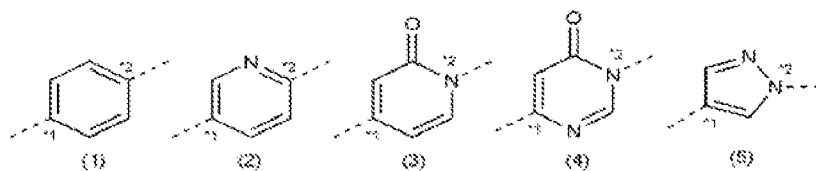
- 20 [Fórmula I]



en la que,

- 25 A es C₆₋₁₀ arilo; C₃₋₇ cicloalquilo; heteroarilo de 5- o 6- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S; heterocicloalquilo de 5- o 6- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S; o heteroarilo fusionado de 9- o 10- miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S,

B es cualquiera de las siguientes (1) a (5),



L es -(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-NH-, -NH-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-N(C₁₋₅ alquilo)-, -N(C₁₋₅ alquilo)-(CH₂)_n-, -CONH- o -NHCO-, donde n es 1 o 2,

- 30 X es CH o N,

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ haloalquilo, halógeno, ciano y nitro,

R₃ es hidrógeno o halógeno,

- 35 R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ haloalquilo, halógeno, ciano y nitro,

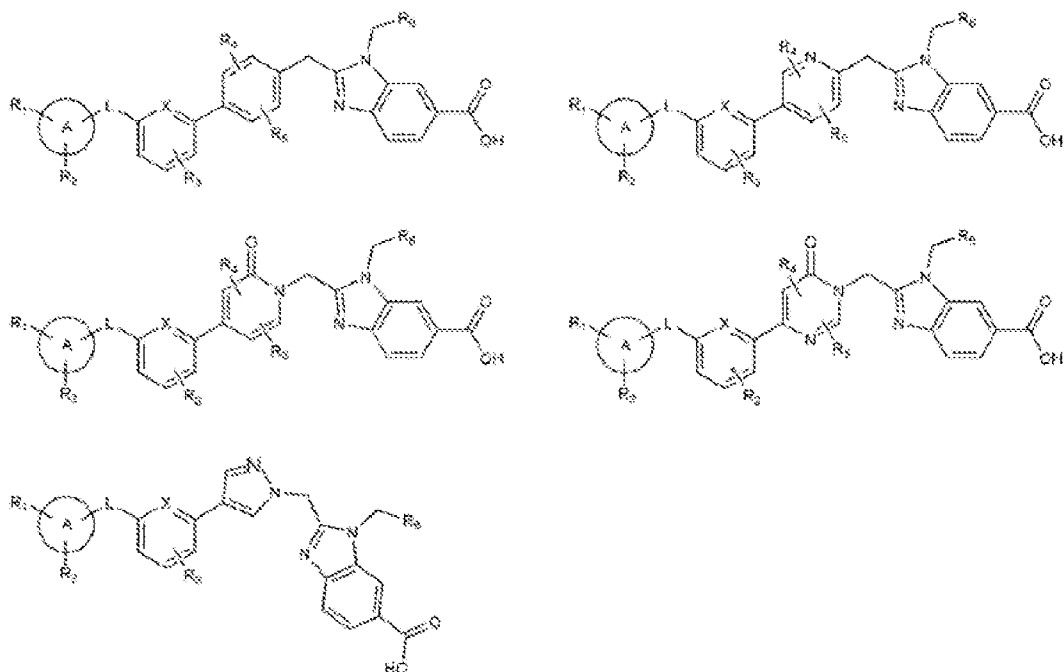
R₆ es -CH₂F; furanilo; imidazolilo no sustituido o sustituido con metilo o etilo; oxazolilo; piridinilo; tiofenilo; o tetrahidrofuranilo.

También se proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 2) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 3) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 4) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-metilbencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 5) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 6) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 7) Ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 21) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 22) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 31) Ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 36) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 37) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 39) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 48) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 53) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 82) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 84) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 86) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 104) Ácido 2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 110) Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 111) Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 113) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 115) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 118) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-cianobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 119) Ácido (S)-2-(4-(6-((2,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 121) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-((4-(trifluorometilo)bencil)oxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 122) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 123) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-clorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 124) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-((4-nitrobencil)oxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 125) Ácido (S)-2-(4-(6-((3,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 126) Ácido (S)-2-(4-(6-((2-cloro-6-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 127) Ácido 2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 128) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 129) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 131) Ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 132) Ácido (S)-2-(4-(6-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 133) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 134) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico, y
- 135) Ácido (S)-2-(4-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- También se proporciona un compuesto como se define en las reivindicaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de GLP-1;
- 40 opcionalmente en el que la enfermedad asociada con la actividad de GLP-1 es diabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad, trastorno del metabolismo de la glucosa, hiperlipidemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis, enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

En la Fórmula 1, los símbolos "*"1" y "*"2" indicados en B significan posiciones de enlace respectivas. Es decir, en la Fórmula 1, significa que cada compuesto tiene la siguiente estructura de acuerdo con (1) a (5) de B.



Preferiblemente, A es fenilo; C₃₋₇ cicloalquilo; heteroarilo de 5- o 6- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S; o un anillo fusionado con benzo de 9- o 10- miembros fusionado con heteroarilo de 5- o 6- miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S. Más preferiblemente, A es fenilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, ciclopropilo o ciclobutilo. Más preferiblemente, A es fenilo, piridinilo, benzotiazolilo o ciclopropilo.

Preferiblemente, L es $-(CH_2)_n-O-$ o $-O-(CH_2)_n-$ (n es 1 o 2), y más preferiblemente, L es $-CH_2O-$ o $-OCH_2-$.

Preferiblemente, R₁ es hidrógeno, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ haloalquilo, halógeno, ciano o nitro, y R₂ es hidrógeno o halógeno.

Más preferiblemente, R₁ es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano o nitro, y más preferiblemente, R₂ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

Preferiblemente, R₃ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

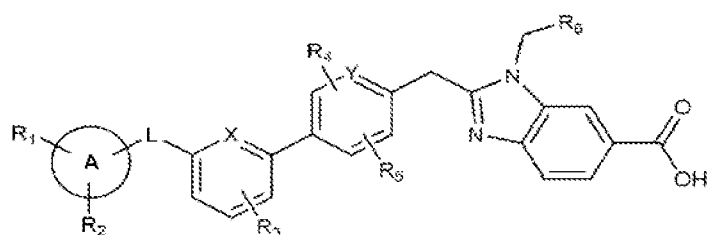
Preferiblemente, R₄ es hidrógeno, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, halógeno o nitro, y R₅ es hidrógeno o halógeno.

Más preferiblemente, R₄ es hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo o nitro, y más preferiblemente, R₅ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

R₆ es $-CH_2F$; furanilo; imidazolilo no sustituido o sustituido con metilo o etilo; oxazolilo; piridinilo; tiofenilo; o tetrahydrofuranilo.

Preferiblemente, la Fórmula 1 está representada por la siguiente Fórmula 1-1:

[Fórmula 1-1]



20

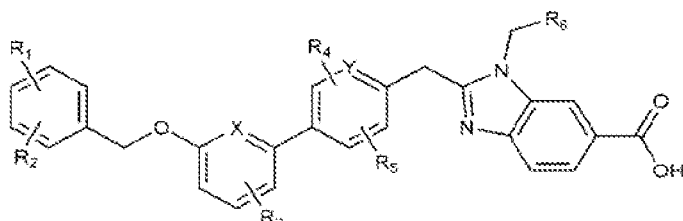
en la que

Y es CH o N,

A, L, X y R₁ a R₆ son como se definieron anteriormente.

Preferiblemente, la Fórmula 1 se representa mediante la siguiente Fórmula 1-2:

[Fórmula 1-2]



5

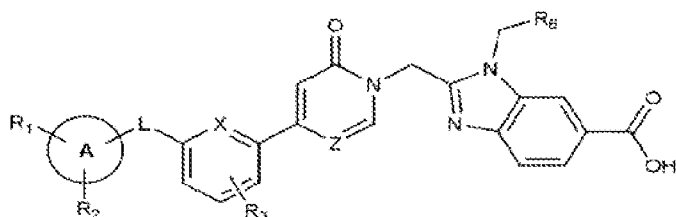
en la que

Y es CH o N,

X y R₁ a R₆ son como se definieron anteriormente.

Preferentemente, la Fórmula 1 se representa mediante la siguiente Fórmula 1-3:

10 [Fórmula 1-3]



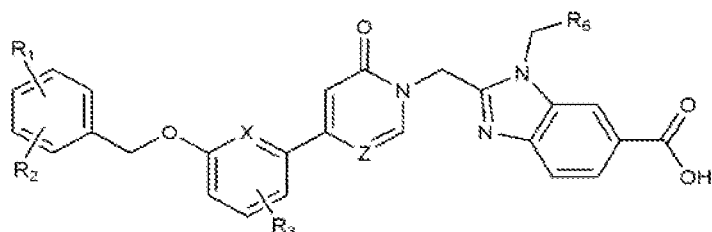
en la que

Z es CH o N,

A, L, X y R₁, R₂, R₃ y R₆ son como se definieron anteriormente.

15 Preferentemente, la Fórmula 1 se representa por la siguiente Fórmula 1-4:

[Fórmula 1-4]



en la que

Z es CH o N,

20 X y R₁, R₂, R₃ y R₆ son como se definieron anteriormente.

Los ejemplos representativos de los compuestos representados por la Fórmula 1 son los siguientes:

1) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(piridin-3-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 8) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 9) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 10) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 11) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 12) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 13) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 14) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 15) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 16) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 17) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 18) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 19) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 23) Ácido 1-(furan-2-ilmetilo)-2-((5-(3-(3-metoxibenciloxi)fenil)piridin-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 24) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 27) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 28) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 29) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-metilbifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 30) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-metilbencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 32) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 33) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 34) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 41) Ácido (R)-2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 42) Ácido (R)-2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 43) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 44) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45) Ácido (R)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 46) Ácido (R)-2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 47) Ácido (R)-2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 49) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(tiofen-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 50) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(tiofen-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 51) Ácido (R)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 52) Ácido (R)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 55) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico ácido,
- 56) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 57) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 58) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 59) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 60) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 61) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 62) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 63) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metoxibencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 64) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metoxibencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 65) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 66) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 67) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 68) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 69) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 70) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 71) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 72) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 75) Ácido 2-(4-(6-(4-clorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 76) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 77) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-(trifluorometilo)benciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 80) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(3-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 81) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(3-metoxibenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 83) Ácido 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 85) Ácido 2-(4-(6-(3,4-difluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 87) Ácido 2-(4-(6-(4-cianobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 88) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-nitrobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 89) Ácido 2-(4-(6-(4-bromo-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 90) Ácido 2-(3-fluoro-4-(6-(3-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 91) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropiridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 92) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 93) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 94) Ácido 2-(4-(6-(4-clorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 95) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 96) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 97) Ácido 2-(3-fluoro-4-(6-(4-(trifluorometilo)benciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 98) Ácido 2-(4-(6-(3,4-difluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 99) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-3-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 100) Ácido 2-(4-(6-(3-cloro-5-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 101) Ácido 2-(4-(6-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 102) Ácido 2-((5-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4-fluorofenil)piridin-2-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 105) Ácido 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 106) Ácido 2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 107) Ácido 2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 108) Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 109) Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 112) Ácido 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 116) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 120) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico, y
- 130) Ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico
- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, "C₁₋₅ alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo C₁₋₅ alquilo incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, 1-metilbutilo y 1,1-dimetilpropilo.
- 35 El término "C₁₋₅ alcoxi" es un grupo OR, en el que R es un grupo C₁₋₅ alquilo como se definió anteriormente. Los ejemplos de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de carbono incluyen, aunque no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 1-metiletoxi, 1,1-dimetiletoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o ciclopropilmetoxi.
- El término "C₁₋₅ haloalquilo" es un grupo C₁₋₅ alquilo como se definió anteriormente en el cual uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por uno o más átomos de halo. Los ejemplos de los mismos incluyen, aunque no se limitan a, un grupo difluorometilo o trifluorometilo.
- Tal como se utiliza en la presente memoria, "halo" es flúor, cloro o bromo.
- 40 El término "C₃₋₇ cicloalquilo" significa un sistema de anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en anillo. Los ejemplos de los mismos incluyen, aunque no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
- El término "arilo" se refiere a un grupo aromático de C₆₋₁₀, el cual puede estar sustituido o no sustituido, preferiblemente un grupo C₆ arilo (es decir, fenilo).
- 45 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y preferiblemente se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5- o 6- miembros. Los ejemplos del heteroarilo de 5- o 6- miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo y similares.

El término "heteroarilo fusionado" se refiere a un sistema de anillo en el que el grupo heteroarilo está unido con otro grupo arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de forma fusionada, y es preferiblemente un grupo heteroarilo fusionado con benzo de 9- o 10- miembros. Los ejemplos del heteroarilo fusionado incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y es preferiblemente un heterocicloalquilo de 4-, 5- o 6- miembros. Los ejemplos del heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, oxiranilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 3-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 2H-pirrolilo, 1H-pirrolilo, imidazolidinilo, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, 2-pirazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolidinilo, tetrahidropiranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, piperidinilo, morfolinilo, tianilo, 2H-tiopiranilo, 4H-tiopiranilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, dioxolanilo, oxatolanilo, 1,4-dioxanilo, oxazinilo, tiazinilo y similares.

Adicionalmente, un compuesto de la presente invención puede existir en forma de una sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal metálica, más preferiblemente una sal de sodio, potasio, cesio, litio, magnesio o calcio. La sal metálica se puede preparar utilizando una base inorgánica o una base orgánica. Por ejemplo, el compuesto representado por la Fórmula 1 se disuelve en un disolvente orgánico miscible en agua, tal como acetona, metanol, etanol o acetonitrilo, después se le añade una base orgánica o una base inorgánica al mismo y, a continuación, se preparan cristales precipitados mediante filtración y se secan, obteniendo así una sal farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, la sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar aspirando el disolvente de una mezcla de reacción con una base añadida a la misma, seguida del secado del residuo o añadiendo otro disolvente orgánico y filtrando la sal precipitada. Además, la sal correspondiente se obtiene haciendo reaccionar una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato de plata).

Adicionalmente, la sal se puede preparar utilizando diversas bases orgánicas, así como sales metálicas, y, típicamente, las sales tris se pueden preparar utilizando tris(hidroximetilo)aminometano. Además, se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable utilizando un aminoácido básico. Tal como la sal de aminoácido, es farmacéuticamente adecuada para preparar una sal de aminoácido natural, tal como arginina, histamina y lisina.

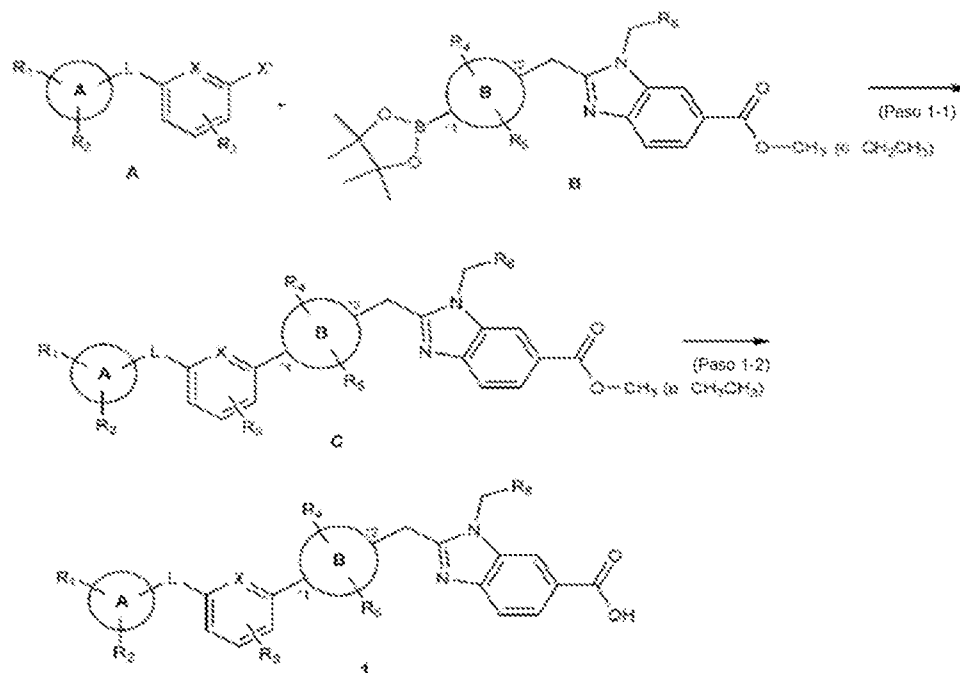
Mientras tanto, se puede utilizar una sal o solvato farmacéuticamente inaceptable del compuesto representado por la Fórmula 1 como intermedio en la preparación del compuesto representado por la Fórmula 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto representado por la Fórmula 1 de la presente invención incluye no solo una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sino también todos los solvatos e hidratos posibles que se pueden preparar a partir de la misma, e incluye también todos los estereoisómeros posibles. Los solvatos, hidratos y estereoisómeros del compuesto representado por la Fórmula 1 se pueden preparar y utilizar a partir del compuesto representado por la Fórmula 1 utilizando métodos convencionales.

Además, el compuesto representado por la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención se puede preparar en una forma cristalina o amorfa. El compuesto representado por la Fórmula 1 puede estar opcionalmente hidratado o solvatado cuando se prepara en una forma cristalina. La presente invención puede incluir hidratos estequiométricos de los compuestos representados por la Fórmula 1, así como compuestos que contienen diversas cantidades de agua. Los solvatos del compuesto representado por la Fórmula 1 de acuerdo con la presente invención incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos.

Además, como una realización, el compuesto representado por la Fórmula 1 se puede preparar utilizando un método de preparación como se muestra en el Esquema de reacción 1 a continuación.

[Esquema de reacción 1]



En el Esquema de Reacción 1, las definiciones distintas de X' son como las definidas anteriormente, y X' es halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

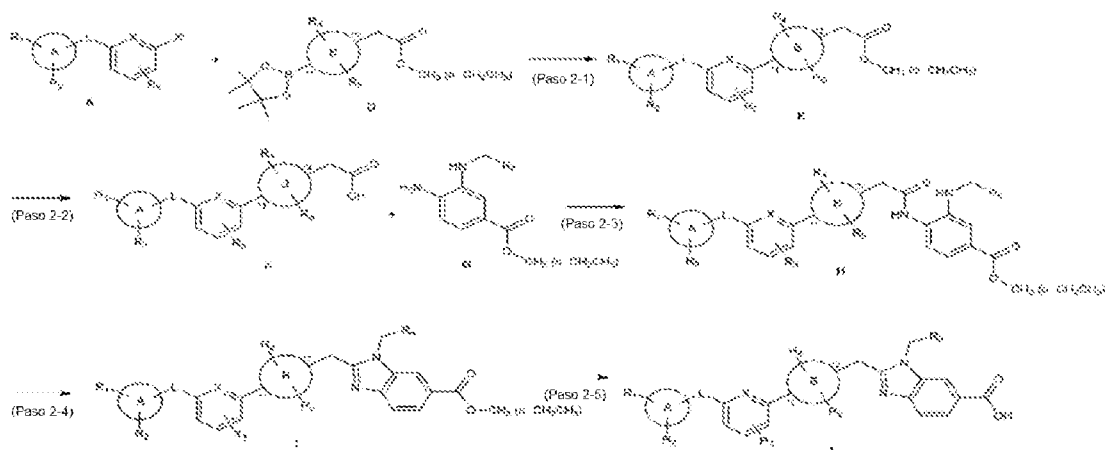
El paso 1-1 es una reacción de acoplamiento de Suzuki, en la cual un compuesto representado por la Fórmula C se prepara haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula A con un compuesto representado por la Fórmula B. Es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de paladio y una base, y un reactor para la reacción de acoplamiento de Suzuki se puede modificar de acuerdo con el conocimiento común en la técnica.

El paso 1-2 es una reacción de hidrólisis, en la cual un grupo éster metílico (o grupo éster etílico) se convierte en un grupo carboxilo. Es preferible llevar a cabo la reacción en presencia de una base, y las condiciones de reacción para la reacción de hidrólisis se pueden aplicar de acuerdo con el conocimiento común en la técnica.

El método de preparación del Esquema de Reacción 1 se puede especificar más en los Ejemplos que se describirán más adelante.

Además, como una realización, un compuesto representado por la Fórmula 1 se puede preparar utilizando un método de preparación que se muestra en el Esquema de Reacción 2 a continuación.

[Esquema de reacción 2]



En el Esquema de Reacción 2, las definiciones distintas de X' son como las definidas anteriormente, y X' es halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

El paso 2-1 es una reacción de acoplamiento de Suzuki, en la cual un compuesto representado por la Fórmula E se prepara haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula A con un compuesto representado por la Fórmula D. Es preferible llevar a cabo la reacción en la presencia de un catalizador de paladio y una base, y un reactor para la reacción de acoplamiento de Suzuki se puede modificar de acuerdo con el conocimiento común en la técnica.

El paso 2-2 es una reacción de hidrólisis, en la cual un grupo éster metílico (o grupo éster etílico) se convierte en un grupo carboxilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, y las condiciones de reacción para la reacción de hidrólisis se pueden aplicar de acuerdo con el conocimiento común en la técnica.

El paso 2-3 es una reacción de amidación, en la cual un compuesto representado por la Fórmula H se prepara haciendo reaccionar un compuesto representado por la Fórmula F con un compuesto representado por la Fórmula D. Las condiciones de reacción para la reacción de amidación se pueden aplicar de acuerdo con el conocimiento común en la técnica.

El paso 2-4 es una reacción de ciclización, en la cual un compuesto representado por la Fórmula H se hace reaccionar bajo condiciones ácidas para formar un anillo de benzoimidazol. Las condiciones de reacción para la reacción de ciclización se pueden aplicar de acuerdo con el conocimiento común en la técnica.

El paso 2-5 es una reacción de hidrólisis, en la cual un grupo éster metílico (o grupo éster etílico) se convierte en un grupo carboxilo. Es preferible llevar a cabo la reacción en la presencia de una base, y las condiciones de reacción para la reacción de hidrólisis se pueden aplicar de acuerdo con el conocimiento común en la técnica.

El método de preparación del Esquema de Reacción 2 se puede especificar más en los Ejemplos que se describirán más adelante.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de GLP-1, que contiene, como ingrediente activo, un compuesto representado por la Fórmula 1, o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es decir, el compuesto representado por la Fórmula 1, o una sal, hidrato, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de la misma, que es un agonista del receptor de GLP-1, induce efectos tales como estimulación de la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, inhibición del ayuno gástrico, inhibición de la motilidad gástrica o la motilidad intestinal e inducción de la pérdida de peso, y por lo tanto se puede utilizar de manera útil para prevenir o tratar una enfermedad asociada con la actividad de GLP-1.

Los ejemplos de la enfermedad asociada con la actividad de GLP-1 incluyen diabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, tolerancia alterada a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad, trastorno del metabolismo de la glucosa, hiperlipidemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis, enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "prevención" significa cualquier acción que inhiba o retrase el desarrollo, la propagación y la recurrencia de la enfermedad mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención, y tal como se utiliza en la presente memoria, el término "tratamiento" significa cualquier acción que alivie o altere ventajosamente los síntomas de la enfermedad mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular en forma de dosificación oral o parenteral de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Estas formulaciones pueden contener aditivos tales como un portador farmacéuticamente aceptable, un adyuvante o un diluyente, además del ingrediente activo.

El portador adecuado incluye, aunque no se limita a, por ejemplo, salina fisiológica, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal y miristato de isopropilo y similares, y el diluyente adecuado incluye, aunque no se limita a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, etc. Además, los compuestos de la presente invención se pueden disolver en aceite, propilenglicol u otros disolventes comúnmente utilizados en la preparación de soluciones inyectables. Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular como ungüentos o cremas para efectos tópicos.

La forma de dosificación farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la presente invención se puede utilizar en la forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas, y también se puede utilizar sola o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, así como en un conjunto adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden disolverse, suspenderse o emulsionarse en una salina general, un disolvente soluble en agua tal como dextrosa al 5%, o un disolvente no soluble en agua tal como glicérido de ácido graso sintético, éster de ácido graso superior o propilenglicol para ser formulados como una inyección. La formulación de la presente invención puede incluir aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, emulsionantes, estabilizadores y conservantes.

La dosificación preferible del compuesto de acuerdo con la presente invención varía dependiendo de la condición y el peso del paciente, la extensión de la enfermedad, la forma del agente terapéutico, la vía y la duración de la administración, pero puede ser seleccionada adecuadamente por los expertos en la técnica. Sin embargo, para obtener un efecto deseable, el compuesto de la presente invención se puede administrar de 0.0001 a 100 mg/kg (peso corporal), preferiblemente de 0.001 a 100 mg/kg (peso corporal) por día. El compuesto se puede administrar una vez al día o en dosis divididas por vía oral o parenteral. Dependiendo de los métodos de administración, la composición puede contener 0.001 a 99% en peso, preferiblemente 0.01 a 60% en peso del compuesto de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a mamíferos, incluyendo ratas, ratones, ganado y humanos, por diversas vías. Se pueden contemplar todos los métodos de administración y la composición se puede administrar, por ejemplo, por vía oral, rectal o inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrauterina, dural o intracerebroventricular.

Efectos ventajosos de la invención

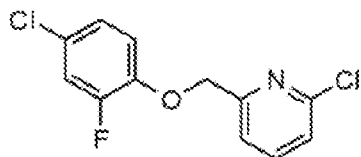
Un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar de forma útil como agonista del receptor de GLP-1 para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de GLP-1.

Modo para llevar a cabo la invención

A continuación, se presentan los siguientes ejemplos con la finalidad de demostrar la presente invención en detalle. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención, y el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 7: Preparación de ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

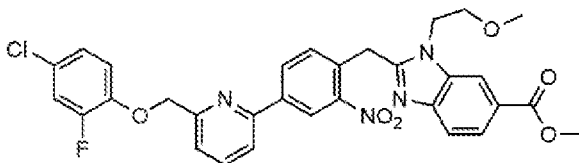
Paso 1) Preparación de 2-cloro-6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridina



A un matraz de 2 cuellos de 250 mL, se añadieron 4-cloro-2-fluorofenol (5.7 g, 26.00 mmol) y dimetilformamida (60 mL), se agitó durante 5 minutos para disolver y, a continuación, se añadieron (6-cloropiridin-2-il)metil metanosulfonato (3.47 g, 23.60 mmol) y carbonato de cesio (15.42 g, 47.30 mmol), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se añadió agua destilada (100 mL) al matraz que contenía la mezcla resultante para formar un compuesto sólido. El resultado se filtró bajo presión reducida y se secó, obteniendo así un compuesto diana (6.27 g, 23.00 mmol, rendimiento: 97.3%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.68 (t, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.29-7.27 (d, 1H), 7.15-7.12 (dd, 1H), 7.05-7.01 (dt, 1H), 6.92-6.88 (t, 1H), 5.20 (s, 2H)

Paso 2) Preparación de 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo

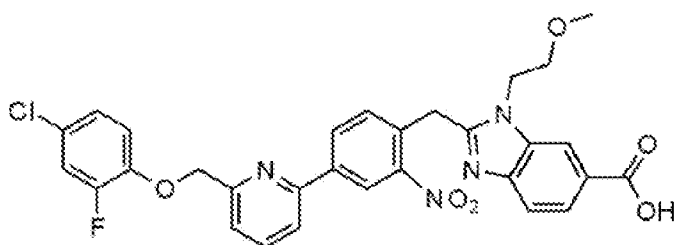


A un matraz de 3 cuellos de 250 mL, se añadieron 2-cloro-6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridina (3.53 g, 13.00 mmol) preparada en el paso 1 y tetrahidrofurano: etanol: agua destilada (4:2:1 (proporción de volumen); 20 mL, 10 mL, 5 mL; total 35 mL) y se agitó durante 5 minutos para disolver. A continuación, se añadieron 1-

(2-metoxietil)-2-(2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (5.69 g, 11.82 mmol), fosfato tripotásico (7.52 g, 35.4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0.96 g, 1.18 mmol), se calentó lentamente hasta 80 °C y se agitó durante 2 horas utilizando un enfriador de reflujo. Después de completada la reacción, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y agua destilada (20 mL) para separar una capa orgánica. Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Posteriormente, se realizó la separación utilizando cromatografía en columna bajo la condición de acetato de etilo: n-hexano (1:5 (proporción de volumen)). El compuesto resultante se concentró bajo presión reducida, obteniéndose así un compuesto diana (0.158 g, 0.26 mmol, rendimiento: 22.09%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 8.44-8.39 (dd, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, 1H), 7.92-7.87 (t, 1H), 7.78-7.68 (d, 1H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.16-7.00 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.66-4.62 (d, 1H), 3.95-3.88 (d, 5H), 3.43 (s, 3H), 3.25 (s, 3H)

Paso 3) Preparación de ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

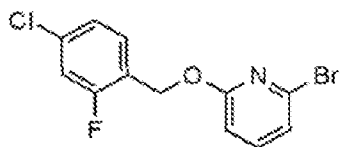


A un matraz de 1 cuello de 100 mL, se añadieron 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato de metilo (3.4 g, 5.61 mmol) preparado en el paso 2 y tetrahidrofurano: metanol: agua destilada (4:2:1 (proporción de volumen)); 20 mL, 10 mL, 5 mL; total 35 mL), se agitó durante 10 minutos para disolver. A continuación, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de potasio (20 mL), seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de completada la reacción, la solución mixta se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa de 2 N de ácido clorhídrico (10 mL) y se neutralizó a un pH de 7-8 para producir un compuesto sólido. El resultado se filtró bajo presión reducida y se secó, obteniéndose así el compuesto diana (2.7 g, 4.56 mmol, rendimiento: 81.3%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.91-8.90 (d, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, 1H), 8.12-8.10 (t, 1H), 8.03-7.98 (d, 1H), 7.96-7.88 (d, 1H), 7.77-7.71 (t, 1H), 7.65-7.63 (d, 1H), 7.51-7.48 (dd, 1H), 7.40-7.34 (t, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 5.44-5.38 (d, 2H), 3.87-3.84 (t, 2H), 3.44-3.31 (s, 2H), 3.25 (s, 3H)

Ejemplo 60: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

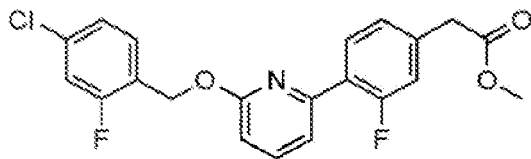
Paso 1) Preparación de 2-bromo-6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridina



A un matraz de 250 mL, se añadió 6-bromopiridin-2-ol (5 g, 28.73 mmol) y se disolvió añadiendo dimetilformamida (25 mL). Se añadió carbonato de cesio (18.40 g, 56.46 mmol) y luego se añadió 1-(bromometilo)-4-cloro-2-fluorobenceno (7.70 g, 34.48 mmol), seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se añadió agua destilada (100 mL) y se agitó durante 30 minutos, y luego se filtró el sólido resultante, obteniendo así un compuesto diana (8.6 g, rendimiento: 94%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.09 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 4.01 (s, 3H)

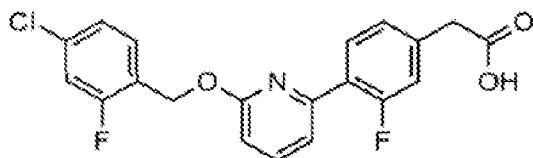
Paso 2) Preparación de 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorofenil)acetato de metilo



A un matraz de 250 mL, se añadieron en orden 2-bromo-6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridina (5 g, 15.80 mmol) preparado en el paso 1, 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (5.58 g, 18.95 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (645 mg, 0.79 mmol) y fosfato tripotásico (6.70 g, 31.6 mmol), se disolvieron en metanol (35 mL), tetrahidrofurano (25 mL) y agua destilada (15 mL), y se agitó durante 2 horas utilizando un enfriador de reflujo. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción se concentró bajo presión reducida y luego se agregó agua destilada (30 mL), seguido de extracción con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró bajo presión reducida. La solución filtrada se concentró bajo presión reducida y luego se separó mediante una columna, obteniendo así un compuesto diana (4.7 g, rendimiento: 73 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.97 (t, 1H), 7.67-7.62 (t, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 4H), 6.77-6.75 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.34-1.24 (m, 3H)

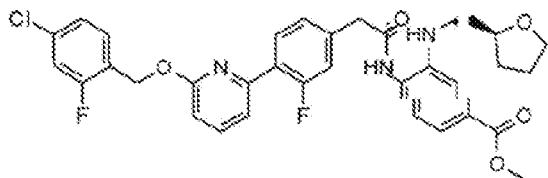
Paso 3) Preparación del ácido metil 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorofenil)acético



En un matraz de 100 mL, se disolvió 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorofenil)acetato de metilo (3 g, 7.43 mmol) preparado en el paso 2 en metanol (15 mL) y agua destilada (15 mL), y posteriormente se añadió una solución acuosa de 2 N de hidróxido de potasio (3 mL), seguido de agitación durante 8 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción se concentró bajo presión reducida y luego se añadió una solución acuosa de 1 N de ácido clorhídrico (8 mL), seguido de extracción con agua destilada (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró bajo presión reducida. La solución filtrada se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se filtró con una solución de n-hexano, obteniendo así un compuesto diana (2.78 g, rendimiento: 96%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14-7.10 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.71 (s, 2H)

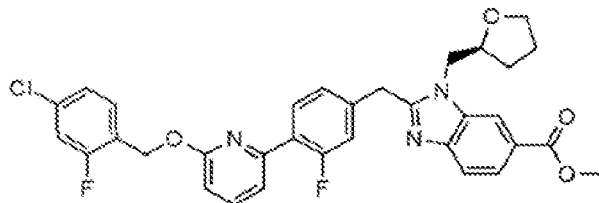
Paso 4) Preparación de (S)-metil 4-(2-(2-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorofenil)acetamido)-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metilo)amino)benzoato



A un matraz de 100 mL, se añadieron en orden (S)-metilo-4-amino-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metilo)amino)benzoato (3 g, 11.99 mmol), ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorofenil)acético de metilo (5.61 g, 14.38 mmol) preparado en el paso 3, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4.60 g, 23.98 mmol) y dimetilaminopiridina (2.94 g, 23.98 mmol) y, a continuación, se disolvieron en diclorometano (30 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Cuando se completó la reacción, se añadió una solución acuosa de 1 N de ácido clorhídrico (10 mL), después de extracción con agua destilada (20 mL) y diclorometano (30 mL). La capa orgánica extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró bajo presión reducida. La solución filtrada se concentró bajo presión reducida, se añadió acetato de etilo (10 mL) y posteriormente se añadió n-hexano (30 mL), seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró con una solución de n-hexano, obteniendo así un compuesto diana (4.13 g, rendimiento: 55%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.08 (t, 1H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.65-7.44 (m, 4H), 7.28-7.26 (d, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 6.79-6.77 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.82 (m, 3H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 1.86-1.54 (m, 4H)

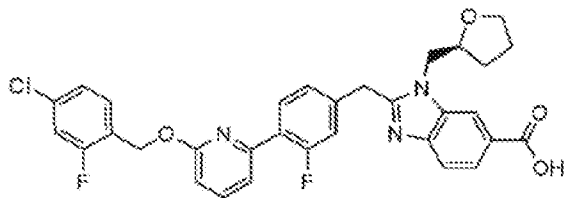
- 5 Paso 5) Preparación de (S)-metilo 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato



- 10 A un matraz de 100 mL, se añadió (S)-metilo 4-(2-(2-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorofenil)acetamido)-3-(((tetrahidrofuran-2-il)metilo)amino)benzoato (3 g, 4.82 mmol) preparado en el paso 4 y posteriormente se añadió anhídrido acético (30 mL), seguido de agitación durante 2 horas utilizando un enfriador de reflujo. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción se extrajo con agua destilada (50 mL) y acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica extraída se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogeno carbonato de sodio (50 mL), y la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se filtró bajo presión reducida. La solución filtrada se concentró bajo presión reducida, se añadió acetato de etilo (10 mL) y posteriormente n-hexano (30 mL), después de agitación durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró con solución de n-hexano, obteniéndose así el compuesto diana (2.71 g, rendimiento: 92%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.30-4.10 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 1H)

- 20 Paso 6) Preparación del ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

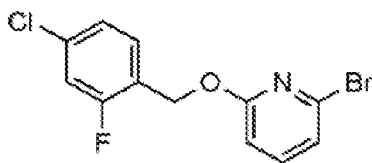


- 25 En un matraz de 100 mL, el (S)-metilo 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (1 g, 1.65 mmol) preparado en el paso 5 se disolvió en metanol (5 mL) y agua destilada (5 mL), y posteriormente se agregó una solución acuosa de 2 N de hidróxido de potasio preparada (1 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. Cuando se completó la reacción, el producto de reacción se concentró bajo presión reducida, y posteriormente se agregó una solución acuosa de 1 N de ácido clorhídrico (3 mL), después de extracción con agua destilada (10 mL) y acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró bajo presión reducida. La solución filtrada se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se filtró con solución de n-hexano, obteniendo así el compuesto diana (742 mg, rendimiento: 76%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.98-7.93 (t, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.53-4.45 (m, 3H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.78-3.75 (q, 1H), 3.61-3.33 (q, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 1H)

- 35 **Ejemplo 110:** Preparación de ácido (S)-2-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

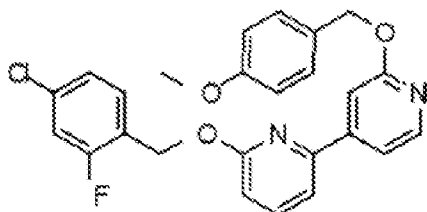
Paso 1) Preparación de 2-bromo-6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridina



A un matraz de 250 mL, se añadió 6-bromopiridin-2-ol (5 g, 28.73 mmol) y se disolvió añadiendo dimetilformamida (25 mL). Se añadió carbonato de cesio (18.40 g, 56.46 mmol) y posteriormente se añadió 1-(bromometilo)-4-cloro-2-fluorobenceno (7.70 g, 34.48 mmol), después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Cuando se completó la reacción, se añadió agua destilada (100 mL) y se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, el sólido resultante se filtró, obteniendo así un compuesto diana (8.6 g, rendimiento: 94%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13-8.09 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 4.01 (s, 3H)

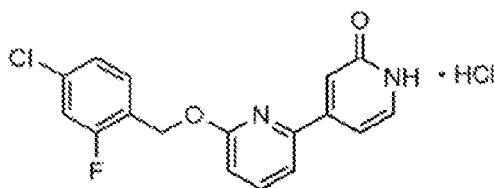
Paso 2) Preparación de 6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-((4-metoxibencil)oxi)-2,4'-bipiridina



En un matraz de 100 mL, se disolvieron 2-bromo-6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridina (780 mg, 2.5 mmol) previamente preparado en el paso 1 y 2'-((4-metoxibencil)oxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (870 mg, 2.55 mmol) en tetrahidrofurano: agua destilada: metanol (4:2:1 (proporción de volumen); 20 mL, 10 mL, 5 mL; total 35 mL). Se añadieron fosfato de calcio (1.085 g, mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (90 mg, 0.12 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla final se agitó a 68 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua destilada, y posteriormente se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: cloruro de metileno: n-hexano = 1:1:8 (proporción de volumen)) y se solidificó con acetato de etilo y n-hexano, obteniendo así un compuesto diana (890 mg, rendimiento: 80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, 1H), 7.70-7.65 (t, 1H), 7.49-7.40 (m, 6H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.94-6.91 (d, 2H), 6.83-7.81 (d, 1H), 5.51(s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

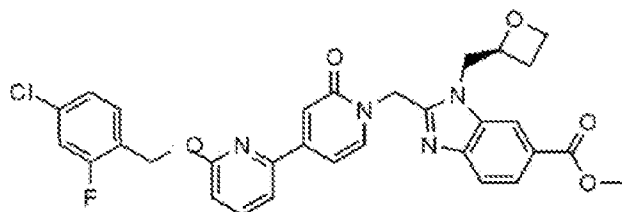
Paso 3) Preparación de clorhidrato de 6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona



En un matraz de 100 mL, se disolvió 6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-((4-metoxibencil)oxi)-2,4'-bipiridina (890 mg, 2 mmol) preparada previamente en el paso 2 en cloruro de metileno (8 mL). Se añadieron 2 mL de solución acuosa de 4 N de ácido clorhídrico (disolvente 1,4-dioxano) a temperatura ambiente y posteriormente se agitó durante 5 horas. Una vez completada la reacción, se añadió acetato de etilo (20 mL) y se filtró, obteniéndose así un compuesto diana (620 mg, rendimiento: 86%) en una forma sólida.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.91-7.87 (t, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 2H), 8.37-7.35 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01-6.99 (d, 1H), 6.92-6.91 (d, 1H), 5.53 (s, 2H)

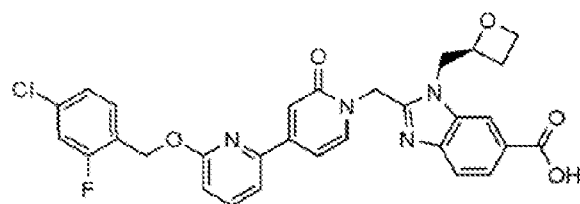
Paso 4) Preparación de (S)-metil 2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato



El clorhidrato de 6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-(1'H)-ona (620 mg, 1.74 mmol) preparado previamente en el paso 3 se transfirió a un matraz de 100 mL y se disolvió en dimetilformamida (17 mL). A temperatura ambiente, se añadió trietilamina (0.24 mL, 1.74 mmol) y se añadieron en orden (S)-metil 2-(clorometilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (511 mg, 1.74 mmol) y carbonato de cesio (849 mg, 2.60 mmol). La mezcla final se agitó a 60 °C durante 2.5 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron acetato de etilo y agua destilada, y se extrajo la capa orgánica. La capa orgánica se lavó dos veces con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y posteriormente se destiló bajo presión reducida. El compuesto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (cloruro de metileno: acetato de etilo = 1: 1 (proporción de volumen)) y posteriormente se solidificó, obteniendo así un compuesto diana (700 mg, rendimiento: 70%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.44-7.11 (m, 4H), 6.91-6.68 (m, 3H), 5.71-5.68 (d, 1H), 5.51-5.41 (m, 4H), 5.38-5.32 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.72-4.48 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H)

Paso 5) Preparación del ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridina]-1'-(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

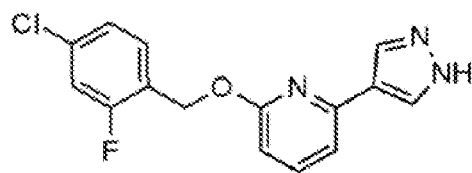


El (S)-metilo 2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridina]-1'-(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (700 mg, 1.21 mmol) preparado previamente en el paso 4 se transfirió a un matraz de 100 mL y se disolvió en tetrahidrofurano: agua destilada: metanol (2:1:2 (proporción de volumen); 10 mL, 5 mL, 10 mL; total 25 mL). Se añadió hidróxido de litio (152 mg, 3.62 mmol) a temperatura ambiente y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción, el producto de reacción se neutralizó a un pH de 6-7 con una solución acuosa de 1 N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. Se eliminó el disolvente y posteriormente el residuo se solidificó con acetato de etilo, obteniéndose así el compuesto diana (480 mg, rendimiento: 70%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.81-7.79 (d, 1H), 7.71-7.69 (d, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.51-7.48 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 5.61-5.43 (m, 4H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H)

Ejemplo 131: Preparación de ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

Paso 1) Preparación de 2-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-6-(1H-pirazol-4-il)piridina

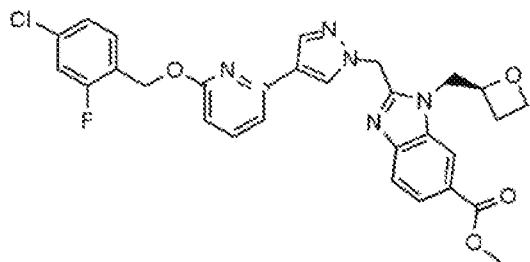


A un matraz de 3 cuellos de 250 mL, se añadieron 2-bromo-6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridina (2.0 g, 6.31 mmol) y tetrahidrofurano: etanol: agua destilada (4:2:1 (proporción de volumen); 20 mL, 10 mL, 5 mL; total 35 mL) y se agitó durante 5 minutos para disolver. A continuación, se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1.34 g, 6.94 mmol), fosfato tripotásico (3.34 g, 15.77 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (515 mg, 0.631 mmol), se calentó lentamente hasta 80 °C, seguido de agitación durante 8 horas utilizando un enfriador de reflujo. Una vez completada la reacción, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (30 mL) y agua destilada (60 mL), seguido de la separación de la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró bajo presión reducida para eliminar el disolvente y se realizó la separación por cromatografía en columna bajo las condiciones de acetato de etilo: n-hexano = 4:1 (proporción de volumen). El compuesto resultante se concentró bajo presión reducida, obteniendo así un compuesto diana (750 mg, 2.46 mmol, rendimiento: 38%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 2H), 7.62-7.57 (t, 1H), 7.49-7.45 (t, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.64-6.62 (d, 1H), 5.48 (s, 2H)

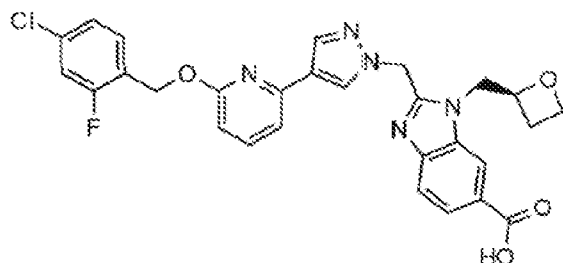
Paso 2) Preparación de (S)-metilo 2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato



A un matraz de 100 mL, se añadieron 2-((4-cloro-2-fluorofenoxi)oxi)-6-(1H-pirazol-4-il)piridina (750 mg, 2.46 mmol) previamente preparada en el paso 1 y acetonitrilo (10 mL) y se agitó durante 10 minutos para disolver. Se añadieron (S)-Metilo 2-(fluorometilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (800 mg, 2.71 mmol) y carbonato de calcio (1.01 g, 7.38 mmol), se calentaron lentamente hasta 80 °C y posteriormente se agitaron durante 3 horas utilizando un enfriador de reflujo. Una vez completada la reacción, el producto de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (30 mL) y agua destilada (60 mL), después de la separación de la capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró bajo presión reducida para eliminar el disolvente y, a continuación, se realizó la separación por cromatografía en columna bajo las condiciones de acetato de etilo: n-hexano = 2: 1 (proporción de volumen). El compuesto resultante se concentró bajo presión reducida, obteniendo así un compuesto diana (350 mg, 0.622 mmol, rendimiento: 25%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.98 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, 1H), 7.54-7.50 (t, 1H), 7.44-7.40 (t, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 6.60-6.58 (d, 1H), 5.88-5.77 (q, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.57-4.50 (d, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H)

Paso 3) Preparación del ácido (S)-2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



A un matraz de 100 mL, se añadieron (S)-metilo 2-((4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxilato (350 mg, 0.622 mmol) previamente preparado en el paso 2 y tetrahidrofurano: metanol: agua destilada (4:2:1 (proporción de volumen); 4 mL, 2 mL, 1 mL; total 7 mL), se agitó durante 10 minutos para disolver. A continuación, se añadió solución acuosa de 2 N de hidróxido de potasio (5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la solución mixta se concentró bajo presión reducida. Se añadió solución acuosa de 2 N de ácido clorhídrico (4 mL) para neutralizar el concentrado a un pH de 7-8 y producir un compuesto sólido. El compuesto

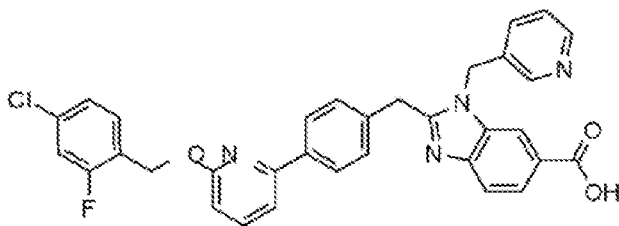
resultante se filtró bajo presión reducida y se secó, obteniéndose así el compuesto diana (250 mg, 0.456 mmol, rendimiento: 73.35%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.72-7.59 (m, 3H), 7.45-7.42 (dd, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.68-6.65 (d, 1H), 5.91-5.79 (q, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 1H)

Los siguientes Ejemplos 1-6, 8-59 y 61-103 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 60, excepto que se utilizaron materiales de partida adecuados de acuerdo con la estructura del compuesto que se iba a preparar.

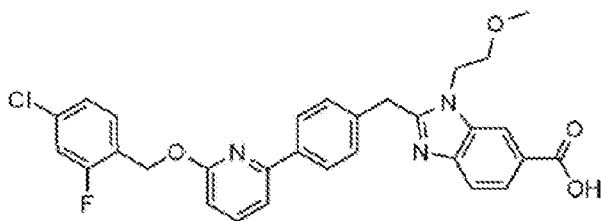
Los ejemplos que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones son Ejemplos de Referencia.

- 10 **Ejemplo 1:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(piridin-3-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



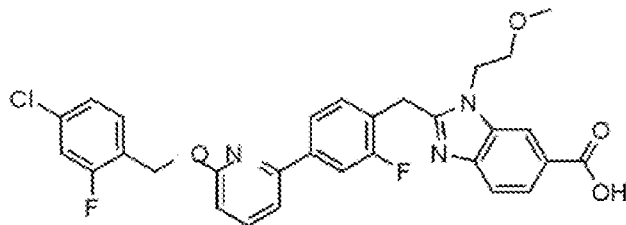
- 15 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.33-8.32 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.99-7.95 (m, 3H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.57-7.53 (t, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.85-6.83 (d, 1H), 6.17 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.83 (s, 2H),

- Ejemplo 2:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



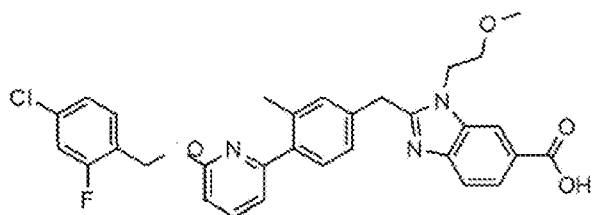
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, 2H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.49-7.29 (m, 4H), 6.83-6.81 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.49-4.46 (t, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)

- Ejemplo 3:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



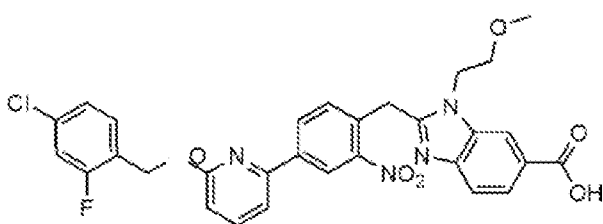
- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, 1H), 7.82-7.69 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.14-7.11 (d, 2H), 6.76-6.74 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.37-4.35 (t, 2H), 3.65-3.62 (t, 2H), 3.25 (s, 3H)

- Ejemplo 4:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-metilbencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.57-7.55 (t, 1H), 7.53-7.49 (d, 1H), 7.47-7.46 (d, 1H), 7.38-7.36 (d, 1H), 7.32-7.13 (m, 3H), 6.87-6.85 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.51-4.48 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.58-3.56 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.18 (s, 3H)

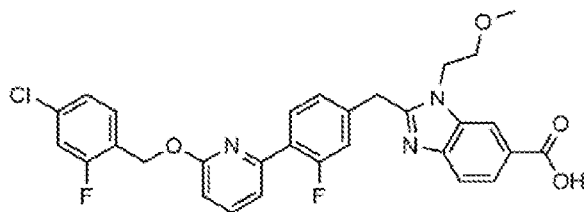
- 5 **Ejemplo 5:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 4H), 7.76-7.73 (d, 1H), 7.69-7.65 (t, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 7.35-7.33 (d, 1H), 7.04-7.02 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.99-4.98 (t, 2H), 3.87-3.84 (t, 2H), 3.25 (s, 3H)

10

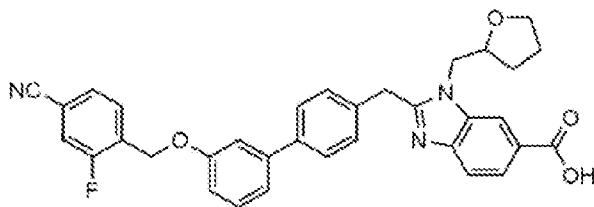
- Ejemplo 6:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.57-7.43 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.54-4.52 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.61-3.59 (t, 2H), 3.18 (s, 3H)

15

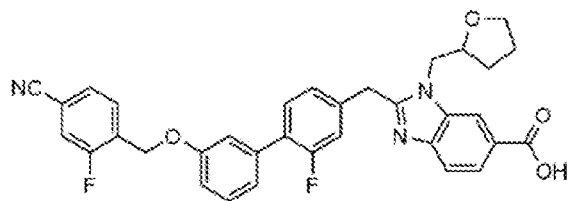
- Ejemplo 8:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxy)bifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.07-8.04 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.60-4.46 (q, 2H), 4.26-4.14 (m, 3H), 3.89-3.84 (q, 1H), 3.76-3.70 (q, 1H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H)

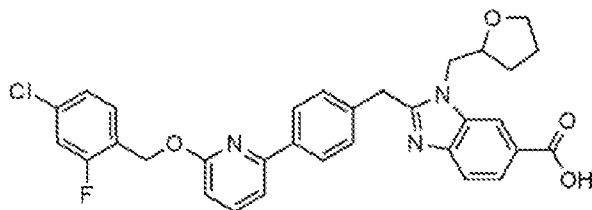
20

- Ejemplo 9:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxy)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



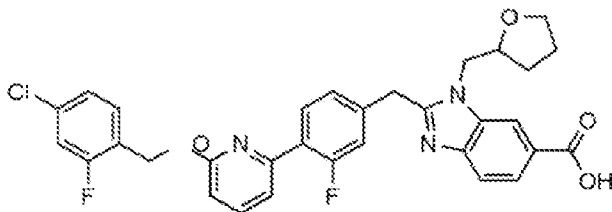
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 4H), 6.99-6.94 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.58-4.45 (q, 2H), 4.43-4.12 (m, 3H), 3.92-3.84 (q, 1H), 3.77-3.72 (q, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 10:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



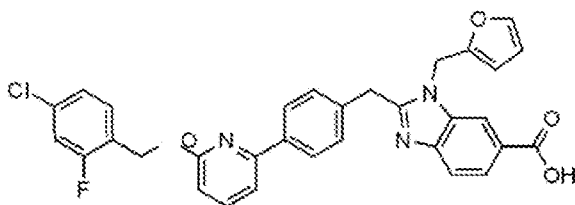
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, 2H), 7.82-7.84 (t, 2H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.51-7.50 (dd, 1H), 7.48-7.41 (d, 2H), 7.31-7.30 (dd, 1H), 6.84-6.82 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 3H), 4.31-4.25 (q, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.80-3.75 (q, 1H), 3.63-3.57 (q, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H)

Ejemplo 11: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



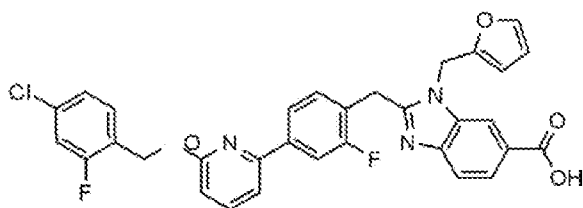
- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.97-7.93 (t, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.32-7.29 (t, 3H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.53-4.49 (m, 3H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.12-4.06 (q, 1H), 3.80-3.74 (q, 1H), 3.63-3.5 (q, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H)

Ejemplo 12: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



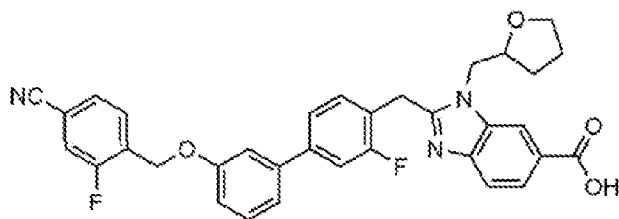
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.05-8.02 (d, 2H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.49-7.48 (d, 1H), 7.44-7.42 (d, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.84-6.82 (d, 1H), 6.45-6.44 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)

- 25 **Ejemplo 13:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



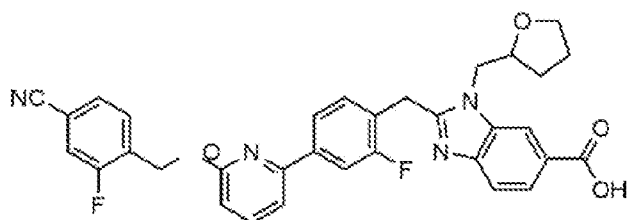
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 4H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.49-7.48 (t, 1H), 7.44-7.40 (d, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 6.53-6.52 (d, 1H), 6.42-6.41 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.50 (s, 2H)

Ejemplo 14: Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



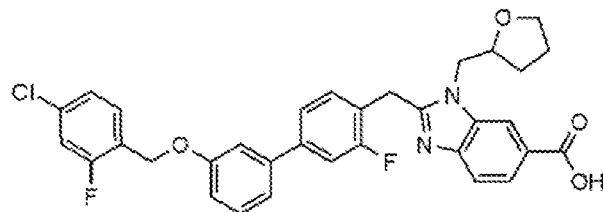
^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (s, 1H), 7.98-7.96 (dd, 1H), 7.81-7.78 (t, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.06-7.04 (d, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.3(s, 2H), 4.54-4.48 (m, 3H), 4.36-4.20 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 1H)

Ejemplo 15: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



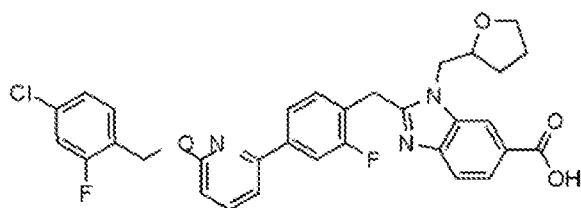
^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (s, 1H), 7.98-7.96 (dd, 1H), 7.81-7.61 (m, 6H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.30-7.28 (t, 1H), 6.85-6.82 (d, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.57-4.52 (d, 1H), 4.46-4.41 (d, 2H), 4.30-4.17 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.75-3.70 (q, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H)

Ejemplo 16: Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



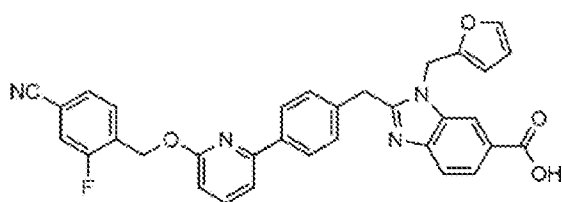
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 8.06-8.04 (d, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.47-7.43 (t, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 4H), 6.95-6.93 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.53-4.33 (q, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 2H), 3.94-3.85 (q, 1H), 3.76-3.70 (q, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 1H)

Ejemplo 17: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



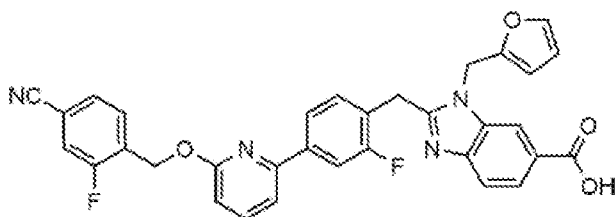
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.93-7.77 (m, 4H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.33-7.31 (d, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.55-4.33 (m, 4H), 4.18-4.14 (d, 1H), 3.82-3.76 (q, 1H), 3.66-3.60 (q, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 18:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



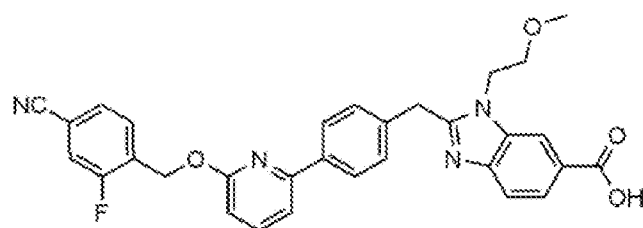
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 7.84-7.59 (m, 10H), 7.43-7.41 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.62-5.60 (d, 4H), 4.48 (s, 2H)

- 10 **Ejemplo 19:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.84-7.58 (m, 10), 7.43-7.41 (t, 1H), 6.94-6.90 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)

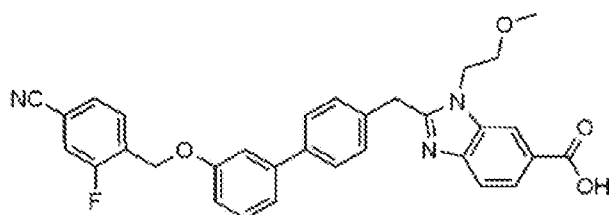
- 15 **Ejemplo de referencia 20:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

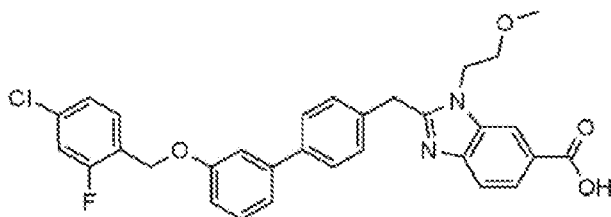
^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 8.00-7.97 (d, 3H), 7.75-7.49 (m, 6H), 7.37-7.35 (d, 2H), 6.83-6.81 (d, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.23 (s, 3H)

- 20 **Ejemplo 21:** Preparación del ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



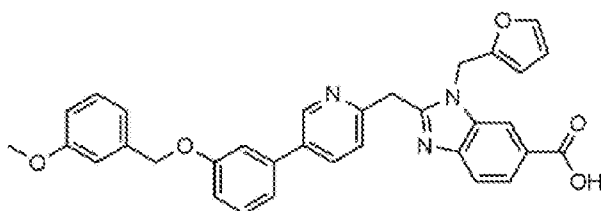
¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78-7.59 (m, 6H), 7.39-7.3 (m, 3H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.02-6.99 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.45-4.43 (t, 2H), 3.61-3.58 (t, 2H), 3.24 (s, 3H)

5 **Ejemplo 22:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxy)bifenil-4-yl)methyl)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



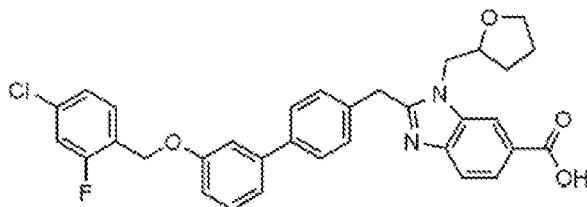
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81-7.79 (d, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.52-7.24 (m, 7H), 7.02-7.00 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.16 (s, 3H)

10 **Ejemplo 23:** Preparación de ácido 1-(furan-2-ilmethyl)-2-((5-(3-(3-metoxibenciloxy)fenil)piridin-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



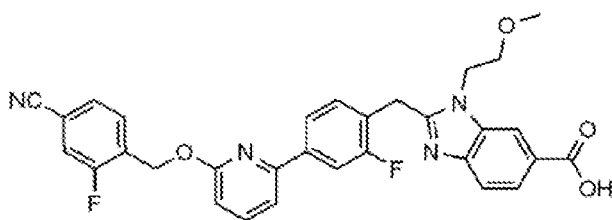
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03-8.01 (d, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.14-7.12 (d, 2H), 7.02-7.00 (m, 3H), 6.88-6.85 (dd, 1H), 6.25-6.21 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

15 **Ejemplo 24:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxy)bifenil-4-yl)methyl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.08-8.05 (d, 1H), 7.86-7.84 (d, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.35-7.31 (t, 3H), 7.17-7.10 (m, 4H), 6.93-6.91 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 3H), 3.89-3.70 (m, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H)

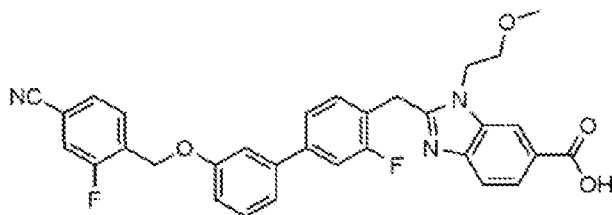
20 **Ejemplo de referencia 25:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxy)piridin-2-yl)-2-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26-8.23 (d, 1H), 7.95-7.57 (m, 9H), 7.46-7.30 (m, 1H), 7.00- 6.92 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.61-4.60 (m, 2H), 4.59-4.40 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.20 (s, 3H)

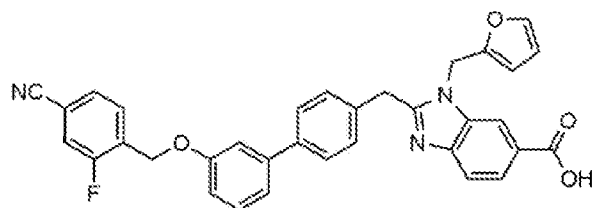
Ejemplo de referencia 26: Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

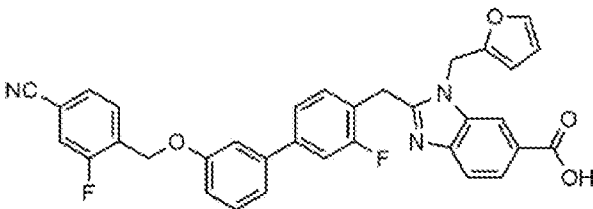
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.95-7.92 (d, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.10-7.08 (dd, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.38 (s, 3H)

Ejemplo 27: Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



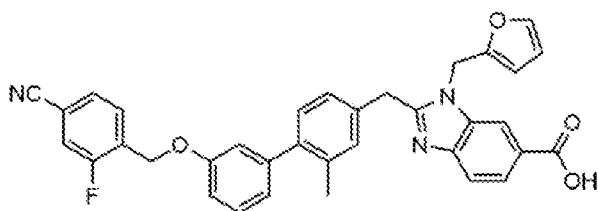
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.95-7.92 (dd, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.05-7.02 (dd, 1H), 6.43-6.37 (d, 2H), 5.62 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.46 (s, 2H)

Ejemplo 28: Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



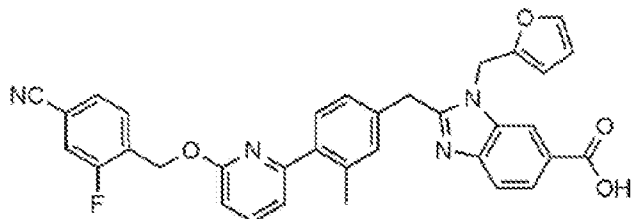
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.51-7.49 (dd, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.52(s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)

Ejemplo 29: Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-metilbifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



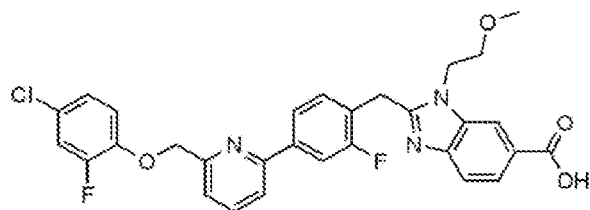
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.08-8.05 (dd, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.72-7.68 (t, 1H), 7.50-7.48 (dd, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.16 (s, 3H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.29-6.28 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)

- 5 **Ejemplo 30:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)3-metilbencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



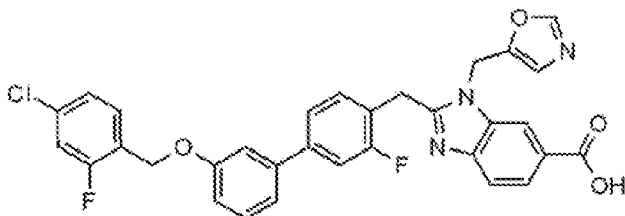
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 8.07-8.05 (dd, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.45-7.43 (dd, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.02-7.01 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.29-6.27 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)

- Ejemplo 31:** Preparación de ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



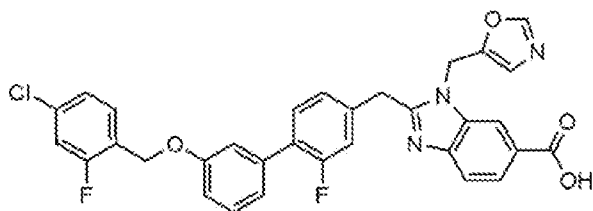
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.03-7.91 (m, 5H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.53-7.47 (m, 3H), 7.35-7.31 (t, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.69-3.67 (t, 2H), 3.20 (s, 3H)

- Ejemplo 32:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



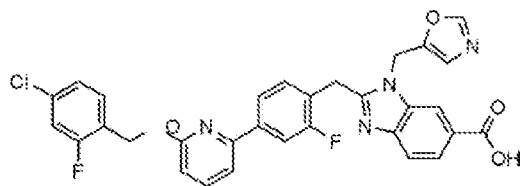
20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82-7.77 (dd, 1H), 7.66-7.49 (m, 5H), 7.43-7.31 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.07-7.04 (dd, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)

- Ejemplo 33:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



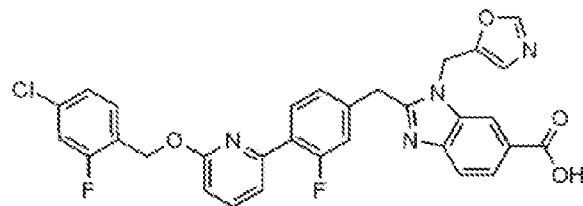
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.31-8.22 (d, 2H), 7.84-7.81 (dd, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.17- 7.13 (m, 3H), 7.08-7.05 (dd, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)

5 **Ejemplo 34:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



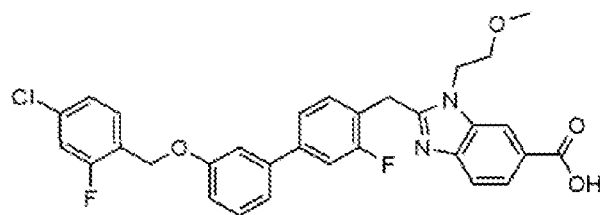
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.92-7.79 (m, 4H), 7.66- 7.59 (m, 3H), 7.51-7.50 (dd, 1H), 7.49-7.40 (t, 1H), 7.34-7.31 (dd, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.50 (s, 2H)

10 **Ejemplo 35:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



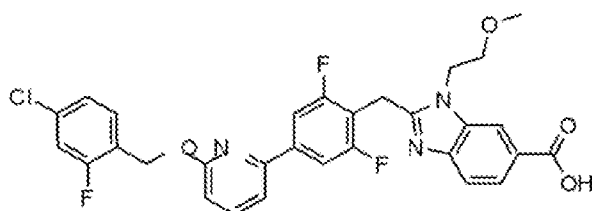
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95-7.91 (t, 1H), 7.84- 7.82 (t, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H) 7.33-7.27 (m, 3H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.51(s, 2H)

15 **Ejemplo 36:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



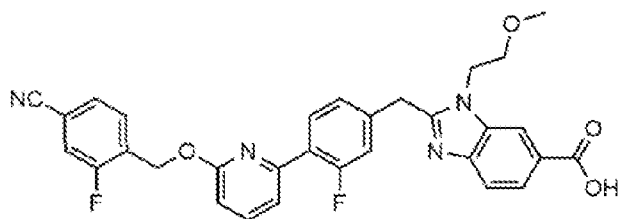
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.80-7.77 (dd, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.06-7.04 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.57-4.54 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.67-3.64 (t, 2H), 3.20 (s, 3H)

20 **Ejemplo 37:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.79 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90-7.85 (t, 3H), 7.77-7.70 (t, 2H), 7.64-7.60 (t, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.34-7.32 (dd, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.64-4.62 (t, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.73-3.70 (t, 2H), 3.24 (s, 3H)

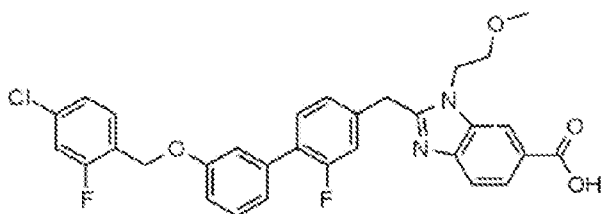
- 5 **Ejemplo de referencia 38:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.30-8.27 (dd, 1H), 8.08-8.03 (t, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.75-7.71 (t, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.36-7.33 (d, 2H), 6.95-6.91 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.88-4.86 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.92-3.84 (t, 2H), 3.33 (s, 3H)

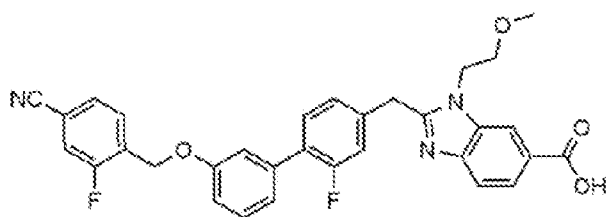
- 10 **Ejemplo 39:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H), 8.22-8.19 (dd, 1H), 7.80-7.77 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.43-7.39 (t, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.19-7.17 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.77-4.75 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.81-3.79 (t, 2H), 3.30 (s, 3H)

15

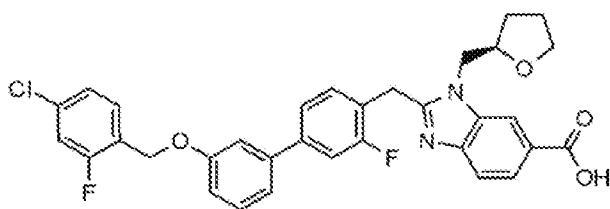
- Ejemplo 40:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.06-8.04 (dd, 1H), 7.80-7.69 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 4H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 2H), 4.57-4.53 (m, 4H), 3.71-3.68 (t, 2H), 3.27 (s, 3H)

20

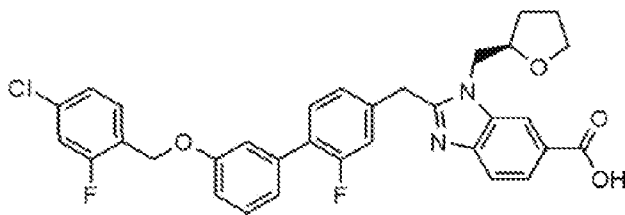
- Ejemplo 41:** Preparación de ácido (R)-2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.80-7.77 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 5H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.56-4.33 (m, 4H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.82-3.77 (q, 1H), 3.77-3.61 (q, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 1H)

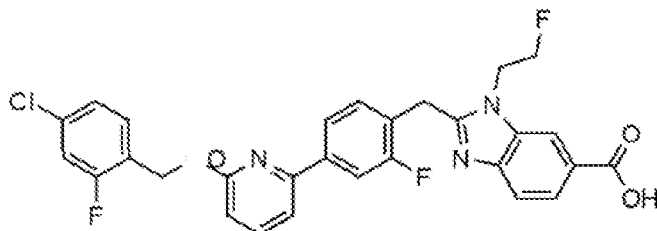
25

Ejemplo 42: Preparación de ácido (R)-2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



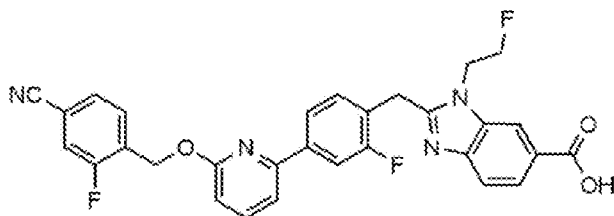
- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.81-7.79 (dd, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.43-7.24 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.08-7.06 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53-4.30 (m, 4H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.80-3.75 (q, 1H), 3.63-3.58 (q, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 1H)

Ejemplo 43: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



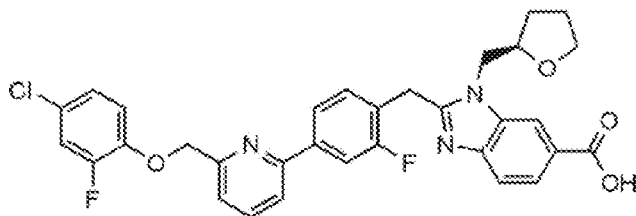
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.36-7.30 (d, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.41 (s, 2H)

Ejemplo 44: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



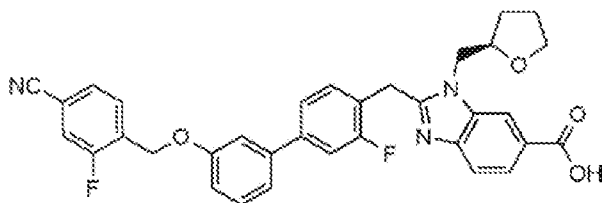
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.94-7.83 (m, 4H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.70-7.66 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.41 (s, 2H)

Ejemplo 45: Preparación de ácido (R)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



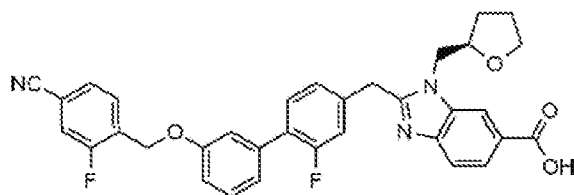
- 20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 4H), 7.80-7.78 (dd, 1H), 7.60-7.58 (d, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.36-7.31 (t, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.57-4.34 (m, 4H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.77 (q, 1H), 3.66-3.61 (q, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H)

Ejemplo 46: Preparación de ácido (R)-2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



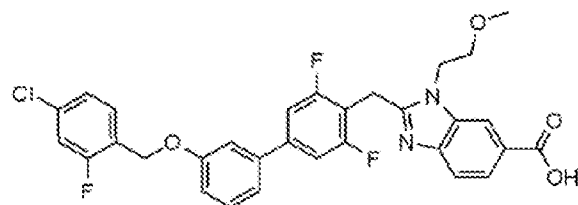
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.08-7.93 (m, 1H), 7.83-7.67 (m, 4H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.35-5.30 (m, 2H), 4.56-4.35 (m, 4H), 4.16-4.14 (m, 1H), 3.82-3.77 (q, 1H), 3.66-3.62 (q, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 47:** Preparación de ácido (R)-2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



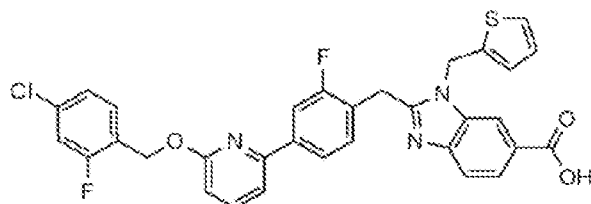
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.08-7.92 (m, 1H), 7.81-7.61 (m, 5H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 2H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.80-3.75 (q, 1H), 3.63-3.58 (q, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H)

Ejemplo 48: Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



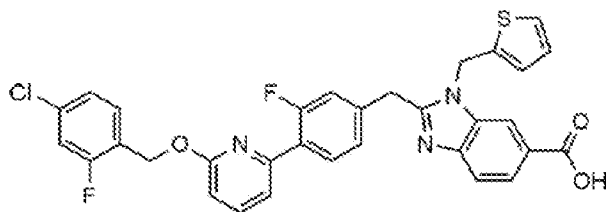
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.49-7.45 (t, 1H), 7.35-7.32 (t, 1H), 7.19-7.10 (m, 6H), 6.99-6.96 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 4.47-4.45 (m, 2H), 3.73-3.70 (t, 2H), 3.29 (s, 3H)

Ejemplo 49: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(tiofen-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



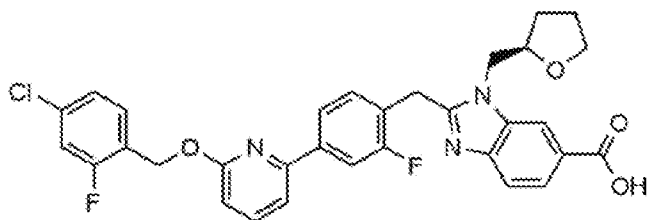
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 4H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.51-7.48 (dd, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.13 (d, 1H), 7.00-6.97 (t, 1H), 6.90-6.87 (d, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)

25 **Ejemplo 50:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(tiofen-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



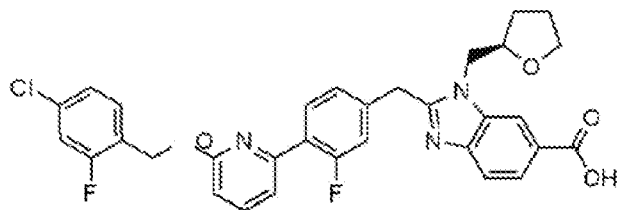
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.94-7.90 (t, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.64-7.58 (t, 1H), 7.51-7.48 (dd, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.07-7.06 (d, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)

- 5 **Ejemplo 51:** Preparación de ácido (R)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



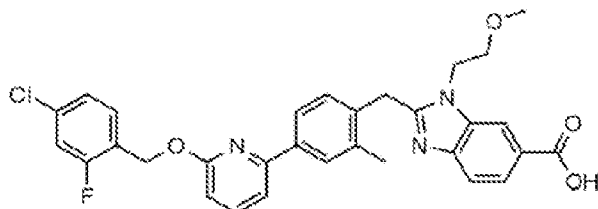
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.94-7.78 (m, 4H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.34-7.31 (dd, 1H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.58-4.37 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.82-3.77 (q, 1H), 3.66-3.60 (q, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H)

Ejemplo 52: Preparación de ácido (R)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



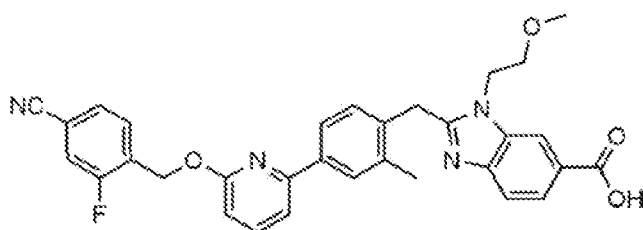
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 6.91-6.89 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.54-4.31 (m, 4H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.80-3.75 (q, 1H), 3.63-3.58 (q, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 1H)

Ejemplo 53: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



- 20 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.61 (s, 1H), 8.27-8.25 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.85-6.83 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.86-4.85 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.88-3.87 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)

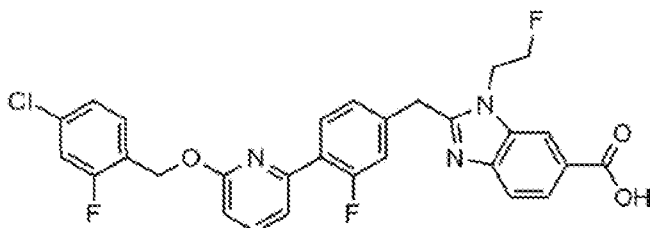
Ejemplo de referencia 54: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

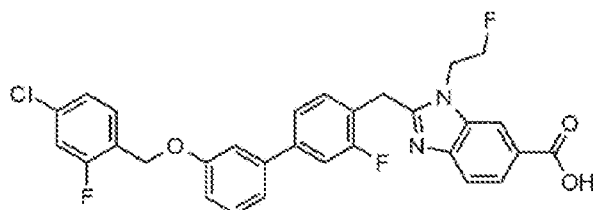
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 8.05-7.65 (m, 7H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H), 5.61-5.57 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

5 **Ejemplo 55:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



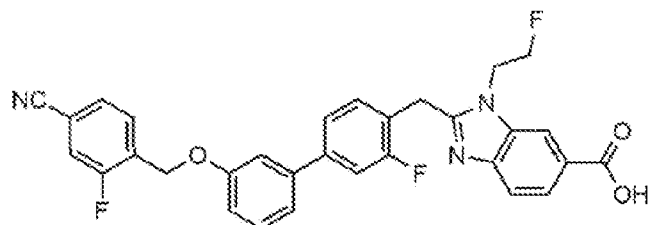
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 4H), 6.85-6.83 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.93-4.81 (m, 2H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59 (s, 2H)

10 **Ejemplo 56:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxy)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



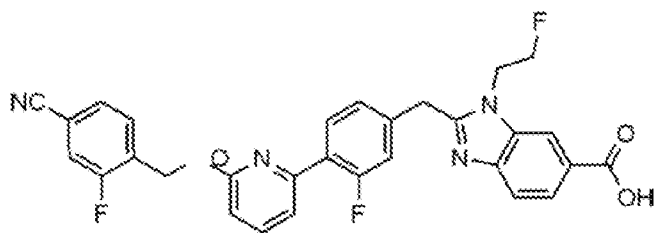
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.82-7.79 (d, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.07-7.04 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.84-4.83 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.40 (s, 2H)

15 **Ejemplo 57:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxy)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



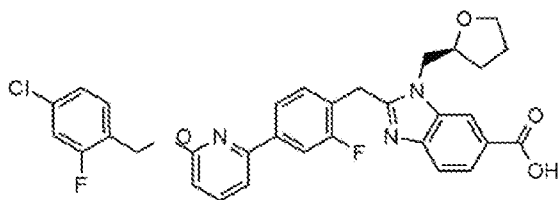
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.61-7.59 (d, 2H), 7.59-7.58 (d, 1H), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.35-7.33 (d, 1H), 7.09-7.07 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.84-4.83 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.40 (s, 2H)

20 **Ejemplo 58:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



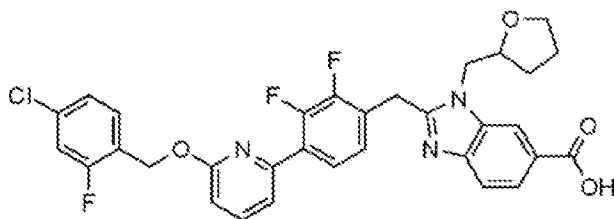
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.99-7.81 (m, 4H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.67-7.64 (d, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.95-6.93 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.43 (s, 2H)

5 **Ejemplo 59:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



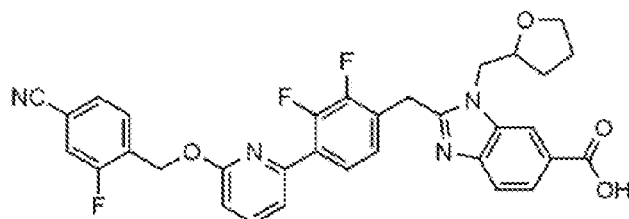
^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.21 (s, 1H), 7.93-7.77 (m, 4H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.33-7.30 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.56-4.33 (m, 4H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.82-3.77 (q, 1H), 3.66-3.60 (q, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H)

10 **Ejemplo 61:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



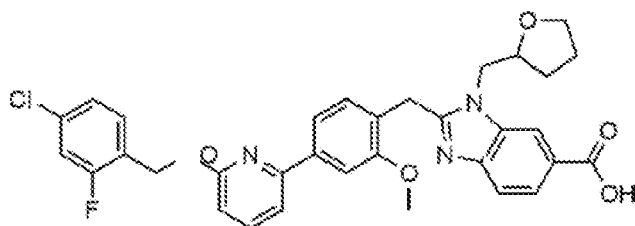
15 ^1H RMN (400 MHz, DMF- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 2H), 8.23-8.19 (t, 1H), 8.11-8.09 (d, 1H), 8.05-8.01 (t, 1H), 7.93-7.91 (d, 2H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.40-7.38 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.11-5.04 (m, 4H), 4.94-4.88 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.25-4.20 (q, 1H), 4.09-4.03 (q, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H)

Ejemplo 62: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



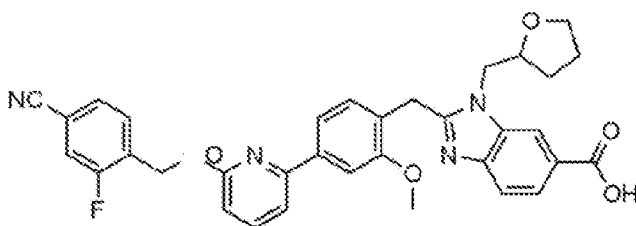
20 ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.49 (s, 1H), 8.16-8.14 (d, 1H), 7.87-7.70 (m, 4H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.53-7.50 (d, 1H), 7.30-7.27 (t, 1H), 6.97-6.95 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.81-4.70 (m, 3H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H)

Ejemplo 63: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metoxibencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



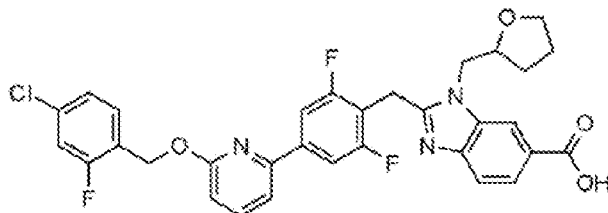
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.85-7.81 (t, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 7.61-7.57 (t, 1H), 7.51-7.48 (dd, 1H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.33-7.30 (d, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.68-4.43 (m, 4H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 4H), 3.67-3.61 (q, 1H), 3.48-3.38 (q, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H)

Ejemplo 64: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metoxibencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



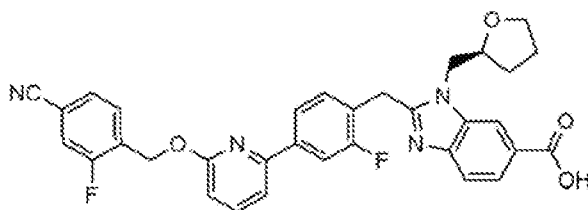
¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.25-8.23 (d, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.50-7.48 (d, 1H), 6.92-6.89 (d, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.75-4.58 (m, 4H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 1H)

Ejemplo 65: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



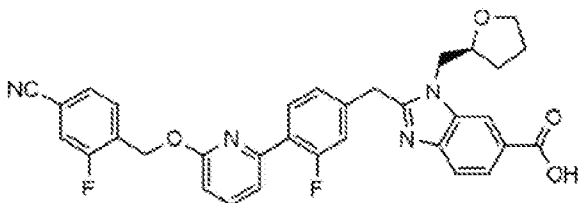
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.99-7.96 (dd, 2H), 7.76-7.74 (d, 13H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.47-7.43 (t, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.14-7.11 (d, 2H), 6.78-6.76 (d, 1H), 4.49-4.42 (m, 3H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.94-3.88 (q, 1H), 3.80-3.75 (q, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H)

Ejemplo 66: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



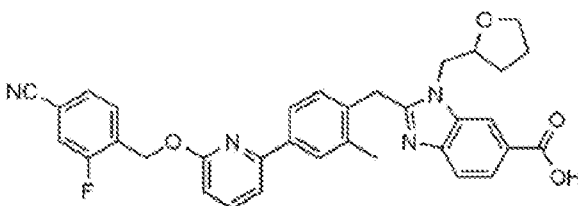
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.94-7.79 (m, 4H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.72-7.65 (d, 1H), 7.59-7.56 (d, 1H), 7.45-7.41 (t, 1H), 6.94-6.92 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.57-4.33 (m, 4H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.82-3.76 (q, 1H), 3.65-3.60 (q, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 1H)

Ejemplo 67: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



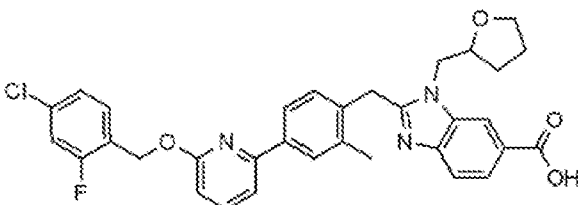
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.81-7.79 (dd, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.64-7.61 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.95-6.93 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.80-3.74 (q, 1H), 3.63-3.57 (q, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H)

Ejemplo 68: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



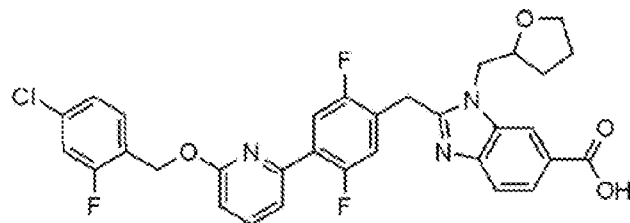
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.94-7.71 (m, 5H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.50-4.44 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 1H)

Ejemplo 69: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



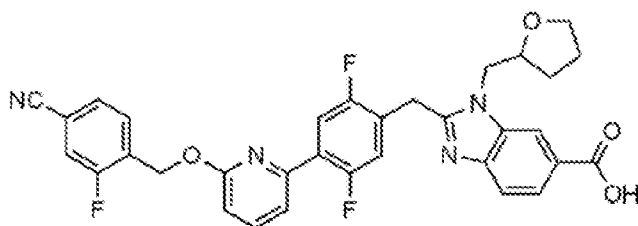
¹H RMN (400 MHz, DMF-d₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26-8.19 (m, 3H), 8.05-7.98 (m, 3H), 7.93-7.90 (d, 1H), 7.75-7.73 (d, 1H), 7.26-7.24 (d, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.89-4.70 (m, 4H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.25-4.22 (q, 1H), 4.08-4.03 (q, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 1H)

Ejemplo 70: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



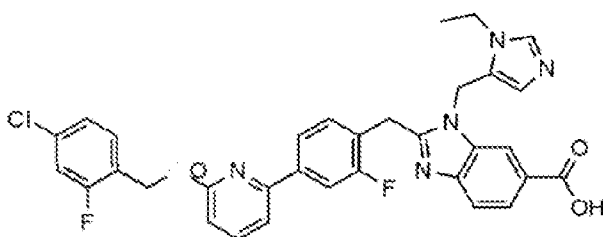
¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.24 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73-7.71 (d, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.12-7.08 (d, 1H), 6.84-6.82 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 3H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.90-3.85 (q, 1H), 3.76-3.71 (q, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H)

Ejemplo 71: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



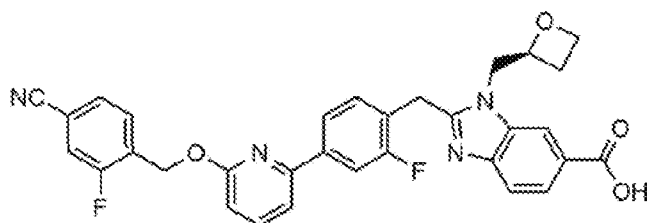
¹H RMN (400 MHz, DMF-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.20-8.12 (m, 4H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.42-7.40 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 4.88-4.78 (m, 2H), 4.60-4.58 (m, 1H), 4.30-4.29 (d, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H)

Ejemplo 72: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 4H), 7.67-7.60 (m, 4H), 7.51-7.49 (dd, 1H), 7.43-7.39 (t, 1H), 7.34-7.32 (dd, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 6.47 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.04-3.94 (q, 2H), 1.20-1.15 (t, 3H)

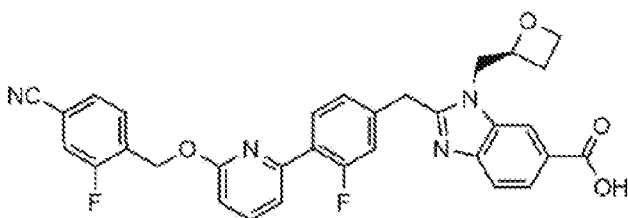
Ejemplo de referencia 73: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.94-7.83 (m, 4H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.45-7.41 (t, 1H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 5H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H)

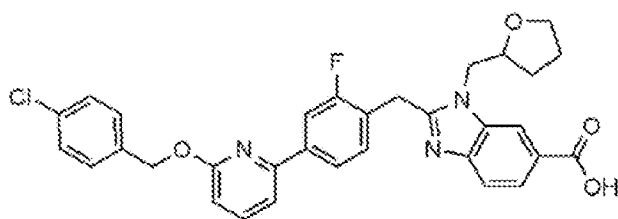
Ejemplo de referencia 74: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

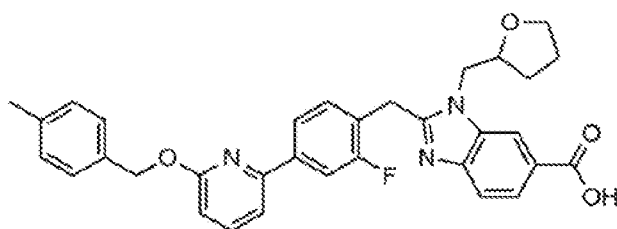
¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 4H) 7.82-7.79 (dd, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.95-6.93 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 3H), 4.38-4.33 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H)

Ejemplo 75: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-clorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



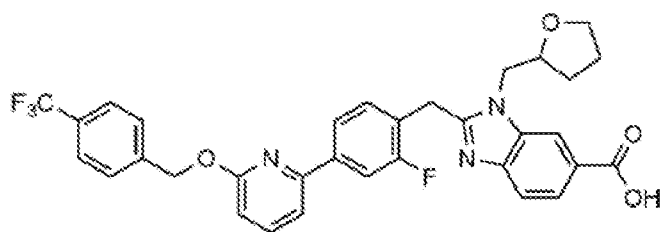
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.97 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91-7.77 (m, 4H), 7.64-7.63 (d, 1H), 7.59-7.57 (d, 1H), 7.54-7.52 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.55-4.33 (m, 4H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.09-2.03 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 76:** Preparación de ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



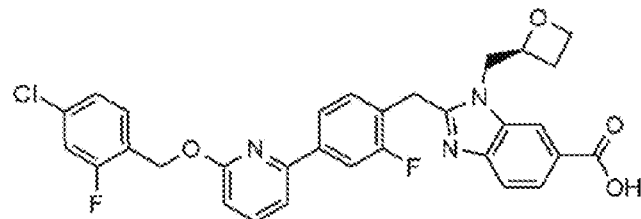
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.95-7.94 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.64-7.61 (d, 2H), 7.49-7.45 (t, 1H), 7.40-7.38 (d, 2H), 7.20-7.18 (d, 2H), 6.87-6.85 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.58-4.39 (m, 4H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H)

Ejemplo 77: Preparación de ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4(trifluorometilo)benciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 7.94-7.84 (m, 4H), 7.77-7.66 (m, 6H), 7.66-7.48 (t, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.69-4.54 (m, 4H), 4.15-4.14 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H)

Ejemplo de referencia 78: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

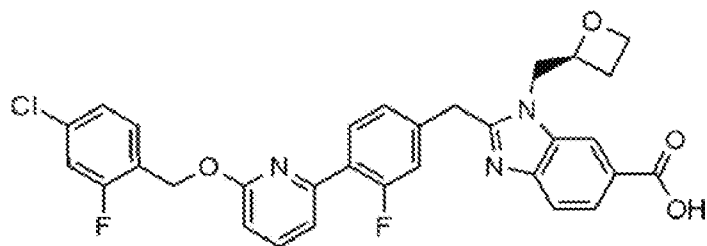


20

(Ejemplo de referencia)

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.25-8.24 (d, 1H), 7.93-7.78 (m, 4H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.51-7.48 (dd, 1H), 7.46-7.41 (t, 1H), 7.34-7.31 (dd, 1H), 6.90-6.87 (d, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.62-4.33 (m, 5H), 2.73-2.66 (1H), 2.43-2.40 (m, 1H)

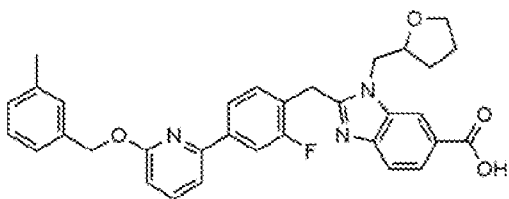
25 **Ejemplo de referencia 79:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

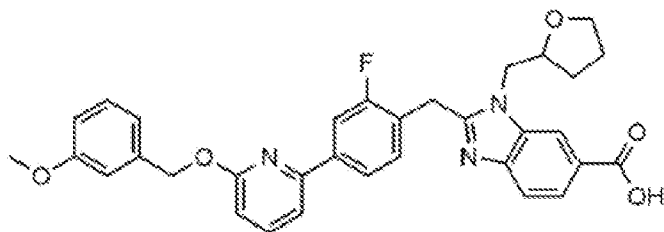
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 6.90-6.88 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.60-4.39 (m, 4H), 4.37-4.33 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 80:** Preparación de ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(3-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



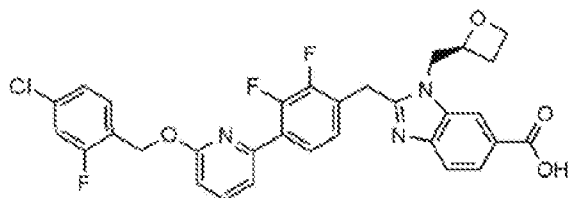
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.52-7.50 (d, 1H), 7.44-7.40 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.88-6.86 (d, 1H), 4.52-4.30 (m, 4H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 1H)

Ejemplo 81: Preparación de ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(3-metoxibenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



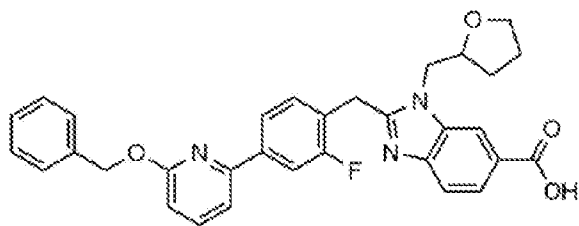
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.64-7.57 (dd, 2H), 7.45-7.41 (dd, 1H), 7.31-7.28 (dd, 1H), 7.10-7.06 (dd, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.45-4.42 (d, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 5H), 3.74-3.55 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H)

- 20 **Ejemplo 82:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



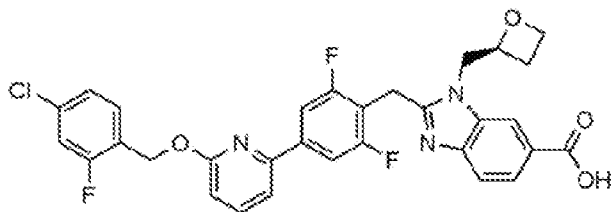
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.91-7.87 (dd, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.97-6.94 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 4H), 4.39-4.33 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H)

- 25 **Ejemplo 83:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.86-7.82 (dd, 1H), 7.76-7.73 (d, 1H), 7.67-7.65 (d, 1H), 7.57-7.37 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.91-6.89 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.74-4.51 (m, 4H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 1H)

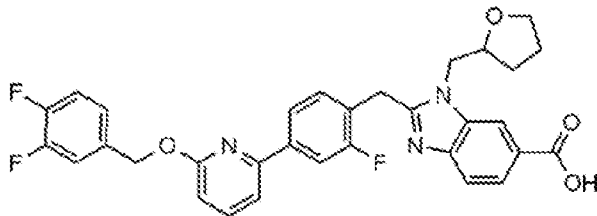
- 5 **Ejemplo 84:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 4H), 7.76-7.74 (d, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.73-4.35 (m, 7H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H)

10

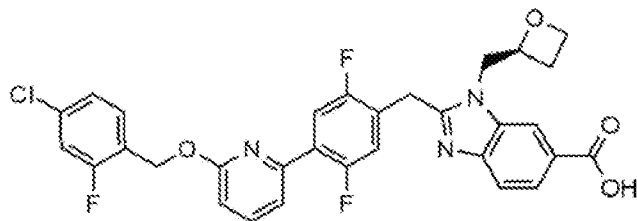
- Ejemplo 85:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(3,4-difluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 3H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.92-6.90 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.68-4.45 (m, 4H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 1H)

15

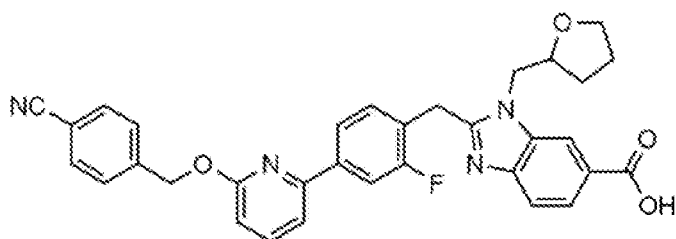
- Ejemplo 86:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 3H), 4.38-4.33 (m, 1H), 2.72-2.71 (m, 1H), 2.39-2.38 (m, 1H)

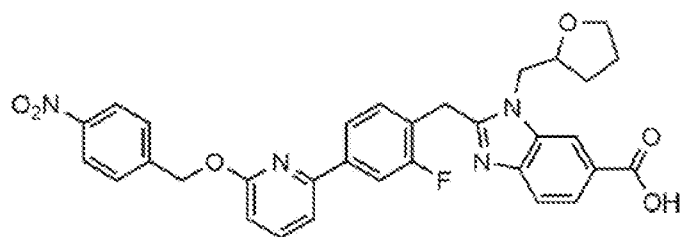
20

- Ejemplo 87:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cianobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



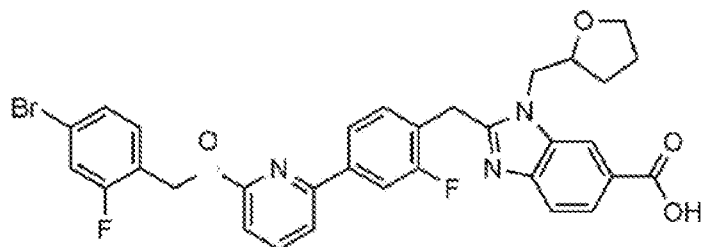
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 6H), 7.70-7.66 (m, 4H), 7.52-7.48 (m, 1H), 6.96-6.94 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.66-4.46 (m, 4H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 88:** Preparación de ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-nitrobenziloxy)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



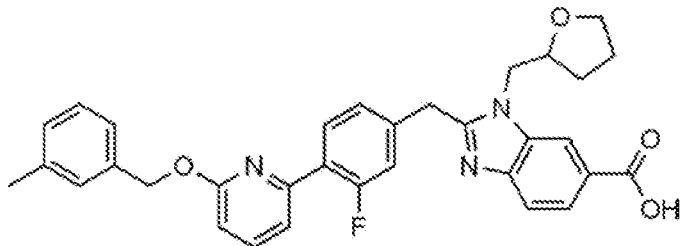
- 10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.26-8.24 (d, 2H), 7.98-7.86 (m, 4H), 7.77-7.76 (d, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.54-7.50 (dd, 1H), 6.98-6.96 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.65-4.48 (m, 5H), 4.20-4.14 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.66-1.65 (m, 1H)

- Ejemplo 89:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-bromo-2-fluorobenziloxy)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



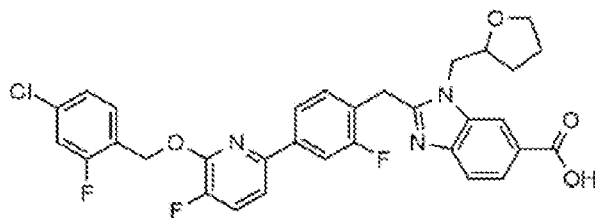
- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 4H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.56-7.44 (m, 3H), 6.91-6.89 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.66-4.43 (m, 4H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 1H)

- Ejemplo 90:** Preparación de ácido 2-(3-fluoro-4-(6-(3-metilbenciloxy)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



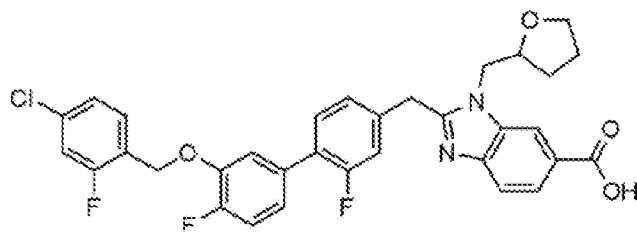
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.75 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98-7.94 (dd, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.64-7.61 (d, 1H), 7.43-7.25 (m, 5H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06-2.0 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 1H)

Ejemplo 91: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropiridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



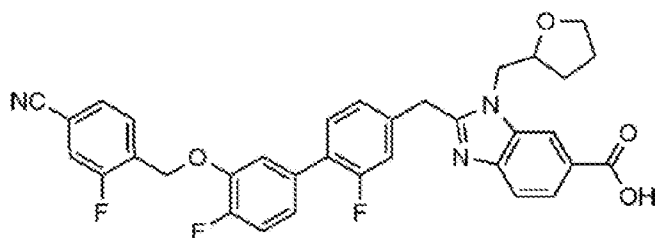
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 4H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.59-7.56 (d, 1H), 7.53-7.50 (dd, 1H), 7.46-7.42 (dd, 1H), 7.36-7.31 (dd, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.45-4.42 (d, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 1H)

Ejemplo 92: Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo [d] imidazol-6-carboxílico



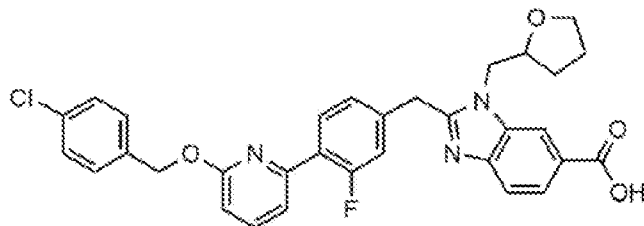
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.21-8.18 (d, 1H), 7.78-7.77 (d, 1H) 7.58-7.52 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 7H), 5.25 (s, 2H), 4.76-4.72 (m, 3H), 4.56-4.50 (m, 1H) 4.29-4.27 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H)

15 **Ejemplo 93:** Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



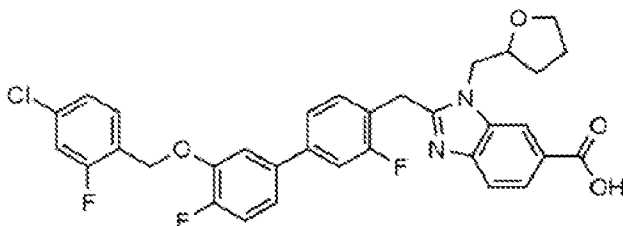
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.75-4.70 (m, 3H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H)

20 **Ejemplo 94:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-clorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



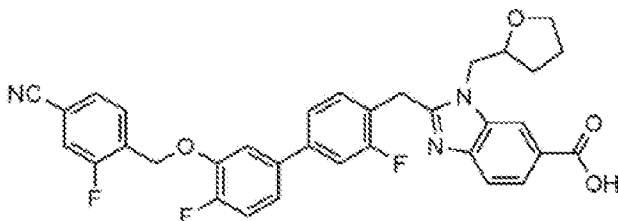
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 7H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.91-6.89 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 1H)

Ejemplo 95: Preparación de ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



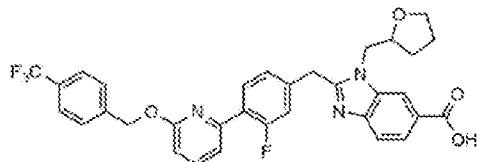
5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80-7.78 (d, 1H), 7.66- 7.58 (m, 4H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.56-4.33 (m, 4H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 1H)

Ejemplo 96: Preparación de ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



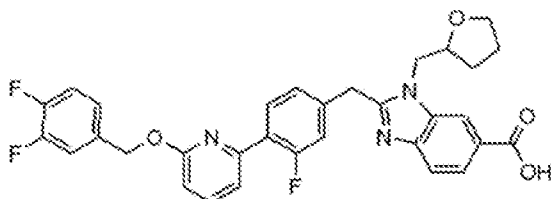
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.79-7.64 (m, 6H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.36-7.34 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.69-4.46 (m, 4H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H)

Ejemplo 97: Preparación de ácido 2-(3-fluoro-4-(6-(4-(trifluorometilo)benciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



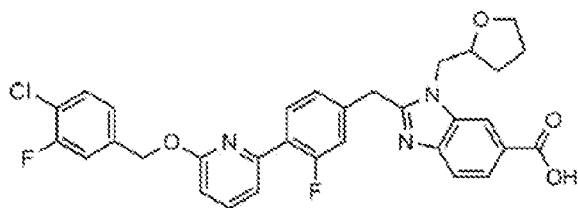
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 3H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.46-7.43 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 6.95-6.93 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H)

20 **Ejemplo 98:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(3,4-difluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



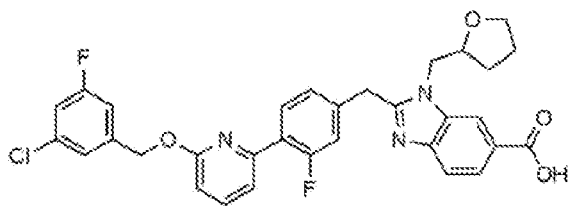
25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.98-7.93 (dd, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.92-6.90 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H)

Ejemplo 99: Preparación de ácido 2-(4-(6-(4-cloro-3-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



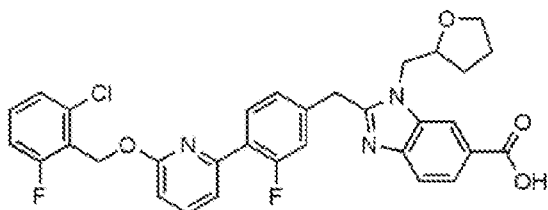
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 6.94-6.92 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.57-4.52 (m, 3H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 100:** Preparación de ácido 2-(4-(6-(3-cloro-5-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzod[imidazol]-6-carboxílico



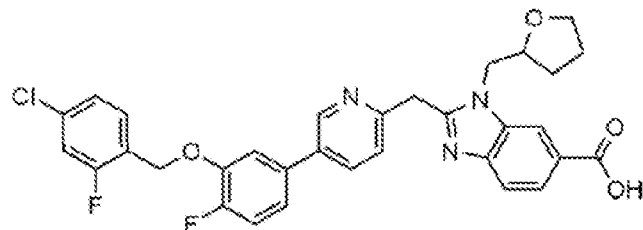
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.47-7.33 (m, 6H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 3H), 4.61-4.46 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 2.08-2.07 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H)

Ejemplo 101: Preparación de ácido 2-(4-(6-(2-cloro-6-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzod[imidazol]-6-carboxílico



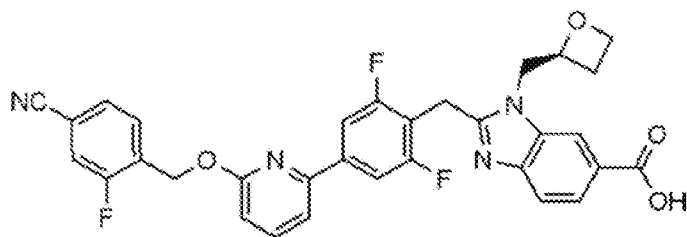
- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 3H), 6.87-6.85 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.52-4.45 (m, 3H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 1H)

Ejemplo 102: Preparación de ácido 2-((5-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxy)-4-fluorofenil)piridin-2-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzod[imidazol]-6-carboxílico



- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12-8.10 (d, 1H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.61-4.57 (m, 3H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 1H)

Ejemplo de referencia 103: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxy)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzod[imidazol]-6-carboxílico

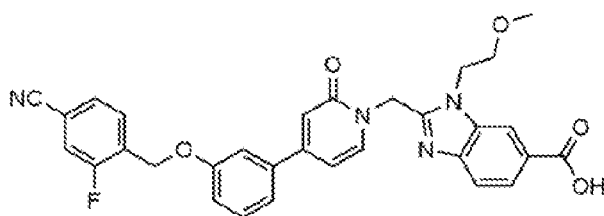


(Ejemplo de referencia)

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 7.97-7.75 (m, 8H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.01-6.69 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 5.15-5.13 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 4.39-4.35 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H)

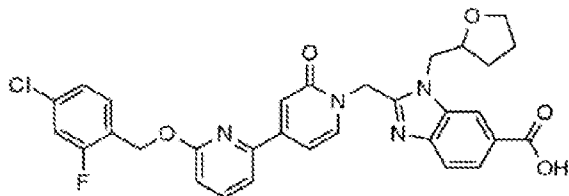
- 5 Los ejemplos 104 a 109, 111 y 112 a continuación se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 110, excepto que se utilizaron materiales de partida de acuerdo con la estructura del compuesto a preparar.

Ejemplo 104: Preparación de ácido 2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, 1H), 7.83-7.56 (m, 5H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.36-5.31 (d, 2H), 4.70-4.68 (m, 2H), 3.88-3.69 (m, 2H), 3.24 (s, 3H)

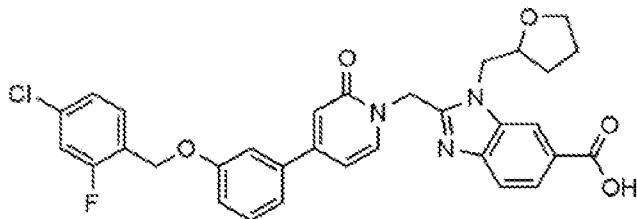
Ejemplo 105: Preparación de ácido 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



15

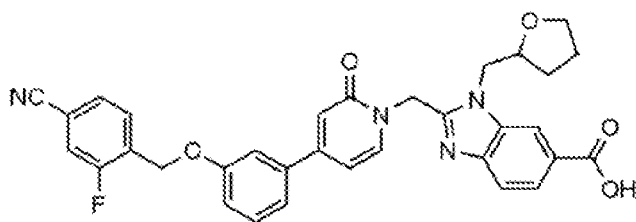
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.90-7.86 (dd, 1H), 7.81-7.78 (dd, 1H), 7.71-7.69 (d, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.52-7.49 (dd, 1H), 7.34-7.32 (dd, 1H), 7.12-7.11 (d, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 5.58-5.40 (m, 4H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.20-4.19 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 1H)

- 20 **Ejemplo 106:** Preparación de ácido 2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



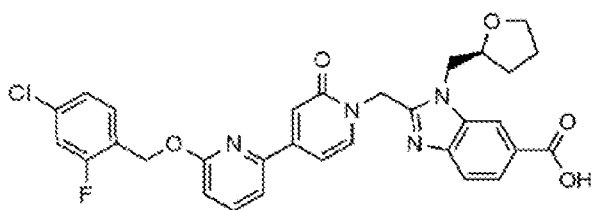
- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 5.56-5.39 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 3.64-3.63 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.66-1.64 (m, 1H)

Ejemplo 107: Preparación de ácido 2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (dd, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.83-7.65 (m, 3H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 5.56-5.52 (d, 1H), 5.43-5.39 (d, 1H), 5.36-5.30 (m, 2H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H)

Ejemplo 108: Preparación de ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico

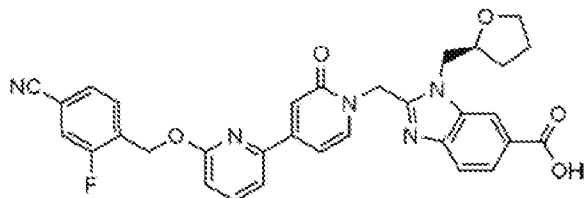


10

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.98-7.97 (d, 1H), 7.90-7.86 (dd, 1H), 7.81-7.78 (dd, 1H), 7.70-7.69 (d, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.51-7.48 (dd, 1H), 7.34-7.31 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 5.58-5.40 (m, 4H), 4.68-4.64 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H)

15

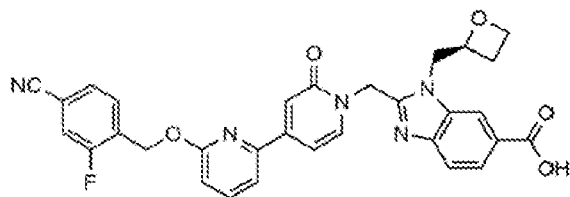
Ejemplo 109: Preparación de ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



20

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.98-7.88 (m, 3H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 5.60-5.39 (m, 4H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 1H)

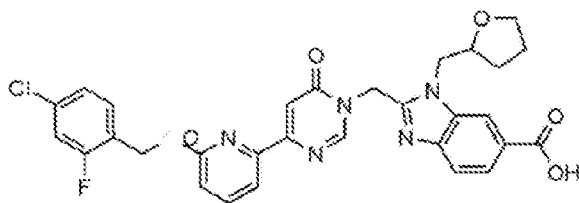
Ejemplo 111: Preparación de ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



25

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.98-7.86 (m, 3H), 7.82-7.60 (m, 5H), 7.10-6.95 (m, 3), 5.60-5.43 (m, 4H), 5.12-5.06 (m, 1H), 4.88-4.70 (m, 2H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H)

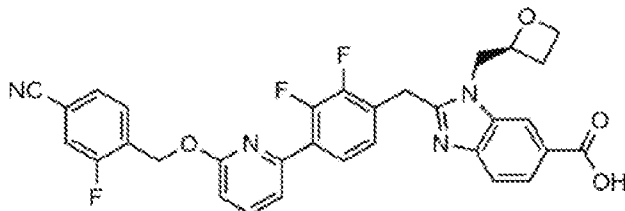
Ejemplo 112: Preparación de ácido 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.81- 7.79 (d, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.06-7.04 (d, 1H), 5.60-5.47 (m, 4H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 1H)

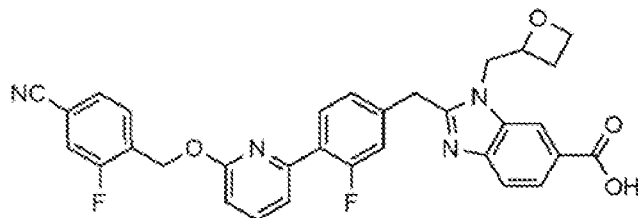
Los ejemplos 113 a 130 y 132 a 135 a continuación se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 60, excepto que se utilizaron materiales de partida de acuerdo con la estructura del compuesto a preparar.

Ejemplo 113: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 4H), 7.63-7.61 (d, 1H), 7.54-7.52 (dd, 1H), 7.33-7.30 (t, 1H), 7.04-7.02 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 2H), 4.53-4.50 (m, 2H), 4.41-4.36 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H)

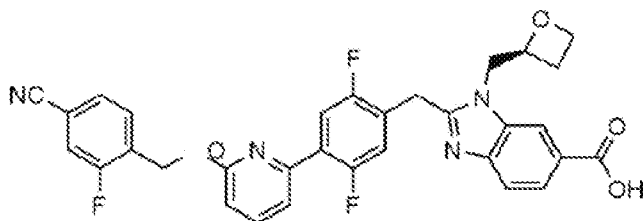
Ejemplo de referencia 114: Preparación de ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

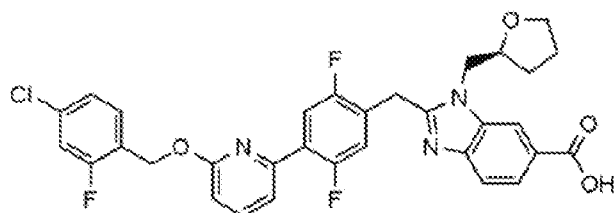
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 3H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.99-6.97 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 3H), 4.42-4.37 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H)

Ejemplo 115: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



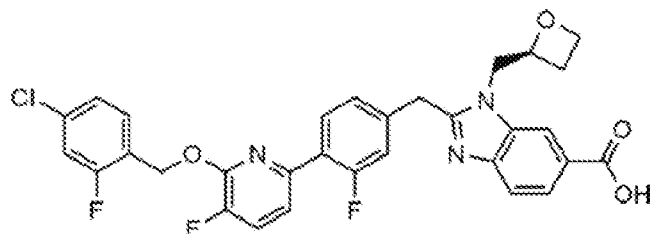
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 4H), 7.64-7.62 (d, 1H), 7.57-7.55 (d, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.03-7.01 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 3H), 4.41- 4.36 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H)

Ejemplo 116: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 3H), 7.71-7.69 (d, 1H), 7.65-7.61 (t, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.37-7.35 (dd, 1H), 6.99-6.97 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 3H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.85-3.80 (q, 1H), 3.69-3.63 (q, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H)

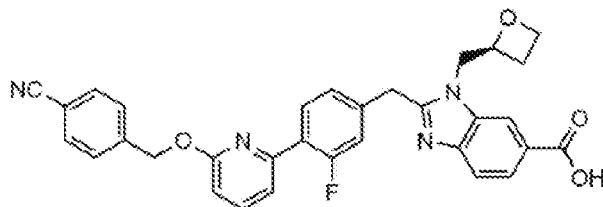
Ejemplo de referencia 117: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-5-fluoropiridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



(Ejemplo de referencia)

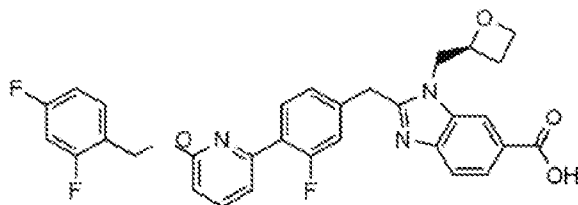
10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 5.59 (s, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 4H), 4.42-4.38 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H)

Ejemplo 118: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-cianobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



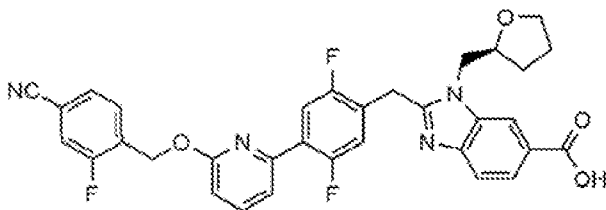
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.10-8.02 (m, 6H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.64-7.62 (dd, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.19-5.17 (m, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.83-4.66 (m, 4H), 4.57-4.55 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H)

20 **Ejemplo 119:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((2,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



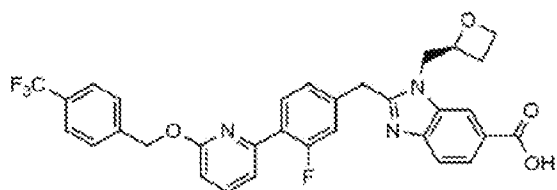
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.04-8.00 (t, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.80-7.64 (m, 2H), 7.49-7.47 (dd, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.92-6.90 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 3H), 4.41-4.37 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H)

25 **Ejemplo 120:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



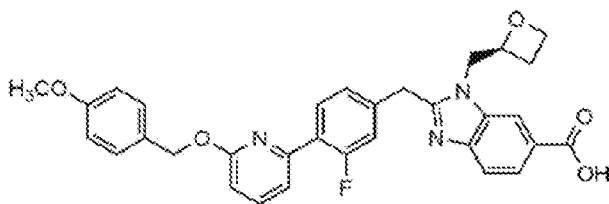
¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.29-8.27 (dd, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.76-7.72 (t, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 1H), 6.99-6.97 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.98-3.93 (q, 1H), 3.81-3.75 (q, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 121:** Preparación de ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-((4-(trifluorometilo)encil)oxi)piridin-2-il)encil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



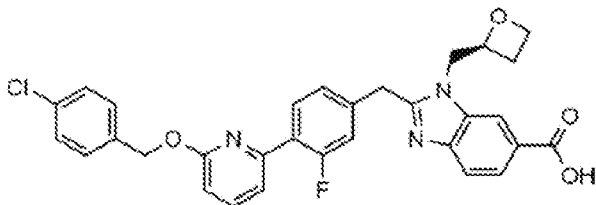
- 10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 7.90-7.88 (d, 1H), 7.67-7.55 (m, 5H), 7.44-7.42 (d, 1H), 7.20-7.18 (d, 1H), 7.12-7.09 (d, 1H), 6.79-6.77 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 3H), 4.44-4.30 (m, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H)

Ejemplo 122: Preparación de ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-((4-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)encil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



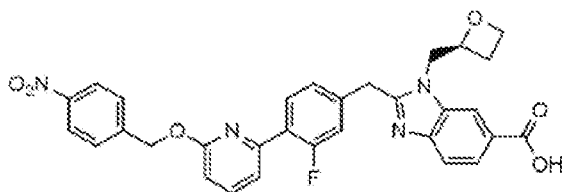
- 15 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.02-7.98 (t, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.69-4.38 (m, 6H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H)

Ejemplo 123: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-clorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



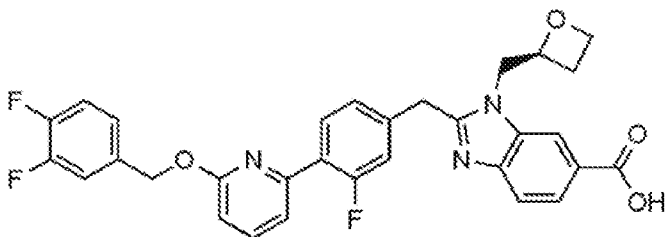
- 20 ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.15-8.11 (t, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.83-7.81 (d, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.09-7.07 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.15-5.14 (m, 1H), 4.91-4.86 (m, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 3H), 4.56-4.51 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H)

Ejemplo 124: Preparación de ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-((4-nitrobencil)oxi)piridin-2-il)encil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



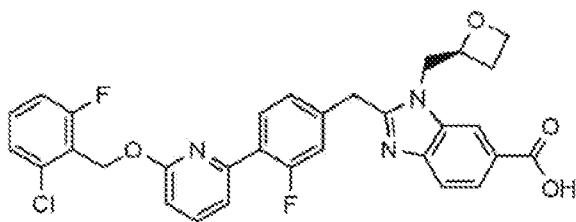
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.30-8.27 (m, 3H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.79-7.77 (d, 2H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.01-6.99 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.59-4.54 (dd, 1H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.42-4.37 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 125:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((3,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



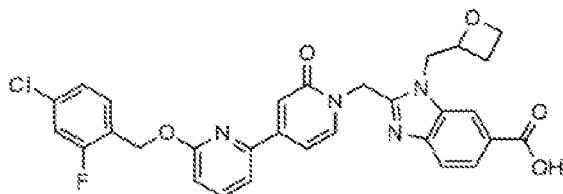
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 8.03-7.99 (t, 1H), 7.90-7.85 (t, 1H), 7.84-7.83 (dd, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.98-6.95 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.66-4.61 (dd, 1H), 4.55-4.48 (m, 4H), 4.45-4.41 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H)

Ejemplo 126: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((2-cloro-6-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



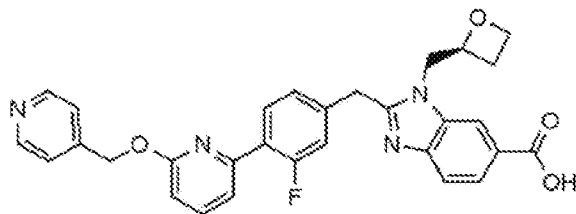
- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.13-8.07 (m, 2H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 3H), 6.92-6.90 (d, 1H), 5.59 (s, 2H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.57-4.50 (dd, 4H), 4.45-4.40 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H)

Ejemplo 127: Preparación de ácido 2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



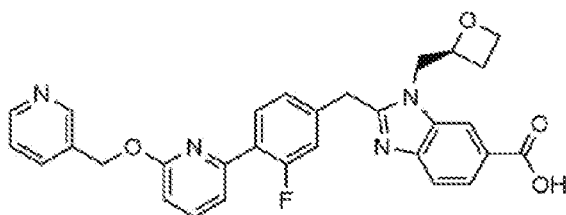
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.97-7.93 (t, 1H), 7.88-7.85 (dd, 1H), 7.77-7.75 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.67-5.48 (m, 4H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.81-4.77 (d, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H)

- 25 **Ejemplo 128:** Preparación de ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



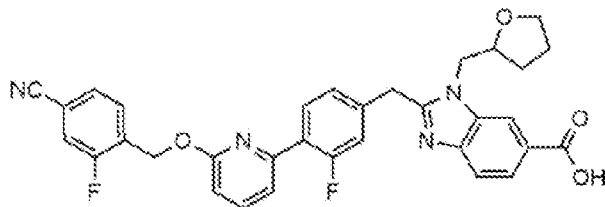
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.78-8.71 (d, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.99-7.97 (d, 1H), 7.76-7.74 (d, 1H), 7.65-7.63 (d, 3H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.16-7.14 (d, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.87-4.81 (dd, 1H), 4.73-4.59 (m, 4H), 4.55-4.51 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H)

- 5 **Ejemplo 129:** Preparación de ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



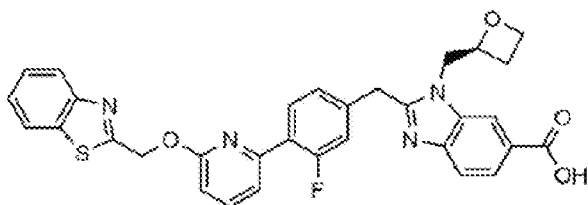
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.53-8.52 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98- 7.89 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.91-6.89 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.61-4.56 (dd, 1H), 4.48-4.39 (m, 4H), 4.37-4.34 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H)

- Ejemplo 130:** Preparación de ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



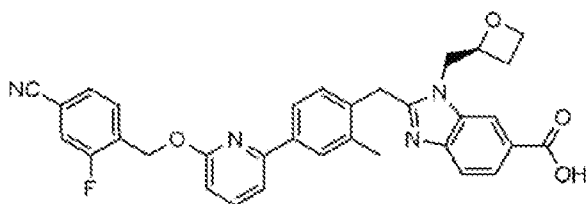
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 4H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.69-7.61 (d, 1H), 7.47-7.44 (dd, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.95-6.91 (d, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.80-3.74 (q, 1H), 3.63-3.57 (q, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H)

- Ejemplo 132:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



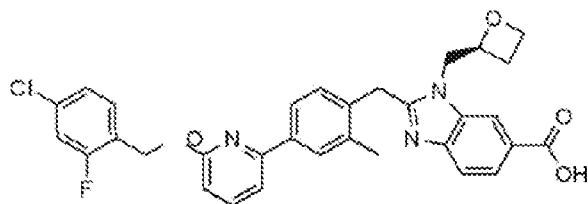
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 1H), 8.28-8.25 (t, 1H), 8.19-8.13 (m, 3H), 8.08-8.06 (d, 1H), 7.98-7.96 (d, 1H), 7.88-7.87 (m, 1H), 7.78-7.75 (t, 1H), 7.67-7.65 (d, 1H), 7.51-7.47 (t, 1H), 7.41-7.37 (t, 1H), 6.97-6.95 (d, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.22-5.19 (m, 1H), 5.01-4.91 (m, 2H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 1H)

- 25 **Ejemplo 133:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) 8.49 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.26-7.24 (d, 1H), 6.93-6.89 (dd, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 3H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.43-4.41 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)

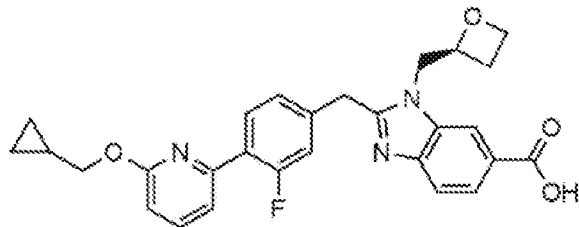
5 **Ejemplo 134:** Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 7.63-7.48 (m, 4H), 7.33-7.31 (dd, 1H), 7.17-7.15 (d, 1H), 6.84-6.82 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.53-4.35 (m, 5H), 2.68-2.67 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)

10

Ejemplo 135: Preparación de ácido (S)-2-(4-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 8.14-8.11 (d, 1H), 8.01-7.98 (dd, 1H), 7.89-7.85 (t, 1H), 7.75-7.72 (d, 1H), 7.55-7.53 (dd, 1H), 6.94-6.91 (d, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.97-4.87 (m, 2H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.23-4.18 (d, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 2H), 0.88-0.84 (m, 1H), 0.59-0.56 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H)

15

Ejemplo experimental 1: prueba de actividad de AMPc

La eficacia del compuesto de acuerdo con la presente invención como un agonista del receptor de GLP-1 se determinó midiendo la actividad de AMPc (adenosín monofosfato cíclico) utilizando una célula que expresa el receptor de CHO-K1/GLP-1 (Genscript, M00451) que expresa un receptor de GLP-1 humano.

20

Específicamente, se dispensaron células que expresaban el receptor de CHO-K1/GLP1 en un medio F12 de Ham que contenía FBS al 10%, NEAA al 1%, 200 ug/ml de zeocina y 100 ug/ml de higromicina B en una placa de 96 pocillos (SPL, 30096) en una cantidad de 30,000 células/100 uL/pocillo y se incubaron en una incubadora a 37 °C y CO₂ al 5%. Al día siguiente, se retiró el medio y se añadieron 50 uL de medio HBSS que contenía BSA al 0.1%, 0.5 mM de IBMX y 5 mM de HEPES a cada pocillo. Después de disolver una sustancia de prueba (de 6.4 nM a 20 uM) de concentración 2X en el medio HBSS que contenía BSA al 0.1%, 0.5 mM de IBMX y 5 mM de HEPES, se añadieron a cada pocillo 50 uL del medio HBSS en el cual se disolvió la sustancia de prueba y se incubó en una incubadora a 37 °C y CO₂ al 5%. La actividad de AMPc se midió de acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando el kit HTRF dinámico de AMPc (Cisbio, 62AM4PEC). Después de la incubación, se descartó el medio y se lisaron las células. Se añadieron AMPc-d2 y conjugado de criptato anti AMPc al mismo y se dejaron reaccionar durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se midió la fluorescencia con un lector de microplacas (Molecular Device, Flexstation 3) (longitud de onda de excitación de 313 nm y longitud de onda de emisión de 665 nm y 620 nm). La actividad de AMPc se mostró mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET), la cual se produce cuando AMPc-d2 y criptato anti AMPc están muy próximos entre sí, y se calculó como una proporción de fluorescencia de 665 nm/620 nm.

25

30

35

El AMPc intracelular compite con AMPc-d2 por el criptato anti AMPc, y la señal medida de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) es inversamente proporcional al AMPc intracelular. La actividad de los compuestos se calculó en función del grado de cambio en la señal FRET, y la EC₅₀ de los compuestos se muestra en la Tabla 1 a continuación.

5 [Tabla 1]

Ej. No.	EC ₅₀	Ej. No.	EC ₅₀	Ej. No.	EC ₅₀	Ej. No.	EC ₅₀	Ej. No.	EC ₅₀
1	10 nM	31	3200 nM	61	8.7 nM	91	7.2 nM	121	15 nM
2	63 nM	32	32 nM	62	37 nM	92	78 nM	122	9.5 nM
3	32 nM	33	60 nM	63	160 nM	93	1100 nM	123	14 nM
4	200 nM	34	9.2 nM	64	110 nM	94	1.3 nM	124	4.3 nM
5	620 nM	35	9.0 nM	65	5 nM	95	100 nM	125	37 nM
6	25 nM	36	88 nM	66	4.6 nM	96	830 nM	126	510 nM
7	2000 nM	37	13 nM	67	11 nM	97	31 nM	127	20 nM
8	120 nM	38*	140 nM	68	29 nM	98	61 nM	128	260 nM
9	75 nM	39	230 nM	69	31 nM	99	70 nM	129	490 nM
10	24 nM	40	260 nM	70	<3.2 nM	100	320 nM	130	21 nM
11	6.5 nM	41	110 nM	71	<3.2 nM	101	320 nM	131	1600 nM
12	85 nM	42	230 nM	72	<3.2 nM	102	460 nM	132	460 nM
13	35 nM	43	72 nM	73*	5.2 nM	103*	<3.2 nM	133	14 nM
14	93 nM	44	230 nM	74*	5.8 nM	104	240 nM	134	190 nM
15	16 nM	45	3700 nM	75	23 nM	105	46 nM		
16	82 nM	46	260 nM	76	38 nM	106	110 nM		
17	8.2 nM	47	1300 nM	77	28 nM	107	380 nM		
18	110 nM	48	42 nM	78*	<3.2 nM	108	130 nM		
19	40 nM	49	14 nM	79*	<3.2 nM	109	130 nM		
20*	240 nM	50	15 nM	80	190 nM	110	16 nM		
21	420 nM	51	52 nM	81	210 nM	111	20 nM		
22	130 nM	52	110 nM	82	4 nM	112	290 nM		

23	610 nM	53	39 nM	83	160 nM	113	<3.2 nM
24	130 nM	54*	110 nM	84	4 nM	114*	<3.2 nM
25*	43 nM	55	210 nM	85	74 nM	115	<3.2 nM
26*	270 nM	56	800 nM	86	<3.2 nM	116	<3.2 nM
27	270 nM	57	850 nM	87	18 nM	117*	<3.2 nM
28	130 nM	58	170 nM	88	16 nM	118	4.3 nM
29	900 nM	59	5.8 nM	89	11 nM	119	12 nM
30	460 nM	60	<3.2 nM	90	250 nM	120	<3.2 nM

(* = Ejemplo de referencia en la Tabla 1)

Ejemplo experimental 2: prueba de inhibición de hERG

- 5 Para medir la tasa de inhibición del canal de hERG (gen humano relacionado con el éter-a-go-go) del compuesto de acuerdo con la presente invención, se realizó la siguiente prueba utilizando un kit de ensayo de polarización de fluorescencia de hERG Predictor (Invitrogen, PV5365).

Específicamente, se disolvió una sustancia de prueba en DMSO para preparar una solución de 50 mM.

- 10 Se preparó una solución de 4 mM diluyendo la solución de 50 mM con DMSO en una placa de 96 pocillos con fondo en U (SPL, 34096), y posteriormente se diluyó 100 veces con un amortiguador de prueba para preparar una solución de 40 uM (4X). El control positivo E-4031 (3 mM) proporcionado en el kit se diluyó 25 veces con un amortiguador de prueba para preparar una solución de 120 uM. Se dispensaron 5 uL de la solución de sustancia de prueba diluida en una placa de ensayo de 384 pocillos (corning, 3677). La membrana de hERG (2X) y el trazador (4X) proporcionados en el kit se añadieron respectivamente a 10 uL y 5 uL, y posteriormente
- 15 se sometieron a la reacción a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Una vez completada la reacción, se midió la polarización de fluorescencia (mP) con un lector de placas multimodo (Perkin-Elmer, Envision) (longitud de onda de excitación de 531 nm y longitud de onda de emisión de 579 nm). El valor del porcentaje de la actividad inhibitoria (% de inhibición) a 10 uM de cada sustancia de prueba se calculó mediante la siguiente ecuación, y los resultados se muestran en la Tabla 2:

- 20
$$(\% \text{ de inhibición}) = 100 - \{(\text{mP del compuesto de acuerdo con la presente invención} - \text{E-4031 mP}) / (\text{mP del disolvente de control} - \text{E-4031 mP})\} \times 100$$

[Tabla 2]

ej. no.	% inh.	ej. no.	% inh.	ej. no.	% inh.	ej. no.	% inh.	ej. no.	% inh.
1	1.26	31	-10.42	61	-6.72	91	-68.23	121	-10.71
2	-11.87	32	-11.67	62	-7.49	92	8.68	122	-5.75
3	8.39	33	-9.08	63	-19.65	93	8.90	123	-0.45
4	-2.87	34	-12.59	64	-9.05	94	18.94	124	7.28

ES 3 010 351 T3

5	2.74	35	-3.82	63	10.75	95	-38.2	125	-19.50
6	22.84	36	-10.78	66	-7.97	96	5.19	126	-3.99
7	1.63	37	-10.57	67	0.85	97	6.11	127	2.3
8	4.01	38*	9.50	68	-11.36	98	-2.76	128	-6.10
9	0.48	39	-12.78	69	-14.66	99	-0.33	129	-6.27
10	-7.54	40	6.91	70	-6.14	100	-10.18	130	-6.76
11	-1.31	41	-16.01	71	-2.52	101	-2.37	131	-0.97
12	-2.74	42	-23.58	72	-5.75	102	-31.91	132	-7.11
13	-7.76	43	-2.26	73*	-14.60	103*	5.66	133	40.98
14	-6.08	44	1.77	74*	-16.20	104	8.69	134	28.27
15	1.67	45	27.74	75	-7.98	105	23.09	135	-14.02
16	-0.94	46	1.04	76	-0.50	106	-2.71		
17	-9.12	47	-17.13	77	-70.88	107	2.70		
18	7.37	48	14.30	78*	-17.92	108	4		
19	1.8	49	12.51	79*	-2.04	109	6.49		
20*	6.19	50	4.72	80	-25.22	110	7.61		
21	-9.94	51	-4.69	81	-43.55	111	1.32		
22	-15.46	52	24.18	82	7.24	112	1.14		
23	-6.89	53	18.70	83	2.37	113	-4.94		
24	-7.68	54*	36.49	84	-1.15	114*	-4.71		
25*	18.92	55	33.40	85	-12.95	115	-2.45		
26*	2.43	56	0.83	86	8.93	116	5.86		
27	-4.76	57	6.42	87	32.89	117*	12.52		
28	0.52	58	2.81	88	22.15	118	20.7		
29	-0.75	59	-21.00	89	22.15	119	4.13		

30	0.33	60	-5.42	90	20.22	120	-3.82		
----	------	----	-------	----	-------	-----	-------	--	--

(* = Ejemplo de referencia en la Tabla 2)

Ejemplo experimental 3: Prueba de inhibición de CYP

5 Se probó la inhibición de CYP para confirmar los efectos de los compuestos de acuerdo con la presente invención sobre las enzimas metabólicas del hígado. Se utilizaron kits de Corning (459500, 459400, 459100) para CYP1A2, CYP2C19 y CYP3A4, y kits de Invitrogen (P2861, P2862) para CYP2C9 y CYP2D6, y el método de prueba siguió básicamente los métodos de prueba de cada fabricante.

10 El compuesto de prueba se preparó inicialmente diluyendo el compuesto en DMSO (Sigma, 276855) para tener una concentración de 50 mM. Para los productos Corning, el compuesto de prueba (50 mM) se diluyó en acetonitrilo para tener una concentración de 50X de una concentración final (10 uM), y se mezclaron una mezcla de NADPH-coenzima y una mezcla de enzima-sustrato a una concentración predeterminada proporcionada por el kit, de acuerdo con el tipo de enzima. Se mezclaron 4 uL del compuesto de prueba 50X y 96 uL de la mezcla de NADPH-coenzima en la placa de 96 pocillos con fondo en U y posteriormente se hicieron reaccionar primero en una incubadora a 37 °C durante 10 minutos. A continuación, se añadieron 100 uL de una mezcla de enzima-sustrato, y se hizo reaccionar en una incubadora a 37 °C durante 15 minutos (CYP1A2) o 30 minutos (CYP2C19, CYP3A4), respectivamente.

20 Al final del tiempo de reacción, se añadieron 75 uL de una solución de terminación de la reacción (base Tris a 0.5 M ((HOCH₂)₃CNH₂)) para terminar la reacción, el producto de la reacción se transfirió a una placa blanca y se leyó la longitud de onda de fluorescencia mediante un lector de microplacas (Molecular Device, Flexstation 3) (para CYP1A2 y CYP2C19, longitud de onda de excitación de 410 nm, longitud de onda de emisión de 460 nm; para CYP3A4, longitud de onda de excitación de 409 nm, longitud de onda de emisión de 530 nm).

25 Para los productos de Invitrogen, el compuesto de prueba (50 mM) se diluyó en un amortiguador de prueba para tener una concentración de 2.5X de una concentración final (10 uM). La mezcla de enzimas y la mezcla de sustrato se mezclaron a una concentración predeterminada proporcionada por el kit, de acuerdo con el tipo de enzima. Se mezclaron 80 uL del compuesto de prueba 2.5X preparado en la placa de 96 pocillos con fondo en U y 100 uL de la mezcla de enzimas, se hicieron reaccionar primero durante 10 minutos. Posteriormente, se agregaron al mismo 20 uL de la mezcla de sustrato y se hicieron reaccionar durante 1 hora.

30 Una vez completada la reacción, el producto de reacción se transfirió a una placa blanca y se leyó la longitud de onda de fluorescencia mediante un lector de microplacas (Molecular Device, Flexstation 3) (para CYP2C9, longitud de onda de excitación de 415 nm, longitud de onda de emisión de 460 nm; para CYP2D6, longitud de onda de excitación de 415 nm, longitud de onda de emisión de 520 nm).

35 La tasa de inhibición se calculó como el valor de actividad restante del grupo tratado con el compuesto de prueba en comparación con el grupo de control con disolvente, utilizando el valor de fluorescencia del grupo de control con disolvente como un valor de actividad del 100%, como se muestra en la siguiente ecuación: Valor del resultado (Actividad restante; unidad %) = (valor de fluorescencia del compuesto de prueba/valor de fluorescencia del disolvente de control) x 100

Los resultados se muestran en las Tablas 3 a 7 a continuación. Cada uno de los valores de los resultados se expresa en % en las Tablas 3 a 7 a continuación.

40 [Tabla 3]

Ej. No.	Inhibición de CYP (% de actividad remanente a 10 uM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
1	72.42	10.88	53.97	12.29	62.40
2	75.01	30.51	46.46	60.87	96.54
3	104.23	25.74	58.66	78.91	83.23

ES 3 010 351 T3

4	107.72	28.14	59.04	74.19	66.27
5	95.21	16.98	49.07	78.45	82.47
6	102.54	29.26	60.8	72.46	76.93
7	94.28	7.15	62.55	77.27	83.82
8	105.99	48.39	75.52	94.77	104.45
9	107.70	37.16	70.75	93.00	104.89
10	105.32	35.40	52.55	86.39	92.13
11	101.16	61.97	58.37	94.32	81.52
12	102.57	36.48	35.61	83.91	84.44
13	106.72	49.26	62.62	97.94	97.88
14	103.89	28.15	54.49	83.25	87.21
15	105.28	41.28	36.52	76.82	96.44
16	109.5	35.13	45.55	80.09	88.33
17	109.79	40.31	73.44	87.81	93.13
18	104.17	19.64	34.78	62.81	92.13
19	104.64	14.25	29.17	81.66	80.58
20*	101.53	46.10	74.33	78.28	101.89
21	102.14	22.84	61.28	75.30	97.30
22	111.06	18.00	60.44	81.32	92.78
23	100.73	8.13	76.83	79.54	25.44
24	108.14	24.87	48.29	84.82	83.28
25*	96.30	29.48	55.28	81.07	97.39
26*	99.13	29.40	52.97	85.41	90.46
27	97.52	14.46	28.57	75.91	90.59
28	104.28	11.67	30.76	85.48	87.88
29	89.78	16.80	19.57	65.89	82.23
30	95.68	20.98	20.30	52.02	77.06

ES 3 010 351 T3

(* = Ejemplo de referencia en la Tabla 3)

[Tabla 4]

Ej. No.	Inhibición de CYP (% de actividad remanente a 10 µM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
31	99.80	12.37	84.45	93.84	110.98
32	75.90	19.82	27.84	67.67	81.70
33	89.21	16.02	27.81	69.76	81.27
34	98.60	23.52	29.56	66.89	73.69
35	84.53	42.43	27.88	60.39	54.98
36	110.17	31.58	35.70	84.11	83.81
37	107.89	41.87	46.15	93.81	88.84
38*	99.95	32.85	49.46	72.59	83.26
39	100.04	11.46	52.62	80.38	88.18
40	100.49	13.68	39.58	78.41	81.97
41	108.66	20.65	56.87	86.19	88.63
42	100.63	15.41	79.56	87.69	81.10
43	113.83	41.65	59.87	93.26	94.27
44	107.09	31.83	56.38	89.39	96.58
45	116.83	21.27	53.82	89.80	92.57
46	102.71	34.82	82.12	94.63	103.01
47	98.58	44.86	80.18	95.76	97.02
48	108.66	15.50	60.40	86.03	98.42
49	107.66	21.01	58.63	88.40	109.84
50	107.23	6.48	27.21	89.21	81.83
51	113.83	36.88	33.58	91.73	108.89

ES 3 010 351 T3

52	102.91	27.27	46.03	90.78	93.00
53	99.56	25.60	26.22	95.67	91.55
54*	98.22	40.13	46.62	91.34	103.28
55	104.22	25.10	23.02	80.99	87.83
56	99.67	23.52	47.41	93.77	101.04
57	106.38	21.96	42.25	82.10	102.71
58	104.57	34.44	60.45	93.23	86.12
59	112.32	52.35	77.42	100.67	92.02
60	115.05	54.10	75.28	99.50	86.43

(* = Ejemplo de referencia en la Tabla 4)

[Tabla 5]

Ej. No.	Inhibición de CYP (% de actividad remanente a 10 uM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
61	112.00	28.79	51.87	96.84	78.96
62	100.27	38.89	47.82	91.61	91.92
63	110.74	81.33	77.69	98.65	100.06
64	109.09	48.48	65.16	81.39	95.70
65	75.99	42.76	53.28	93.74	90.75
66	102.99	57.88	61.59	94.24	90.23
67	99.54	63.02	90.18	96.78	94.17
68	100.92	52.81	62.76	89.37	82.38
69	104.00	53.70	61.32	89.90	80.80
70	107.36	45.49	73.46	97.43	96.67
71	96.64	34.49	45.33	88.89	71.74
72	50.20	34.67	56.83	71.56	27.86

ES 3 010 351 T3

73*	106.72	49.69	69.27	87.73	90.80
74*	107.90	58.99	79.08	86.75	86.98
75	103.30	12.38	52.88	94.51	78.59
76	108.67	19.35	68.62	95.83	37.74
77	109.20	18.72	63.28	91.81	84.80
78*	117.26	48.21	71.58	96.25	82.34
79*	105.36	37.69	41.66	90.54	70.86
80	106.74	17.63	90.89	92.34	53.96
81	104.21	15.55	61.94	90.05	46.78
82	110.56	28.71	35.13	92.76	79.17
83	110.37	33.09	73.98	96.93	94.71
84	114.31	30.24	57.59	93.81	86.43
85	116.00	25.59	61.49	93.81	85.00
86	108.19	44.74	66.61	93.73	86.62
87	99.15	21.03	44.90	83.26	92.80
88	100.93	23.07	47.62	88.91	78.63
89	103.62	36.39	76.22	95.81	99.30
90	107.93	20.48	64.96	90.91	10.52

(* = Ejemplo de referencia en la Tabla 5)

[Tabla 6]

Ej. No.	Inhibición de CYP (% de actividad remanente a 10 uM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
91	71.41	54.70	84.89	91.07	82.39
92	89.26	23.19	59.43	90.93	84.39
93	99.48	12.77	64.82	91.30	96.89
94	107.24	21.50	52.42	83.59	74.71

ES 3 010 351 T3

95	109.31	15.52	54.19	86.41	89.42
96	99.04	22.28	76.26	90.36	83.45
97	111.22	16.35	49.74	87.71	76.63
98	114.47	24.09	65.18	92.76	66.06
99	107.41	18.08	47.66	85.68	79.18
100	106.59	15.97	58.10	91.44	81.71
101	102.61	41.54	73.00	95.03	86.69
102	99.57	12.65	88.31	84.79	118.35
103*	103.43	40.32	51.41	45.09	116.74
104	106.22	82.68	97.64	97.88	96.36
105	106.13	61.41	67.79	85.24	74.17
106	107.66	42.47	77.82	94.73	98.23
107	103.40	64.36	85.47	94.78	97.57
108	105.60	59.37	92.18	93.78	92.37
109	96.16	79.16	83.89	96.36	91.87
110	100.22	71.78	95.40	95.40	92.46
111	102.11	73.86	91.41	95.85	94.96
112	106.11	60.48	77.49	95.56	93.18
113	101.14	26.35	25.15	81.08	95.67
114*	100.27	53.91	81.85	90.37	89.71
115	104.22	34.42	57.13	94.05	89.89
116	104.18	39.93	70.86	91.84	77.30
117*	106.88	38.30	72.93	85.98	90.89
118	107.54	23.20	42.76	91.00	65.03
119	103.59	31.81	62.05	91.08	77.60
120	100.43	15.95	37.51	83.88	96.11

(* = Ejemplo de referencia en la Tabla 6)

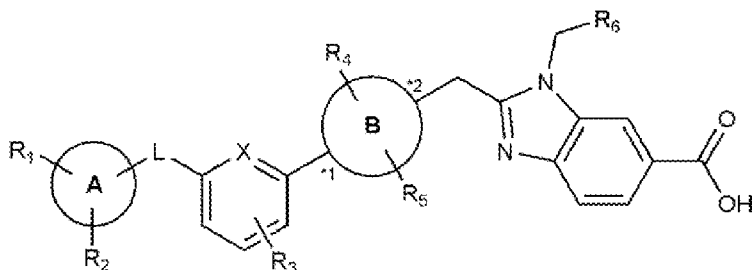
[Tabla 7]

Ej. No.	Inhibición de CYP (% de actividad remanente a 10 uM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
121	106.63	14.48	41.57	87.03	108.67
122	102.25	20.08	77.57	87.86	86.20
123	107.73	24.34	49.67	97.41	111.65
124	99.82	36.23	32.31	94.52	104.43
125	105.68	48.25	93.59	106.95	105.69
126	105.07	71.05	88.48	99.82	105.90
127	96.13	68.21	94.03	93.45	94.15
128	83.49	63.11	87.55	77.61	29.34
129	95.24	84.59	100.56	95.8	44.29
130	97.75	52.88	85.28	90.98	87.47
131	99.90	54.08	94.68	93.15	105.25
132	89.15	6.37	65.57	82.55	106.17
133	104.58	25.09	32.20	86.57	98.02
134	107.05	28.3	38.02	88.87	98.86
135	98.36	74.38	87.87	95.56	84.62

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma:

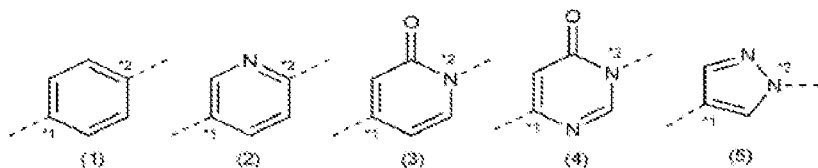
Fórmula 1



en la que,

A es C₆₋₁₀ arilo; C₃₋₇ cicloalquilo; heteroarilo de 5- o 6- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S; heterocicloalquilo de 5- o 6- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S; o heteroarilo fusionado de 9- o 10- miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S,

B es uno cualquiera de los siguientes (1) a (5),



L es -(CH₂)_n-O-, -O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-NH-, -NH-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-N(C₁₋₅ alquilo)-, -N(C₁₋₅ alquilo)-(CH₂)_n-, -CONH- o -NHCO-, donde n es 1 o 2,

X es CH o N,

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ haloalquilo, halógeno, ciano y nitro,

R₃ es hidrógeno o halógeno,

R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ haloalquilo, halógeno, ciano y nitro,

R₆ es -CH₂F; furanilo; imidazolilo no sustituido o sustituido con metilo o etilo; oxazolilo; piridinilo; tiofenilo; o tetrahydrofuranilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es C₆₋₁₀ arilo; C₃₋₆ cicloalquilo; heteroarilo de 5- o 6- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S; heterocicloalquilo de 5- o 6- miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de N, O y S; o heteroarilo fusionado de 9- o 10- miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S,

R₂ es hidrógeno o halógeno,

R₄ es hidrogeno, C₁₋₅ alquilo, C₁₋₅ alcoxi, halógeno, o nitro,

R₅ es hidrogeno o halógeno, y

B, L, X, R₁, R₃ y R₆ son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A es fenilo, piridinilo, benzotiazolilo o ciclopropilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es -CH₂O- o -OCH₂-

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_1 es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano o nitro.

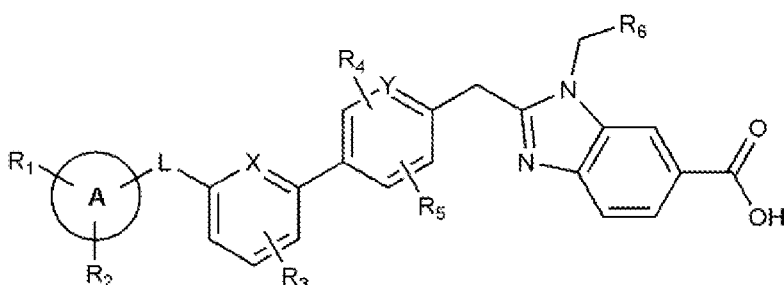
6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_2 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

5 7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_4 es hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo o nitro.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R_5 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto está representado por la siguiente Fórmula 1-1:

Fórmula 1-1



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que Y es CH o N;

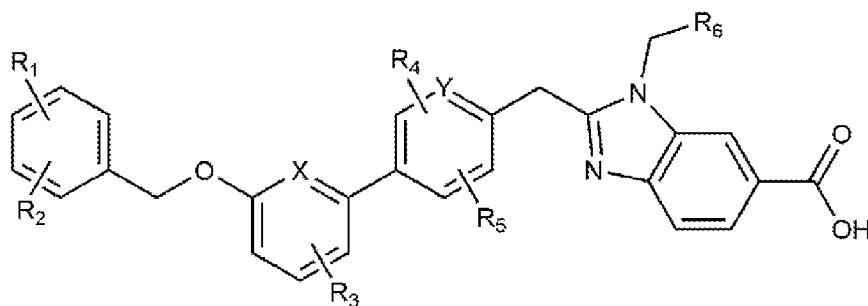
15 opcionalmente en la que:

(i) R_1 es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano o nitro y R_2 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo; y/o

(ii) R_4 es hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo o nitro y R_5 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

20 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente Formula 1-2:

Formula 1-2



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que Y es CH o N;

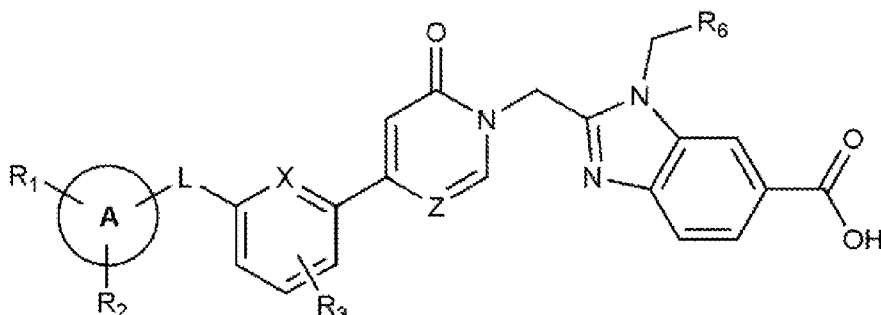
25 opcionalmente en la que:

(i) R_1 es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano o nitro y R_2 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo; y/o

(ii) R_4 es hidrógeno, metilo, metoxi, flúor, cloro, bromo o nitro y R_5 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto está representado por la siguiente Fórmula 1-3:

Fórmula 1-3



5

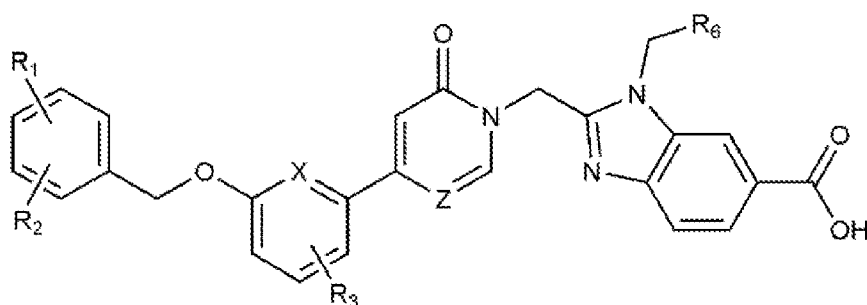
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en la que Z es CH o N;

opcionalmente en la que R₁ es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano o nitro y R₂ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

10 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente Fórmula 1-4:

Fórmula 1-4



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

15 en la que Z es CH o N;

opcionalmente en la que R₁ es hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, ciano o nitro y R₂ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o 9 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₃ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

20 14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(piridin-3-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

8) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

25 9) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

10) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

30 11) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 12) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 13) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 14) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 16) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 17) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 18) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 19) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 23) Ácido 1-(furan-2-ilmetilo)-2-((5-(3-(3-metoxibenciloxi)fenil)piridin-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 24) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 27) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 28) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 29) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-metilbifenil-4-il)metilo)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-metilbencil)-1-(furan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 32) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 33) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 34) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 35) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxazol-5-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 41) Ácido (R)-2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 42) Ácido (R)-2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 43) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 44) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 45) Ácido (R)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahydrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 46) Ácido (R)-2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 47) Ácido (R)-2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 49) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(tiofen-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 50) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(tiofen-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 51) Ácido (R)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 52) Ácido (R)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 55) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico ácido,
- 15 56) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 57) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 58) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-fluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 59) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 60) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 61) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 62) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 63) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metoxibencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 64) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metoxibencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 65) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 66) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 67) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 68) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 69) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 70) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 71) Ácido 2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 72) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((1-etil-1H-imidazol-5-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 75) Ácido 2-(4-(6-(4-clorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 76) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 77) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-(trifluorometilo)benciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 80) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(3-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 81) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(3-metoxibenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 83) Ácido 2-(4-(6-(benciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 85) Ácido 2-(4-(6-(3,4-difluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 87) Ácido 2-(4-(6-(4-cianobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 88) Ácido 2-(2-fluoro-4-(6-(4-nitrobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 89) Ácido 2-(4-(6-(4-bromo-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 90) Ácido 2-(3-fluoro-4-(6-(3-metilbenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 91) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-5-fluoropiridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 92) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 93) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 94) Ácido 2-(4-(6-(4-clorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 95) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 96) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-3,4'-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 97) Ácido 2-(3-fluoro-4-(6-(4-(trifluorometilo)benciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 98) Ácido 2-(4-(6-(3,4-difluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 99) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-3-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 100) Ácido 2-(4-(6-(3-cloro-5-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 101) Ácido 2-(4-(6-(2-cloro-6-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 102) Ácido 2-((5-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-4-fluorofenil)piridin-2-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 105) Ácido 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 106) Ácido 2-((4-(3-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 107) Ácido 2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 108) Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 109) Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 112) Ácido 2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)metilo)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 116) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 120) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico, y
- 20 130) Ácido 2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-((tetrahidrofuran-2-il)metilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 2) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)bencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 3) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 4) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-metilbencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 5) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 6) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 7) Ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-nitrobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 21) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 22) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)bifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 31) Ácido 2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorofenoxi)metilo)piridin-2-il)-2-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 36) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 37) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 39) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 40) Ácido 2-((3'-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)-2-fluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 48) Ácido 2-((3'-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)-3,5-difluorobifenil-4-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 53) Ácido 2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 82) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 10 84) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,6-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 86) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 104) Ácido 2-((4-(3-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)fenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 15 110) Ácido (S)-2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 111) Ácido (S)-2-((4-(6-(4-ciano-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 113) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,3-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 20 115) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2,5-difluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 118) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-cianobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 25 119) Ácido (S)-2-(4-(6-(2,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 121) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(4-(trifluorometilo)bencil)oxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 122) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(4-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 30 123) Ácido (S)-2-(4-(6-(4-clorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 124) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(4-nitrobencil)oxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 35 125) Ácido (S)-2-(4-(6-(3,4-difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 126) Ácido (S)-2-(4-(6-(2-cloro-6-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 127) Ácido 2-((6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)-2'-oxo-[2,4'-bipiridin]-1'(2'H)-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 40 128) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 129) Ácido (S)-2-(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)bencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 45 131) Ácido (S)-2-((4-(6-(4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,

- 132) Ácido (S)-2-(4-(6-(benzo[d]tiazol-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 133) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-ciano-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- 5 134) Ácido (S)-2-(4-(6-((4-cloro-2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-metilbencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico, y
- 135) Ácido (S)-2-(4-(6-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-3-fluorobencil)-1-(oxetan-2-ilmetilo)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de GLP-1;
- 15 opcionalmente en el que la enfermedad asociada con la actividad de GLP-1 es diabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, obesidad, trastorno del metabolismo de la glucosa, hiperlipidemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis, enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica.