

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 180**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 235/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/31</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/41</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 21/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2009 E 09782437 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2321282**

54 Título: **Nuevos derivados de bencimidazol**

30 Prioridad:

**11.09.2008 EP 08164184**

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

**12.06.2013**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BENSON, GREGORY MARTIN;  
BLEICHER, KONRAD;  
FENG, SONG;  
GRETHER, UWE;  
KUHN, BERND;  
MARTIN, RAINER E.;  
PLANCHER, JEAN-MARC;  
RICHTER, HANS y  
TAYLOR, SVEN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

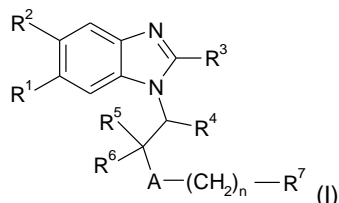
ES 2 407 180 T3

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

Nuevos derivados de bencimidazol

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencimidazol, a su obtención y a su utilización como medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 10 A es oxígeno, azufre, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> o NR<sup>8</sup>;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno o halógeno;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;  
 R<sup>3</sup> es fenilo, fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, dichos fenilo y piridinilo sustituidos son fenilo y piridinilo  
 15 sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, alcoxi y  
 halógeno;  
 R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo o fenilo;  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo;  
 o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;  
 20 R<sup>7</sup> es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo  
 sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo o tieno[2,3-c]piridinilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, fenilo sustituido,  
 piridinilo sustituido, pirimidinilo sustituido y tieno[2,3-c]piridinilo sustituido son cicloalquilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo  
 y tieno[2,3-c]piridinilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo,  
 25 haloalquilo, alcoxi, carboxi, carboxialcoxi, carboxicicloalcoxi, halógeno, isoxazol-3-on-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo,  
 [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-diona-2-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo e imidazolidina-2,4-diona-5-ilo;  
 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;  
 n es el número 0 ó 1;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 El receptor X de farnesoide (FXR) es un miembro del supergrupo de receptores de hormonas nucleares dentro de los factores de transcripción. Se ha identificado originalmente al FXR como receptor activado por el farnesol, pero los estudios posteriores han puesto de manifiesto que el FXR tiene un rol principal como receptor de ácidos biliares [Makishima, M., Okamoto, A.Y., Repa, J.J., Tu, H., Learned, R.M., Luk, A., Hull, M.V., Lustig, K.D., Mangelsdorf, D.J. y Shan, B.: "Identification of a nuclear receptor for bile acids", Science 284, 1362-1365, 1999]. El FXR se expresa en el hígado, el intestino, los riñones y las glándulas suprarrenales. En humanos se han clonado cuatro isoformas de empalme.

- 40 Entre los ácidos biliares importantes, el ácido quenodesoxicólico es el agonista más potente del FXR. La fijación de ácidos biliares o de ligandos sintéticos sobre el FXR induce la expresión transcripcional de pequeños reactivos heterodímeros (SHP), un miembro atípico del grupo de receptores nucleares que se fija sobre otros varios receptores de hormona nuclear, incluidos el LRH-1 y el LXR-alfa y bloquea sus funciones transcripcionales [Lu, T.T., Makishima, M., Repa, J.J., Schoonjans, K., Kerr, T.A., Auwerx, J. y Mangelsdorf, D.J. en: "Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors", Mol. Cell 6, 507-515, 2000]. La CYP7A1 y la CYP8B son enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos biliares en el hígado. El FXR reprime su expresión mediante la activación del mecanismo SHP. El FXR induce directamente la expresión de los transportadores que exportan ácidos biliares al grupo ABC de los hepatocitos, incluida la bomba de exportación de sales biliares (ABCB11) y la proteína 2 asociada a la resistencia a multifármacos (ABCC2) [Kast, H.R., Goodwin, B., Tarr, P.T., Jones, S.A., Anisfeld, A.M., Stoltz, C.M., Tontonoz, P., Kliewer, S., Willson, T.M. y Edwards, P.A. en: Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor, J. Biol. Chem. 277, 2908-2915, 2002; Ananthanarayanan, M., Balasubramanian, N., Makishima, M., Mangelsdorf, D.J. y Suchy, F.J. en: Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor, J. Biol. Chem. 276, 28857-65, 2001]. Los ratones "knockout" de FXR tienen un desequilibrio en la resistencia a la hepatotoxicidad inducida por ácidos biliares y se ha constatado que los agonistas sintéticos del FXR son hepatoprotectores en modelos animales de colestasis [Liu, Y., Binz, J., Numerick, M.J., Dennis, S., Luo, G., Desai, B., MacKenzie, K.I., Mansfield, T.A., Kliewer, S.A., Goodwin, B. y Jones, S.A. en: Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis, J. Clin. Invest. 112, 1678-1687, 2003; Sinal, C.J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J.M., Lambert, G. y Gonzalez, F.J. en: Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid

homeostasis, Cell 102, 731-744, 2000]. Estos datos ponen de manifiesto que el FXR protege a los hepatocitos de la toxicidad de los ácidos biliares suprimiendo tanto la síntesis celular como la estimulación de su excreción biliar.

El proceso de la circulación enterohepática de los ácidos biliares es también un importante regulador de la homeostasis del colesterol en el suero. Después de la biosíntesis del colesterol en el hígado, se segregan los ácidos biliares con la bilis en el lumen del intestino delgado para ayudar en la digestión y en la absorción de las grasas y de las vitaminas solubles en grasas. La proporción entre los diferentes ácidos biliares determina el carácter hidrófilo del conjunto, disminuyendo la solubilización intestinal del colesterol y bloqueando eficazmente su absorción. Cabría esperar que la disminución de la absorción se tradujera en una disminución de los niveles de colesterol en el plasma. Es cierto que los inhibidores directos de la absorción del colesterol, como la ezetimiba, disminuyen el colesterol en el plasma, proporcionando una cierta evidencia que apoya esta hipótesis. Sin embargo, la ezetimiba tiene una eficacia limitada que se pone de manifiesto por la regulación realimentada al alza de la síntesis de colesterol en las células que intentan compensar el agotamiento o disminución del colesterol. Los datos recientes ponen de manifiesto que el FXR tiene un efecto que se opone en parte por represión directa de la expresión de la HMGCoA reductasa mediante un mecanismo que implica el SHP y el LXR1 [Datta, S., Wang, L., Moore, D.D. y Osborne, T.F. en: Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter by nuclear receptors liver receptor homologue-1 and small heterodimer partner: a mechanism for differential regulation of cholesterol synthesis and uptake, J. Biol. Chem. 281, 807-812, 2006]. El FXR disminuye además la síntesis hepática de triglicéridos reprimiendo la expresión de SREBP1-c con un mecanismo alternativa que implica al SHP y LXR-alfa. Por lo tanto, los compuestos que modulan la actividad del FXR pueden desplegar una eficacia terapéutica superior sobre la disminución del colesterol y los triglicéridos en el plasma a la que tienen las terapias convencionales.

La mayoría de pacientes que sufren la enfermedad de la arteria coronaria tienen niveles altos de LDL aterogénico en el plasma. Los inhibidores de la HMGCoA-reductasa (estatinas) son eficaces para normalizar los niveles de LDL-C, pero solamente reducen el riesgo de episodios cardiovasculares, como son la apoplejía y el infarto de miocardio, en un 30 %. Se necesitan terapias adicionales que se centren en disminuir el LDL aterogénico así como otros factores de riesgo de lípidos, por ejemplo los niveles altos de triglicéridos en plasma y los niveles bajos de HDL-C.

Una proporción elevada de pacientes de diabetes de tipo 2 en Estados Unidos tienen concentraciones anormales de lipoproteínas en el plasma. El predominio de colesterol total >240 mg/dl es del 37 % en los hombres diabéticos y del 44 % en las mujeres diabéticas y el predominio del LDL-C > 160 mg/ml son del 31 % y del 44 %, respectivamente, en estas poblaciones. La diabetes es una enfermedad, en la que disminuye la capacidad del paciente por controlar los niveles de glucosa en la sangre, debido a un desequilibrio parcial de su respuesta a la insulina. La diabetes de tipo II (T2D), también llamada diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), constituye el 80-90% de todos los casos de diabetes en los países desarrollados. En la T2D, los islotes de Langerhans del páncreas producen insulina, pero los tejidos diana primarios (músculos, hígado y tejido adiposo) desarrollan una resistencia profunda a sus efectos. El cuerpo lo compensa produciendo más insulina, con el resultado final de fallo de la producción de insulina en el páncreas. Por lo tanto, la T2D es un síndrome metabólico cardiovascular asociado a comorbidades múltiples, incluidas la dislipidemia y la resistencia a la insulina, así como la hipertensión, la disfunción endotelial y la aterosclerosis inflamatoria.

El primer tratamiento de oficio para la dislipidemia y la diabetes es una dieta baja en grasas y baja en glucosa, el ejercicio y la pérdida de peso. La aceptación de este régimen puede ser moderada y el tratamiento de las diversas deficiencias metabólicas que produce se hace necesario por ejemplo con agentes moduladores de lípidos, tales como las estatinas y los fibratos, los fármacos hipoglucémicos, tales como las sulfonilureas y la metformina, o los sensibilizadores a la insulina del grupo de las tiazolidinonas (TZD) dentro de los agonista de PPAR-gama. Los estudios recientes aportan certezas sobre el hecho de que los moduladores del FXR pueden tener un mayor potencial terapéutico y proporcionar una normalización superior de los niveles tanto de LDL-C como de triglicéridos, que actualmente solo se lograban con combinaciones de fármacos existentes y, además, pueden evitar efectos de realimentación en la homeostasis de colesterol celular.

Los nuevos compuestos de la presente invención superan a los compuestos ya conocidos de la técnica por cuando se fijan sobre y modulan selectivamente el FXR con gran eficacia. Por consiguiente, se reduce la absorción de colesterol, se disminuyen el colesterol LDL y los triglicéridos y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Dado que los modulares del FXR inciden sobre múltiples facetas de la dislipidemia combinada con la homeostasis de colesterol, se espera que tengan un potencial terapéutico mayor que los compuestos ya conocidos de la técnica.

A menos que se indique lo contrario se emplearán las definiciones siguientes para ilustrar y definir los significados y el alcance de los diversos términos utilizados en la descripción de la invención.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 átomos de carbono, con mayor preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C1-C8 de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo,

los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo, los isómeros del heptilo y los isómeros del octilo, con preferencia el metilo y el etilo y con mayor preferencia el metilo.

5 El término "cicloalquilo" indica un resto carbocíclico monovalente de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo C3-C8 son el ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos preferidos son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Son especialmente preferidos el ciclopropilo y el ciclohexilo.

10 El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un resto alquil-O-, en el que el término alquilo tiene el significado definido antes, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial metoxi.

15 El término "halógeno", solo o en combinación, significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor o cloro.

El término "cicloalcoxi", solo o en combinación, significa un resto de la fórmula cicloalquil-O-, en la que el término "cicloalquilo" tiene el significado definido previamente, por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. Un ejemplo preferido de cicloalcoxi es el ciclopropiloxi.

20 El término "haloalquilo", solo o en combinación, significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno, con preferencia uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno. Un ejemplo preferido de haloalquilo es trifluormetilo.

25 El término "arilo", solo o en combinación, significa un resto fenilo que lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, con preferencia de uno a tres, elegidos con independencia entre halógeno, trifluormetilo, alquilo, alcoxi, carboxi, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo y similares, con preferencia uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre flúor, cloro, carboxi, carboximetoxi, carboxietoxi, carboxiciclopropiloxi, metilo, metoxi y trifluormetilo.

30 El término "heterociclilo", solo o en combinación significa un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, de 5 a 10 eslabones, que contiene uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiofenilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzodioxolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, 1,3-dioxo-isoindolilo, quinolinilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo y benzoisoxazolilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, azetidin-2-on-1-ilo, pirrolidin-2-on-1-ilo, piperid-2-on-1-ilo, azepan-2-on-1-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, oxetanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolilo y quinolizino, isoxazol-3-on-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-diona-2-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo e imidazolidina-2,4-diona-5-ilo. Los restos espiro se incluyen también en el alcance de esta definición. Un resto heterociclilo puede tener un modelo de sustitución descrito anteriormente en relación con el término "arilo". Los restos heterociclilo preferidos son el piridinilo, pirimidinilo, 1H-tetrazol-5-ilo y tieno[3,2-c]piridinilo.

45 El término "carboxi", solo o en combinación, significa un resto -COOH.

El término "oxi", solo o en combinación, significa un resto -O-.

50 Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de compuestos de la fórmula (I) con bases inorgánicas fisiológicamente aceptables, por ejemplo las sales alcalinas, las alcalinotérreas y las amónicas, p.ej. la sal de Na, K, Ca y trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica sales de este tipo.

55 El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en los que un grupo carboxi se ha convertido en un grupo éster. Son ejemplos de ésteres idóneos los ésteres de alquilo, hidroxi-alquilo, alcoxi-alquilo, amino-alquilo, mono- o di-alquil-amino-alquilo, morfolino-alquilo, pirrolidino-alquilo, piperidino-alquilo, piperazino-alquilo, alquil-piperazino-alquilo y aralquilo. Son ésteres preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. Son especialmente preferidos los ésteres de metilo y etilo. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los compuestos de la fórmula (I) en los que los grupos hidroxilo se han convertido en los ésteres correspondientes por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como el ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I). Son también preferidas las sales farmacéuticamente aceptables las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I). Son también preferidos los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I).

5 La invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) en la que:

A es oxígeno, azufre, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> o NR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

10 R<sup>3</sup> es arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, dichos arilo y heterociclilo sustituidos son arilo y heterociclilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, alcoxi y halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilo o arilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo;

o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo;

R<sup>7</sup> es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, arilo sustituido y heterociclilo sustituido son cicloalquilo, arilo y heterociclilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, carboxi, carboxialcoxi, carboxicicloalcoxi, halógeno y heterociclilo;

20 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

n es el número 0 ó 1;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A es oxígeno o NR<sup>8</sup>. R<sup>8</sup> es con preferencia hidrógeno o alquilo, con mayor preferencia hidrógeno o metilo y en particular hidrógeno.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A es oxígeno o NR<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno o metilo.

30 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A es oxígeno o NR<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno.

Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que A es oxígeno.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno o flúor.

35 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o flúor.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno o ambos flúor al mismo tiempo.

40 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es fenilo, fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, dichos fenilo y piridinilo sustituidos son fenilo y piridinilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, alcoxi y halógeno.

45 Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, dicho fenilo sustituido es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre alquilo y halógeno y piridinilo sustituido es piridinilo sustituido por dos alcoxi.

En la definición de R<sup>3</sup>, halógeno es con preferencia cloro y alcoxi es con preferencia metoxi.

50 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es fenilo sustituido por halógeno o piridinilo sustituido por dos alcoxi.

55 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es fenilo, clorofenilo o dimetoxipiridinilo, con preferencia clorofenilo o dimetoxipiridinilo.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es clorofenilo. Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> es dimetoxipiridinilo.

60 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilo o fenilo y son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es tert-butilo, isobutilo, ciclohexilo o fenilo. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es ciclohexilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es cicloalquilo o halocicloalquilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, halociclohexilo o cicloheptilo.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es ciclohexilo o difluorciclohexilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo.

Son preferidos en especial los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno o ambos metilo al mismo tiempo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno al mismo tiempo.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo o tieno[2,3-c]piridinilo sustituido, dichos ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirimidinilo sustituido y tieno[2,3-c]piridinilo sustituido son ciclohexilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tieno[2,3-c]piridinilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, carboxi, carboxialcoxi, carboxicicloalcoxi, halógeno, isoxazol-3-on-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-diona-2-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo e imidazolidina-2,4-diona-5-ilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo o tieno[2,3-c]piridinilo sustituido, en los que ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirimidinilo sustituido y tieno[2,3-c]piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, trifluormetilo, metoxi, carboxi, carboximetoxi, carboxietoxi, carboxiisopropiloxi, carboxiciclopropiloxi, 1H-tetrazol-5-ilo, cloro y flúor.

Son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo o tieno[2,3-c]piridinilo sustituido, en los que ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirimidinilo sustituido y tieno[2,3-c]piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, alcoxi, carboxi, carboxialcoxi, carboxicicloalcoxi, halógeno y heterociclilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo o tieno[2,3-c]piridinilo sustituido, en los que ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirimidinilo sustituido y tieno[2,3-c]piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, trifluormetilo, metoxi, carboxi, carboximetoxi, carboxietoxi, carboxiisopropiloxi, carboxiciclopropiloxi, 1H-tetrazol-5-ilo, cloro y flúor.

Los sustituyentes heterociclilo preferidos de la definición de R<sup>7</sup> se eligen entre isoxazol-3-on-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-diona-2-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo e imidazolidina-2,4-diona-5-ilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en los que ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, carboxi, carboxicicloalcoxi, halógeno y 1H-tetrazol-5-ilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> es ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en los que ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, trifluormetilo, carboxi, carboxiciclopropiloxi, cloro, flúor y 1H-tetrazol-5-ilo.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>8</sup> es hidrógeno.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula (I), en la que n es el número cero.

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre:

2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;

- ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;  
 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoico;  
 5 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoico;  
 ácido 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-benzoico;  
 10 ácido 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-benzoico;  
 ácido 5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxílico;  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido (+)-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido (-)-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 15 ácido 5-cloro-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido (+)-5-cloro-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido (-)-5-cloro-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido 5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-piridina-2-carboxílico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxílico;  
 20 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxílico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxílico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(piridin-2-iloxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxílico;  
 ácido 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-6-metoxi-isonicotínico;  
 25 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(2-fluor-fenoxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(piridin-3-iloxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(piridin-4-iloxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 30 ácido 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-isonicotínico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-fenoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluormetil-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluormetil-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluormetil-benzoico;  
 35 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico;  
 ácido (6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-acético;  
 ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3-fluor-benzoico;  
 40 ácido 2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido (+)-2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido (-)-2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido 1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxílico;  
 ácido (-)-1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropano-  
 45 carboxílico;  
 ácido (+)-1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropano-  
 carboxílico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 50 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoximetil}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico; y  
 55 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-metoxi-benzoico.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre:

- 60 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-ciclohexanocarboxílico;  
 ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-benzoico;  
 ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3-trifluormetil-benzoico;  
 ácido 2-(6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-  
 propiónico;  
 65 ácido 1-(6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-piridin-3-iloxi)-  
 ciclopropanocarboxílico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-benzoico;

- ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-3-fluor-benzoico;  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-nicotínico;  
 5 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-acético;  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-propiónico;  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilamino)-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etil}-metil-amino)-benzoico;  
 10 ácido 4-[(2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etil)-(2,2,2-trifluor-etil)-amino]-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico;  
 ácido 4-{3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-3-ciclohexil-propil}-benzoico;  
 y sus estereoisómeros.

15

Son también preferidos los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre:

- ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-dimetil-benzoico;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 20 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-nicotínico;  
 25 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 30 ácido 6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-nicotínico;  
 ácido (+)-6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-nicotínico;  
 ácido (-)-6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-nicotínico;  
 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 35 ácido (+)-3-cloro-4-((S)-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi)-5-fluor-benzoico;  
 ácido 4-(1-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-etil)-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-((S)-1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil)-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 40 ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 45 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-metil-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-propil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-metil-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-propil}-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-benzoico;  
 50 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-acético;  
 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acético;  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,3-dimetil-fenoxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propiónico;  
 55 ácido 2-(3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 60 (+)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 (-)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzimidazol;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 65 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;



- ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 5 ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 ácido (+)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol;  
 10 ácido 5-bromo-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-2-metil-propil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-2-metil-propil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 15 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxílico;  
 ácido (+)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxílico;  
 20 ácido (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxílico;  
 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico;  
 ácido (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico;  
 ácido (+)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico;  
 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 25 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-bencimidazol;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol;  
 1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 30 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 35 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclopentil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclopentil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(cis-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(cis-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 40 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 {2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico;  
 45 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico;  
 ácido (-)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico;  
 ácido (+)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico;  
 ácido 4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico;  
 50 ácido (-)-4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico; y  
 ácido (+)-4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico.

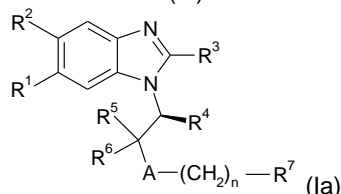
Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I) elegidos entre:

- ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 55 ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{(S)-1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 60 ácido (-)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 (-)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-bencimidazol;  
 65 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;

ácido (-)-4-[2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico; {2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina; ácido (-)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico; y ácido (+)-4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico.

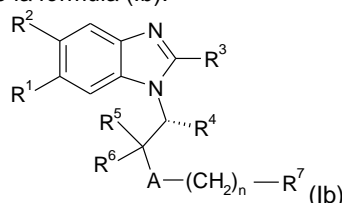
5

Son preferidos en particular los compuestos de la fórmula (Ia):



en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y n tienen los significados definidos antes.

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula (Ib):



en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y n tienen los significados definidos antes.

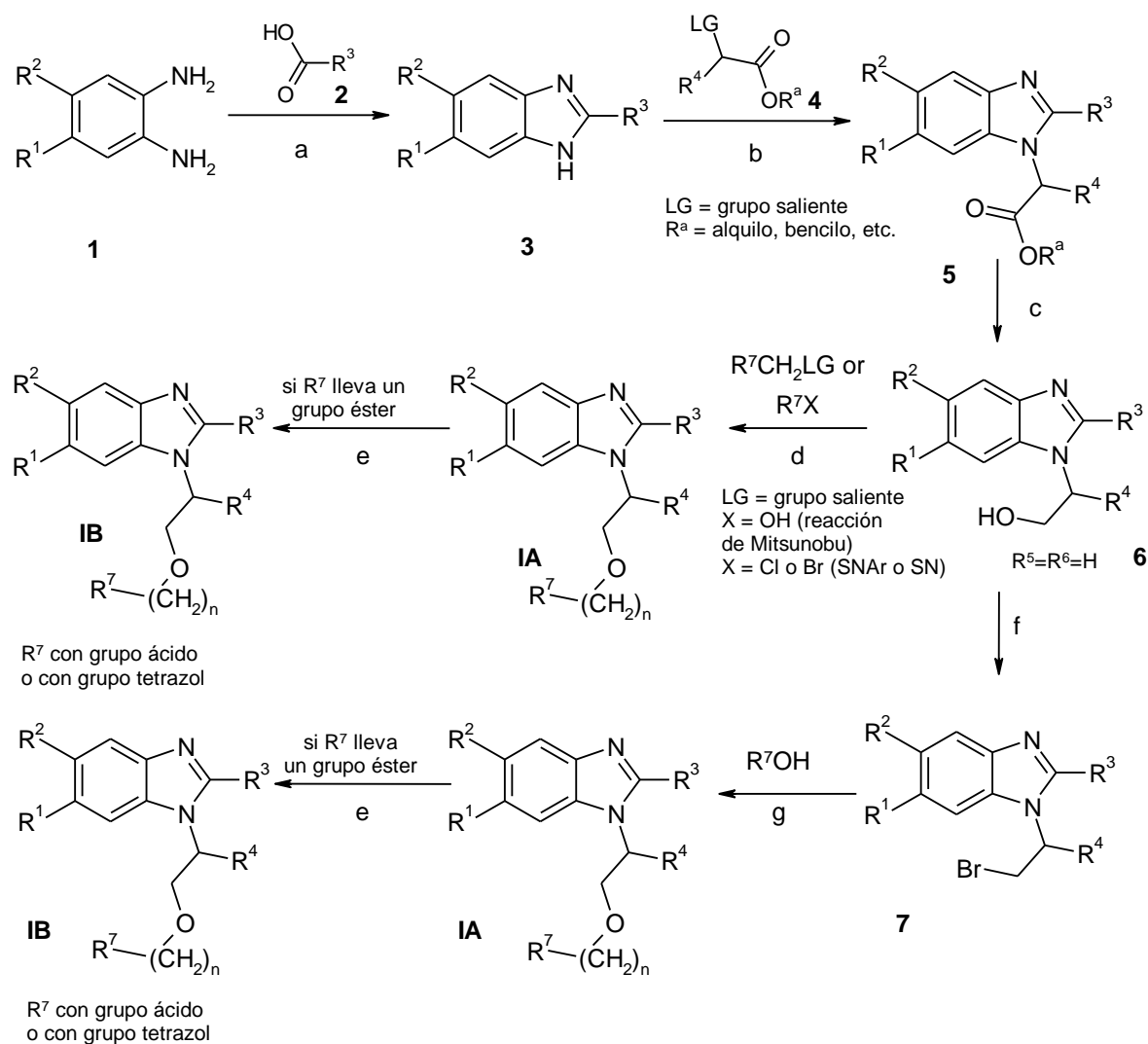
15 El (S)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo, el (R)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo, el ácido (S)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético y el ácido (R)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético son compuestos intermedios especialmente útiles para la síntesis.

20 Los compuestos de la fórmula (I) tienen uno o más átomos de C asimétricos y, por ello, pueden existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereoisómeros o en forma de compuestos ópticamente puros.

25 En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) y todos los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos descritos a continuación. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o que pueden obtenerse por métodos similares a los aquí descritos. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes A, de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> y n tienen los significados definidos anteriormente.

Un procedimiento típico de obtención de compuestos de la fórmula (I) se ilustra en el siguiente esquema 1.

Esquema 1



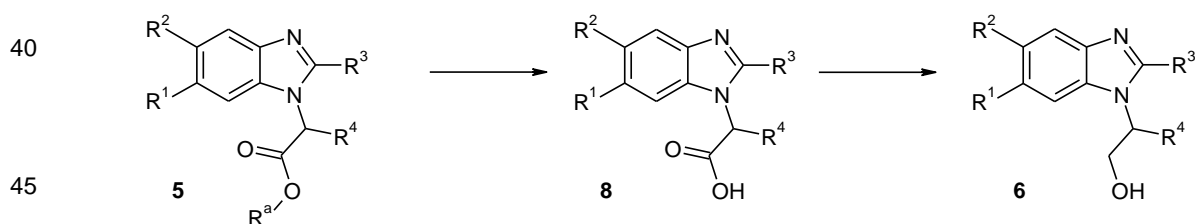
- 5 Los benzimidazoles de la estructura general 3 (tanto si son productos comerciales, como si son accesibles p.ej. por reacción de una fenilendiamina apropiadamente sustituida 1 con un ácido aril-carboxílico 2 (paso a)), pueden alquilarse p.ej. con un éster de ácido 2-bromo- (u otro grupo saliente, p.ej.  $\text{OSO}_2$ alquil-,  $\text{OSO}_2$ fluoralquil-,  $\text{OSO}_2$ aril-)alquilacético 4 en un disolvente apropiado, p.ej. N,N'-dimetilformamida y una base adecuada, p.ej. carbonato de cesio, para obtener los compuestos intermedios 5 (paso b,  $\text{R}^a$  significa un resto bencilo o alquilo, p.ej. metilo, etilo o tert-butilo). Por reducción del grupo funcional éster, p.ej. con el hidruro de litio y aluminio, se obtiene el compuesto intermedio alcohol 6 (paso c). La formación del enlace éter para obtener los compuestos de la fórmula IA puede realizarse p.ej. por una condensación de Mitsunobu del compuesto intermedio 6 (paso d) con fenoles opcionalmente sustituidos o heterociclos sustituidos por hidroxilo (que son productos comerciales o compuestos accesibles por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica). En la bibliografía técnica se han descrito en numerosas ocasiones las reacciones de Mitsunobu de este tipo, que se emplean con frecuencia (p.ej. "March's Advanced Organic Chemistry" de M.B. Smith y J. March, 7ª ed., 2007, Wiley & Sons, N.Y.; Hughes, D.L. y col., Org. Prep. Proceed. interm. 28(2), 127-64, 1996; But, T.Y.S., Chemistry - An Asian Journal 2(11), 1340-1355, 2007). Como alternativa, los compuestos de la fórmula IA pueden obtenerse por sustitución nucleófila con haluros de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo o aril/heteroarilalquilo o por sustitución nucleófila aromática, por ejemplo por reacción de un cloro- o bromo-heterociclo activado con un compuesto intermedio 6 empleando una base apropiada, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente apropiado p.ej. N,N'-dimetilformamida (paso d). Los expertos ya conocen las reacciones de este tipo que se emplean con frecuencia y se han descrito en la bibliografía química (p.ej. "March's Advanced Organic Chemistry" de M.B. Smith y J. March, 7ª ed., 2007, Wiley & Sons, N.Y.; Vlasov, V.M., Russian Chem. Rev. 72(8), 681-703, 2003; Zoltewicz, J.A., Top. Curr. Chem. 59, 33, 1975).
- 25 Los compuestos de la fórmula IA pueden obtenerse también convirtiendo el grupo alcohol de los compuestos intermedios 6 en un grupo saliente, p.ej. un bromuro (u otro grupo saliente, p.ej.  $-\text{OSO}_2$ alquilo,  $-\text{OSO}_2$ fluoralquilo, -

OSO<sub>2</sub>arilo) para obtener los compuestos intermedios 7 (paso f) y haciendo reaccionar estos con alcoholes empleando una base apropiada, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente apropiado p.ej. N,N-dimetilformamida (paso g).

- 5 En los casos, en los que los sustituyente R<sup>7</sup> de los compuestos de la fórmula IA, lleven un grupo funcional éster, el grupo funcional éster puede eliminarse en medio básico (p.ej. los ésteres de metilo o etilo con hidróxido de litio o de sodio, en disolventes polares, p.ej. metanol, agua o tetrahidrofurano o mezclas de dichos disolventes) o en medio ácido (p.ej. los ésteres de tert-butilo con ácido clorhídrico concentrado, en tetrahidrofurano o con ácido fórmico en un disolvente apropiado, p.ej. alcoholes del tipo isopropanol) para obtener los compuestos finales IB (paso e). Otros ésteres incluyen, pero no se limitan a, p.ej. los ésteres de alilo o bencilo que pueden eliminarse por métodos que los expertos ya conocen y se han descrito por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2<sup>a</sup> ed., 1991, Wiley, N.Y.). Opcionalmente, el sustituyente R<sup>7</sup> de los compuestos IA puede llevar grupos ciano que pueden hidrolizarse para formar un ácido carboxílico en medio básico (p.ej. con hidróxidos sódico o de litio acuosos) o en medio ácido (p.ej. ácido clorhídrico o sulfúrico), o pueden convertirse en el correspondiente grupo tetrazol, para formar los compuestos IB (paso e). La obtención de tetrazoles a partir de grupos ciano se ha descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía química y puede efectuarse por procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con azida sódica en presencia de un ácido de Lewis, en agua o en disolventes orgánicos del tipo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 20 Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) pueden llevar grupos ciano que pueden convertirse en los tetrazoles correspondientes por procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con azida sódica en presencia de un ácido de Lewis, en agua o disolventes orgánicos del tipo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 25 Si uno de los materiales de partida o compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o son reactivos en las condiciones de reacción de uno o más pasos de la reacción, entonces deberán introducirse grupos protectores adecuados (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2<sup>a</sup> ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes del paso crítico aplicando para ello métodos bien conocidos de química orgánica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando métodos estándar descritos en la bibliografía química.

Los compuestos intermedios 6 pueden obtenerse también por reducción de un compuesto intermedio ácido 8 con un agente reductor, p.ej. hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, p.ej. tetrahidrofurano, según el esquema 2. El compuesto intermedio ácido 8 puede obtenerse por ejemplo por eliminación del grupo éster de los compuestos intermedios éster 5 en las condiciones descritas para el esquema 1.

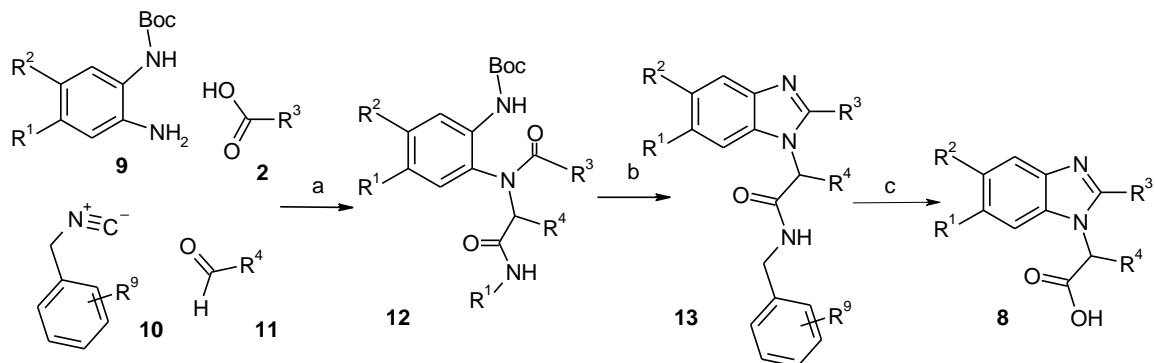
Esquema 2



- Los compuestos intermedios de tipo 8 pueden obtenerse también del modo descrito en el esquema 3. En esta estrategia se condensan una orto-arileno-diamina monoprottegida con Boc 9, un ácido carboxílico 2, un isonitrilo 10 y un aldehído 11 en un disolvente orgánica, p.ej. metanol, en presencia de un ácido (p.ej. ácido clorhídrico) para obtener la bis-amida 12 en una condensación de tipo Ugi (paso a). Se desprotege la bis-amida 12 con un ácido apropiado, p.ej. ácido trifluoracético y se cicla para obtener el bencimidazol deseado 13 (paso b). Los procedimientos típicos que pueden aplicarse en esta estrategia se han descrito p.ej. en Tempest y col., en Tet. Lett. 42, 4959-4962 y 4963-4968, 2001, o en Zhang y col., en Tet. Lett. 45, 6757-6760, 2004. Las orto-arileno-diaminas monoprottegidas con Boc 9 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de las correspondientes diaminas no protegidas por tratamiento con dicarbonato de di-tert-butilo, en un disolvente orgánico, p.ej. tetrahidrofurano, en presencia de una base p.ej. diisopropiletilamina.

Esquema 3

5

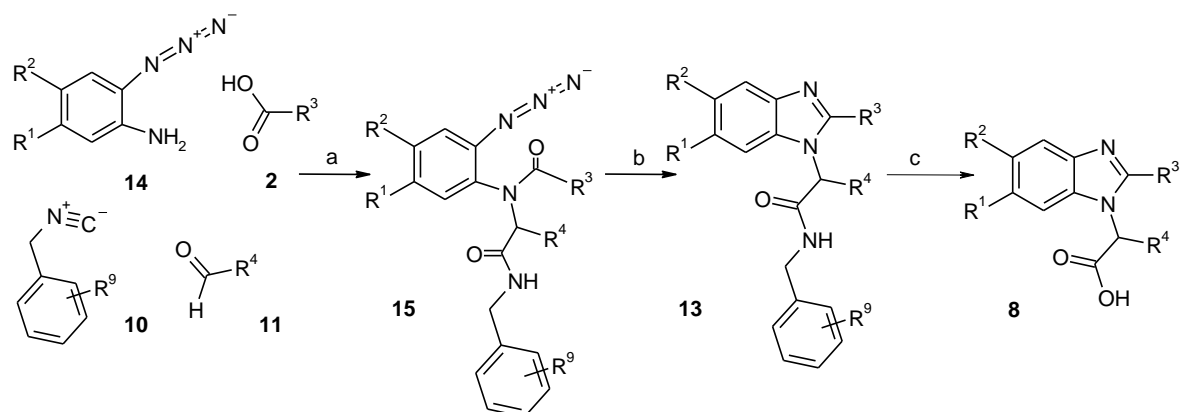


10

Como alternativa, los compuestos intermedios de tipo 13 pueden obtenerse según el esquema 4. En un disolvente orgánico apropiado, p.ej. metanol, se condensan una 2-azidoarilamina 14, un ácido carboxílico 2, un isonitrilo 10 y un aldehído 11 para formar el compuesto 15, también en este caso mediante una reacción de tipo Ugi (paso a, los procedimientos típicos se encontrarán p.ej. en "The Peptides" de Gross & Meienhofer, vol. 2, Academic Press, N.Y., 1980, pp. 365-381). En una reacción intramolecular posterior de tipo Staudinger con un reactivo apropiado, p.ej. trifenilfosfina, se convierte la azido-bis-amida 15 en el benzimidazol 13.

15

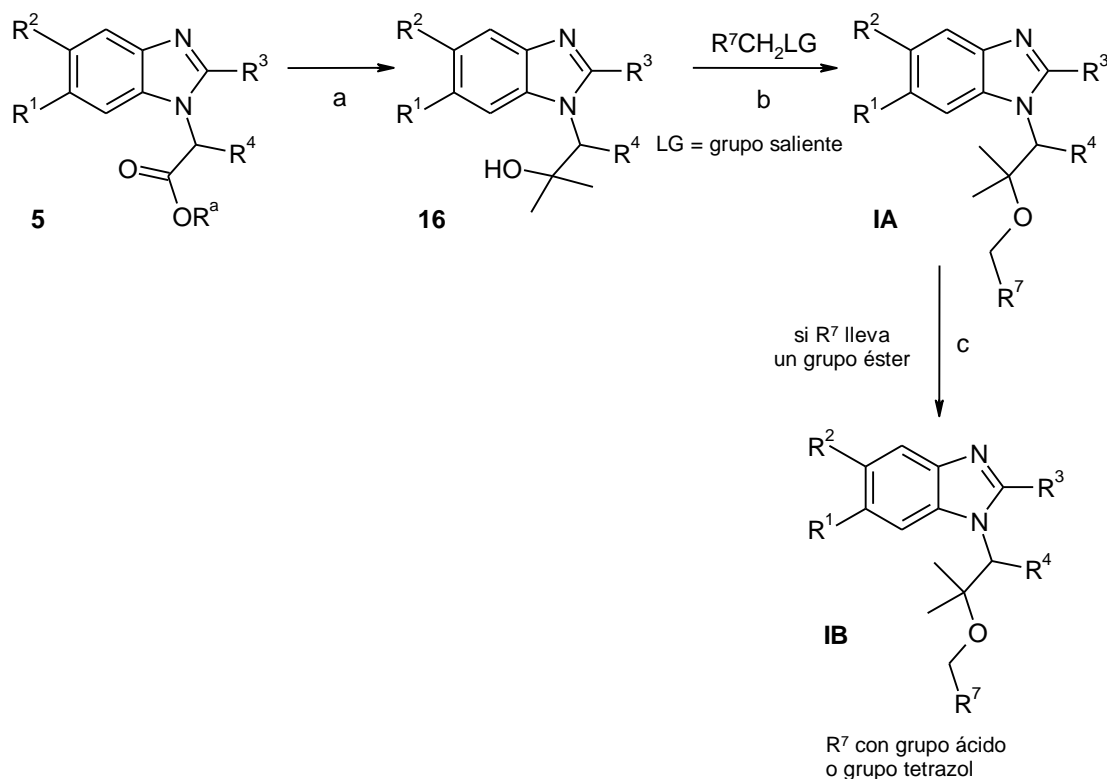
Esquema 4



20

Los compuestos de las estructuras generales IA y IB en las que n es el número 1 y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son un grupo metilo pueden obtenerse según el esquema 5 a partir de compuestos intermedios de tipo 16 que a su vez pueden obtenerse por reacción de un compuesto intermedio 5 p.ej. con haluros de alquil-magnesio, p.ej. bromuro de metilmagnesio, en un disolvente apropiado, p.ej. éter de dietilo (paso a). La alquilación de los compuestos intermedios 16 puede realizarse por métodos recién descritos (paso b). Opcionalmente, el sustituyente R<sup>7</sup> de los compuestos IA puede llevar un grupo éster o un grupo ciano que puede convertirse en el correspondiente ácido carboxílico y un grupo tetrazol grupo aplicando las condiciones descritas antes, con lo cual se obtienen los compuestos IB (paso c).

Esquema 5

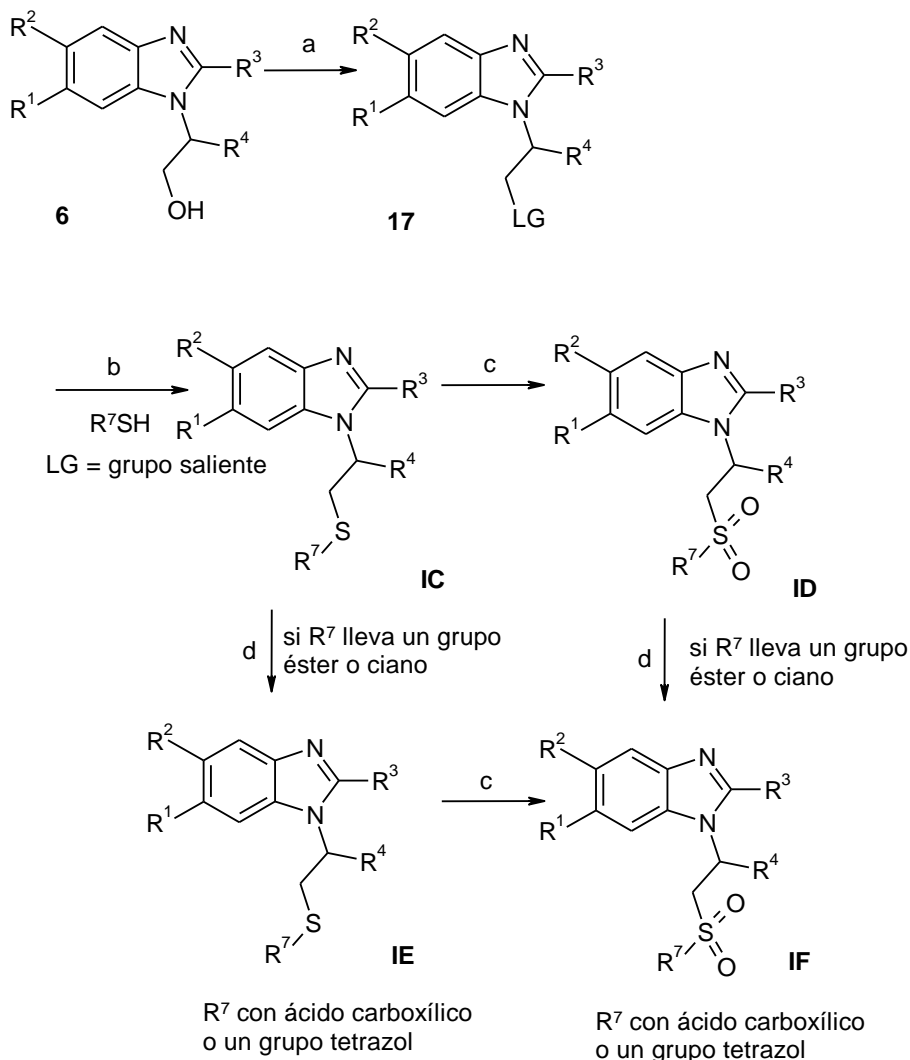


- 5 Los compuestos de las estructuras generales de IC a IF en las que n es el número 0 y A significa S o SO<sub>2</sub> pueden obtenerse según el esquema 6 a partir de compuestos intermedios de tipo 17 que pueden obtenerse del modo antes descrito (compuesto intermedio 7: LG = Br) o en el caso de que LG signifique un grupo -OSO<sub>2</sub>alquilo, -OSO<sub>2</sub>fluoralquilo o -OSO<sub>2</sub>arilo por tratamiento del compuesto intermedio 6 p.ej. con un cloruro o de un anhídrido de ácido alquil-, fluoralquil- o arilsulfónico, en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano y empleando una base apropiada p.ej. una base de Hünig o piridina (paso a). Por reacción de compuestos intermedios 17 p.ej. con alquil- o ariltioles opcionalmente sustituidos con una base adecuada, p.ej. hidruro sódico, en un disolvente apropiado, p.ej. N,N-dimetilformamida, se obtienen los compuestos IC (paso b). Los compuestos IC pueden convertirse en compuestos ID por oxidación del átomo de azufre con un agente oxidante, p.ej. el ácido 3-cloroperoxibenzoico, en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano (paso c). En el caso de que los compuestos IC y ID lleven un grupo éster de ácido carboxílico, este grupo podrá eliminarse por métodos que los expertos ya conocen y se han descrito por ejemplo en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2<sup>a</sup> ed., 1991, Wiley, N.Y.), obteniéndose los correspondientes ácidos carboxílicos. Por ejemplo, un éster bencílico puede eliminarse por hidrogenación catalítica con un catalizador apropiado, p.ej. paladio sobre carbón, en un disolvente apropiado, p.ej. metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o mezclas de dichos disolventes. Un éster de alquilo, p.ej. un éster de metilo o etilo puede eliminarse en medio básico (p.ej. con hidróxido de litio o de sodio, en disolventes polares, p.ej. metanol, agua o tetrahidrofurano o mezclas de dichos disolventes). Un éster de tert-butilo puede eliminarse por ejemplo en medio ácido (p.ej. con ácido trifluoracético, opcionalmente en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano y empleando opcionalmente un neutralizador nucleófilo, p.ej. 1,3-dimetoxibenceno o tioanisol, o empleando ácido clorhídrico concentrado en tetrahidrofurano o ácido fórmico en un disolvente apropiado por ejemplo un alcohol del tipo isopropanol). Un éster de alilo puede eliminarse por ejemplo mediante una reacción catalizada por un metal de transición, p.ej. tetrakis(trifenilfenil)paladio junto con pirrolidina o morfolina, en tetrahidrofurano como disolvente.

Opcionalmente, los compuestos IC y ID pueden llevar también grupos ciano que pueden hidrolizarse para formar un ácido carboxílico en medio básico (p.ej. con hidróxidos sódico o de litio acuosos) o en medio ácido (p.ej. ácido clorhídrico o sulfúrico) o pueden convertirse en los correspondientes tetrazoles aplicando procedimientos estándar, p.ej. por tratamiento con azida sódica en presencia de un ácido de Lewis o cloruro amónico en agua o en disolventes orgánicos del tipo diclorometano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, obteniéndose de este modo los compuestos IE y IF (paso d).

Como alternativa, compuestos de la fórmula IF pueden sintetizarse por oxidación de los compuestos IE (paso c) aplicando los métodos antes descritos.

Esquema 6

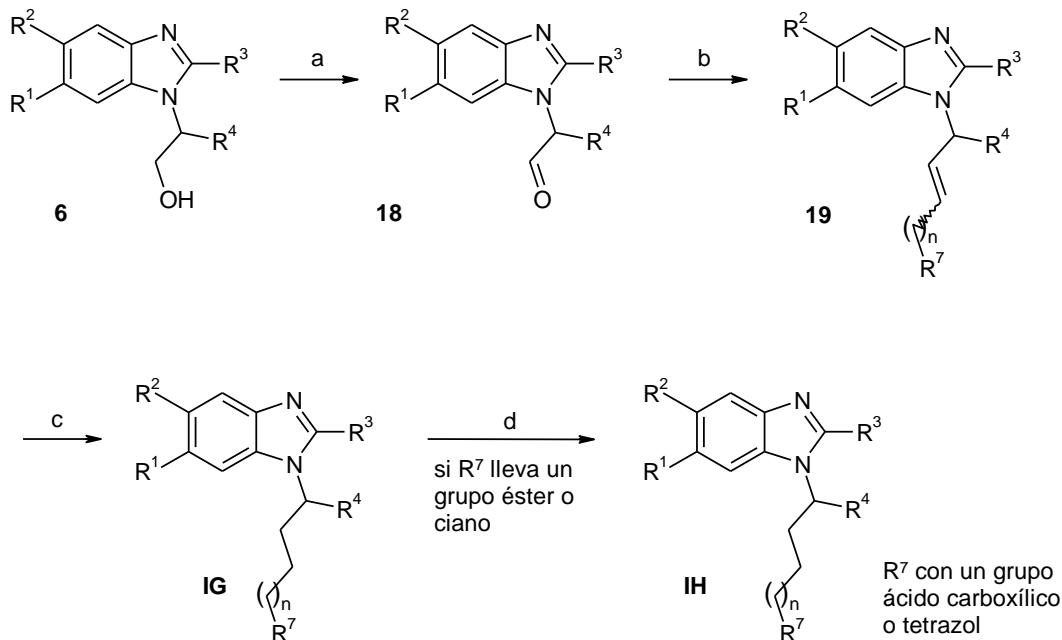


5 Los compuestos de las estructuras generales IG e IH, en las que n es el número 0 y A significa CH<sub>2</sub>, pueden obtenerse según el esquema 7. Los compuestos intermedios 18 pueden sintetizarse por oxidación de los compuestos intermedios 6 (paso a). Las reacciones de este tipo ya son conocidas de los expertos en química orgánica, se emplean con frecuencia y se han descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía química (p.ej. 10 "March's Advanced Organic Chemistry" de M.B. Smith y J. March, 7<sup>a</sup> ed., 2007, Wiley & Sons, N.Y.). Por ejemplo, el compuesto intermedio 6 puede oxidarse p.ej. con la 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3(1H)-ona en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano o cloroformo. Los compuestos intermedios 19 pueden sintetizarse p.ej. 15 mediante una reacción de Wittig, que los expertos conocen perfectamente. Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto intermedio 18 con un cloruro o bromuro de bencil-trifenil-fosfonio opcionalmente sustituido (que son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse por métodos ya conocidos de química orgánica) en presencia de una base idónea y un disolvente, p.ej. tert-butolato potásico, butil-litio o hidruro sódico, p.ej. en tetrahidrofurano (paso b). En función de las condiciones de reacción, los compuestos intermedios 19 pueden existir en forma de isómeros cis, trans o mezcla de cis/trans. Los compuestos intermedios 19 pueden transformarse en los compuestos IG p.ej. por hidrogenación catalítica empleando como catalizador un metal de transición, p.ej. paladio o 20 paladio sobre carbón, en un disolvente apropiado, p.ej. acetato de etilo, metanol o etanol o mezclas de dichos disolventes (paso c).

Opcionalmente, los compuestos IG pueden llevar grupos éster o ciano que pueden convertirse en los correspondientes grupos ácido carboxílico y tetrazol, respectivamente, aplicando las condiciones antes descritas, 25 para obtener los compuestos IH (paso d).

Esquema 7

Los compuestos de las fórmulas generales IK-IN, en las que n es el número 0 y A significa nitrógeno, pueden obtenerse del modo descrito en el esquema 8. Los compuestos intermedios 18 (obtenidos del modo antes descritos) se



5 hacen reaccionar con una alquil- o arilamina opcionalmente sustituida, en presencia de un agente reductor, p.ej. cianoborhidruro sódico, triacetoxiborhidruro sódico o dicloruro de di-n-butil-estaño con trifenilsilano, en un disolvente apropiado, p.ej. tetrahidrofurano, para obtener los compuestos IK (paso a). En aquellos casos, en los que los

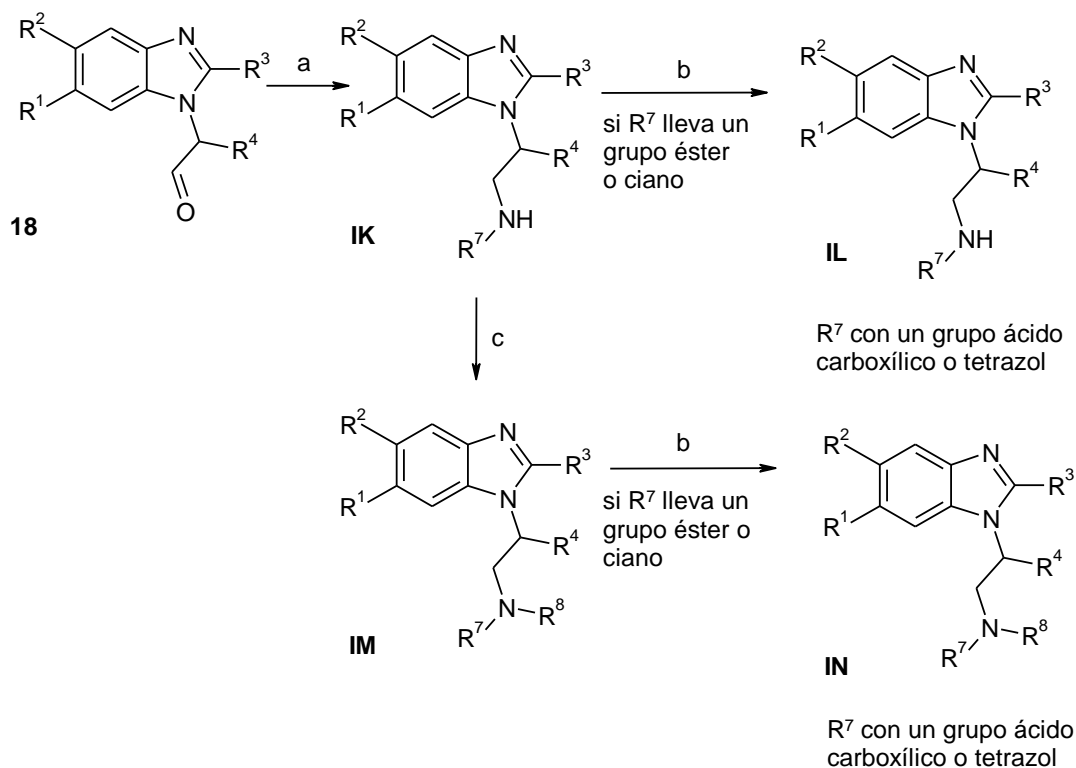
10 compuestos IK llevan grupos éster o ciano, estos pueden convertirse en los correspondientes grupos ácido carboxílico y tetrazol (paso b), respectivamente, aplicando las condiciones antes descritas. Los compuestos IM pueden obtenerse por alquilación de compuestos IK por ejemplo con R<sup>3</sup>LG (LG significa un grupo saliente, p.ej. cloro, bromo, OSO<sub>2</sub>alquilo, OSO<sub>2</sub>fluoralquilo o OSO<sub>2</sub>arilo, R<sup>8</sup> tiene el significado definido antes), en disolventes apropiados, p.ej. N,N'-dimetilformamida y empleando una base adecuada, p.ej. carbonato de cesio o hidruro sódico. En

15 ciertos casos puede ser ventajoso convertir la amina en un grupo funcional carbamato (p.ej. un carbamato de tert-butilo (Boc)) antes de la reacción de alquilación y eliminar el grupo protector Boc después del paso de alquilación en condiciones ya descritas en la bibliografía química y que los expertos conocen bien. Como alternativa, los compuestos IM pueden sintetizarse a partir de compuestos IK por aminación reductora empleando aldehídos del tipo R<sup>8</sup>CHO y aplicando las condiciones antes descritas. Si los compuestos IK e IM llevan un grupo éster o ciano, entonces podrán convertirse en los correspondientes grupos ácido carboxílico y tetrazol, respectivamente, aplicando

20 las condiciones antes descritas.

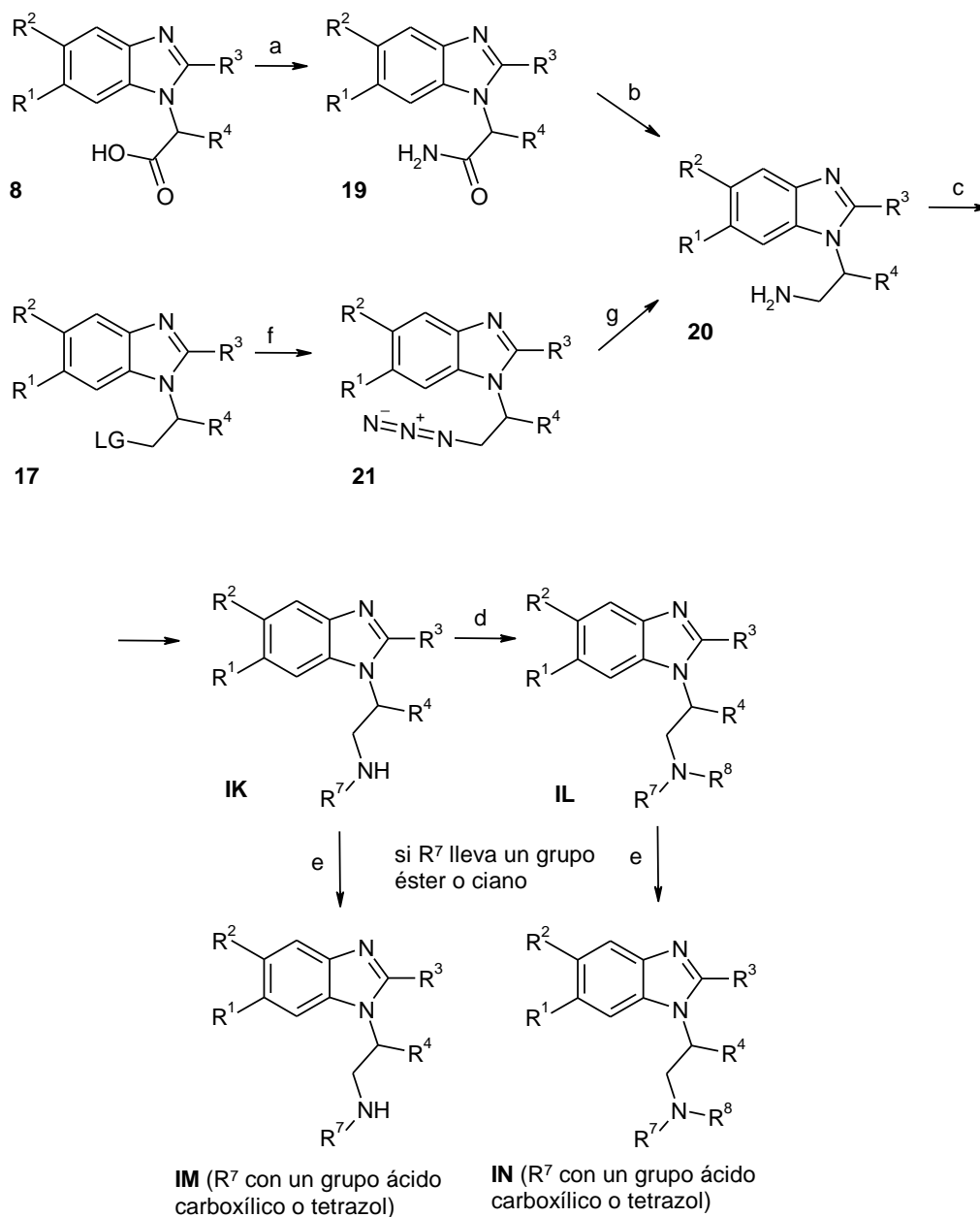


Esquema 8



- 5 Como alternativa, los compuestos IK–IN pueden obtenerse según el esquema 9. Los compuestos intermedios 8 pueden transformarse en los compuestos intermedios 19, p.ej. tratando el grupo ácido del compuesto 8 con un agente activante, p.ej. N-hidroxibenzotriazol monohidratado, opcionalmente junto con el clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, en presencia de una base, p.ej. etil-diisopropilamina, en un disolvente apropiado, p.ej. N,N-dimetilformamida y una fuente de amoníaco, p.ej. cloruro amónico (paso a). El grupo amida de los
- 10 compuestos intermedios 19 puede convertirse en amina, p.ej. por tratamiento con un agente reductor, p.ej. hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, p.ej. tetrahydrofurano, para obtener el compuesto intermedio 20 (paso b). Como alternativa, los compuestos intermedios 20 pueden obtenerse a partir de los compuestos intermedios 17 (obtenidos del modo antes descrito) convirtiéndolos en azidas (compuesto intermedio 20, paso f), p.ej. por reacción con azida sódica en un disolvente apropiado, p.ej. N,N-dimetilformamida y reducción de la azida a amina (paso g),
- 15 p.ej. por hidrogenación catalítica aplicando los mismos métodos que se han descrito antes. Los compuestos intermedios 20 pueden transformarse en compuestos de la fórmula IK por alquilación o aminación reductora con arreglo a los métodos antes descritos (paso c). Después, los compuestos IK pueden convertirse en los compuestos IL por alquilación o aminación reductora aplicando los mismos métodos descritos antes (paso d). En el caso, en el que los compuestos IK y IL contengan grupos éster o ciano, podrán convertirse en los correspondientes grupos ácido carboxílico y tetrazol, respectivamente, aplicando las condiciones antes descritas, para obtener los
- 20 compuestos IM e IN (paso e).

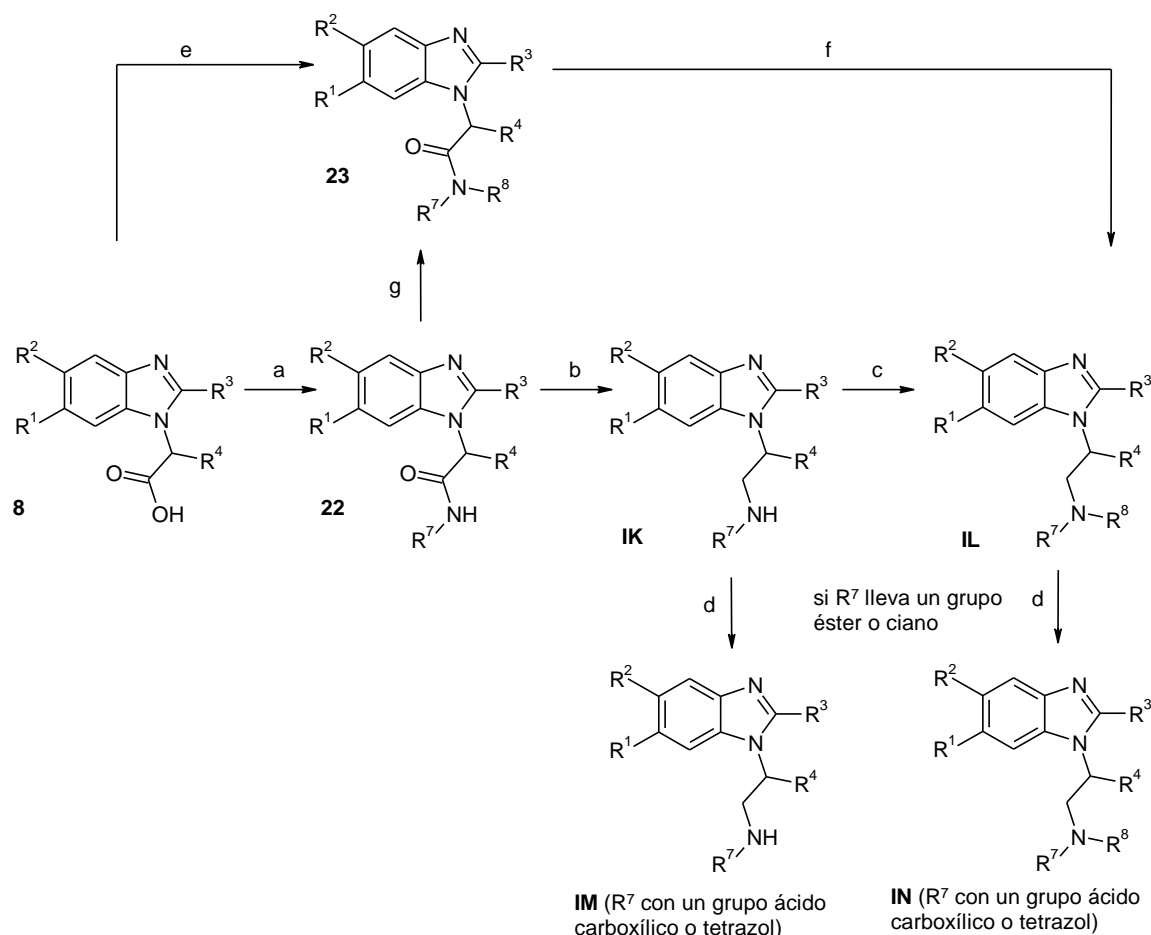
Esquema 9



- 5 Los compuestos IK–IN pueden obtenerse también según el esquema 10 si los sustituyentes de  $R^1$  a  $R^8$  son estables en las condiciones de reducción aplicadas en los pasos b y f. La formación de amida de los compuestos intermedios 8 con aminas  $R^7NH_2$  o  $R^7R^8NH$  opcionalmente sustituidas (que son productos comerciales o compuestos accesibles por los métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica) permite obtener los compuestos 22 (paso a) ó 23 (paso e). La formación de amida de este tipo se ha descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía técnica (p.ej. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999) y puede efectuarse recurriendo a reactivos de condensación, p.ej. N,N-carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) o tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametiluronio (TBTU), en un disolvente apropiado, p.ej. N,N-dimetilformamida (DMF) o dioxano, opcionalmente en presencia de una base (p.ej. trietilamina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina).
- 10 Como alternativa, los compuestos intermedios 22 y 23 pueden obtenerse convirtiendo los compuestos intermedios 8 en sus cloruros de ácido por tratamiento p.ej. con cloruro de tionilo, opcionalmente en un disolvente, p.ej. diclorometano y por reacción del cloruro de ácido con cicloalquil-(hetero)aril-aminas opcionalmente sustituidas, en un disolvente apropiado, p.ej. diclorometano y una base p.ej. trietilamina, piridina, diisopropiletilamina o 4-(dimetilamino)piridina. Los compuestos intermedios 23 pueden obtenerse también por alquilación de los compuestos intermedios 22 (paso g) por los métodos antes descritos. La conversión de los compuestos intermedios 22 en los
- 15
- 20

- 5 compuestos IK (paso b) y de compuestos intermedios 23 en los compuestos IL (paso f) puede realizarse por ejemplo tratando los compuestos intermedios 22 ó 23 con un agente reductor apropiado, p.ej. hidruro de litio y aluminio, hidruro de di-isobutilaluminio o un complejo de sulfuro de dimetil-borano o tetrahidrofurano, en un disolvente apropiado, p.ej. éter de dietilo, éter de metilo y tert-butilo o tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente. La conversión de los compuestos IK en IL (paso c) y de los compuestos IK y IL en los compuestos IM e IN, respectivamente (paso d), puede efectuarse con arreglo a los métodos antes descritos.

Esquema 10



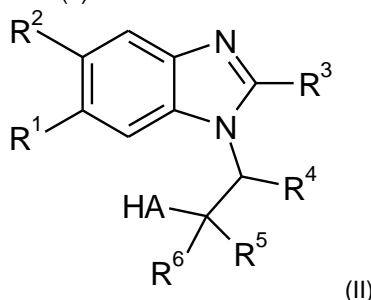
- 10 Si uno de los materiales de partida o compuestos de la fórmula (I) contiene uno o más grupos funcionales, que no son estables o que son reactivos en las condiciones de uno o más pasos de reacción, entonces deberán introducirse grupos protectores idóneos (descritos p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" de T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2<sup>a</sup> ed., 1991, Wiley, N.Y.) antes de efectuar el paso crítico, aplicando métodos bien conocidos de química orgánica. Estos grupos protectores pueden eliminarse en un estadio posterior de la síntesis aplicando para ello métodos estándar ya descritos en la bibliografía química.

- 15 Si los compuestos de (1) a (7), de (9) a (11) y (14) contienen centros estereogénicos, los compuestos (I) podrán obtenerse en forma de mezclas de diastereómeros o enantiómeros, que pueden separarse por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. HPLC (quiral) o cristalización. Los compuestos racémicos pueden separarse p.ej. en sus antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización con ácidos ópticamente puros o por separación de las antípodas mediante métodos cromatográficos específicos, empleando o bien un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral.

- 25 Si se desea o se precisa, los grupos funcionales del compuesto I (por ejemplo grupos -CO<sub>2</sub>alquilo, amino, ciano y otros) podrán derivatizarse para formar otros grupos funcionales aplicando procedimientos estándar típicos, que los expertos ya conocen (p.ej. la reducción del -CO<sub>2</sub>alquilo a -CH<sub>2</sub>OH con LiAlH<sub>4</sub>, la hidrólisis de -CO<sub>2</sub>alquilo a -CO<sub>2</sub>H y la posterior conversión opcional en amida, la acilación de los grupos amino).

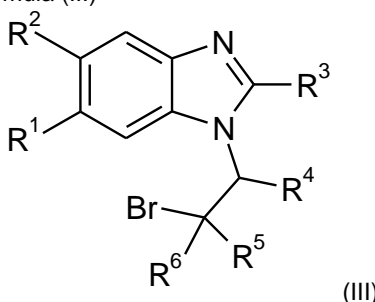
- 30 La invención se refiere también a un proceso de obtención de compuestos de la fórmula (I), que consta de los pasos siguientes:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



con un compuesto de la fórmula  $R^7(CH_2)_nX$ , y después opcionalmente la reacción del producto resultante en presencia de una base o en presencia de un ácido, en la que A, de  $R^1$  a  $R^7$  y n tienen los significados definidos antes y X es un grupo saliente;

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (III)



con un compuesto de la fórmula  $R^7(CH_2)_nAH$ , y después opcionalmente la reacción del producto resultante en presencia de una base o en presencia de un ácido, en la que A, de  $R^1$  a  $R^7$  y n tienen los significados definidos antes.

La base es, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo el hidróxido de litio o de sodio. En este caso, la reacción se lleva a cabo con preferencia en un disolvente polar, por ejemplo metanol, agua, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos.

El ácido es, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido fórmico. El ácido clorhídrico se emplea con preferencia en tetrahidrofurano y el ácido fórmico en un alcohol del tipo isopropanol.

El grupo saliente X es, por ejemplo, el bromuro,  $-OSO_2$ -alquilo,  $-OSO_2$ -fluoralquilo o  $-OSO_2$ -arilo.

La invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I), cuando se obtienen por el procedimiento recién descrito.

Tal como se ha mencionado antes, se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se fijan y activan selectivamente el FXR. Por ello pueden utilizarse para el tratamiento y profilaxis de enfermedades, que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas del FXR. Dichas enfermedades incluyen: niveles altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel alto de colesterol LDL, nivel alto de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson y/o la enfermedad de Alzheimer.

Se contempla también aquí la terapia de combinación que emplea uno o más compuestos o composiciones aquí descritas, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más de los siguientes: inhibidores de la biosíntesis del colesterol (inhibidores de la reductasa HMGCoA, p.ej. lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, nisvastatina y rivastatina); inhibidores de la epoxidasa de esqualeno (p.ej. terbinafina); agentes que aumentan el HDL en plasma (p.ej. inhibidores de CETP, p.ej. anacetrapib, R1658); gamma-agonistas de receptor activado de proliferador de peroxisoma humano (PPAR) (p.ej. tiazolidinadionas, p.ej. rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona); alfa-agonistas del PPAR (p.ej. clofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo); alfa/gamma-agonistas duales del PPAR (p.ej. muraglitazar, aleglitazar, peliglitazar); secuestrantes de ácidos biliares (p.ej. resinas de intercambio aniónico o aminas cuaternarias (p.ej. colestiramina o colestipol)); inhibidores de transporte de ácidos biliares (BATi); ácido nicotínico, niacinamida; inhibidores de absorción del colesterol (p.ej. ezetimiba); inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol O-acil-transferasa (ACAT) (p.ej.

avasimiba); moduladores selectivos de receptores de estrógenos (p.ej. raloxifeno o tamoxifeno); alfa- o beta-  
 agonistas, antagonistas o agonistas parciales del LXR (p.ej. 22(R)-hidroxicoolesterol, 24(S)-hidroxicoolesterol,  
 T0901317 o GW3965); inhibidores de la proteína de transferencia de microsomal-triglicéridos (MTP), agentes  
 5 antidiabéticos, p.ej. insulina y análogos de insulina (p.ej. LysPro-insulina, formulaciones inhalables que contengan  
 insulina; sulfonilureas y análogos (p.ej. tolazamida, clorpropamida, glipizida, glimepirida, gliburida, glibenclamida,  
 tolbutamida, acetohexamida, glipizida), biguanidas (p.ej. metformina o clorhidrato de metformina, fenformina,  
 buformina), antagonistas alfa-2 e imidazolininas (p.ej. midaglizol, isaglidol, deriglido, idazoxano, efaroxano,  
 fluparoxano), tiazolidinadionas (p.ej. clorhidrato de pioglitazona, maleato de rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona o  
 10 balaglitazona), inhibidores de alfa-glucosidasa (p.ej. miglitol, acarbosa, epalrestato o voglibosa), meglitinidas (p.ej.  
 repaglinida o nateglinida), inhibidores de DPP-4 (p.ej. sitagliptina fosfato, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina o  
 denagliptina), incretinas (p.ej. agonistas de receptor de péptidos-1 de tipo glucagón (GLP-1) (p.ej. exenatida  
 (Byetta™), NN2211 (liraglutida), GLP-1(7-36)-amida y sus análogos, GLP-1(7-37) y sus análogos, AVE-0010 (ZP-  
 10), R1583 (tasoglutida), GSK-716155 (albiglutida, GSK/Human Genome Sciences), BRX-0585 (Pfizer/Biorexis) y  
 CJC-1134-PC (exendina-4:PC-DAC™) y péptidos insulínotropicos dependientes de glucosa (GIP)); agonistas de  
 15 amilina (p.ej. pramlintida, AC-137); secretagogos de insulina (p.ej. linoglitrida, nateglinida, repaglinida, mitiglinida  
 cálcica hidratada o meglitinida); inhibidores de SGLT-2 (p.ej. dapagliflozina (BMS), sergliflozina (Kissei), AVE 2268  
 (Sanofi-Aventis); activadores de glucoquinasa por ejemplo los compuestos descritos p.ej. en WO 00/58293 A1; los  
 agentes anti-obesidad, por ejemplo el agonista del factor de crecimiento nervioso (p.ej. axokina), los agonistas de  
 20 hormonas del crecimiento (p.ej. AOD-9604), los inhibidores de absorción adrenérgica (p.ej. GW-320659), 5-HT  
 (serotonina) los inhibidores de reabsorción/transporte (p.ej. Prozac), los inhibidores de reabsorción de 5-HT/NA  
 (serotonina/noradrenalina) (p.ej. sibutramina), los inhibidores de reabsorción de la DA (dopamina) (p.ej.  
 bupropiona), los bloqueadores de la reabsorción de 5-HT, NA y DA, los extractos vegetales esteroideos (p.ej. P57),  
 los antagonistas de NPY1 ó 5 (neuropéptidos Y Y1 o Y5), los agonistas de NPY2 (neuropéptidos Y Y2), los  
 25 agonistas de la MC4 (melanocortina 4), los agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), los antagonistas/agonistas  
 inversos de GHSR1a (receptor de secretagogo de hormonas de crecimiento), anticuerpo de ghrelin, antagonistas de  
 la MCH1R (hormona 1R de concentración de melanina) (p.ej. SNAP 7941), agonistas/antagonistas de la MCH2R  
 (hormona 2R de concentración de melanina), antagonistas o agonistas inversos del H3 (receptor de histamina 3),  
 agonistas del H1 (receptor de histamina 1), inhibidores de la FAS (sintasa de ácidos grasos), inhibidores de la ACC-  
 2 (acetil-CoA-carboxilasa-1), agonistas del  $\beta$ 3 (receptor beta-adrenérgico 3), inhibidores de la DGAT-2  
 30 (diacilglicerina-aciltransferasa 2), inhibidores de la DGAT-1 (diacilglicerina-aciltransferasa 1), agonistas del CRF  
 (factor de liberación de la corticotropina), antagonistas de galanina, activadores 2 ó 3 de la UCP-1 (proteína de  
 descondensación-1), leptina o derivados de leptina, antagonistas de opioides, antagonistas de orexina, agonistas de  
 BRS3, agonistas de GLP-1 (péptidos de tipo glucagón-1), agonistas de IL-6, agonistas de  $\alpha$ -MSH, antagonistas de  
 AgRP, agonistas del BRS3 (receptor de bombesina del subtipo 3), agonistas de 5-HT1B, antagonistas de POMC,  
 35 CNTF (factor neurotrófico ciliar o derivados de CNTF), NN2211, topiramata, antagonistas de glucocorticoides,  
 agonistas de exendina-4, agonistas de 5-HT<sub>2C</sub> (receptor de serotonina 2C) (p.ej. lorcaserina), inhibidores de la PDE  
 (fosfodiesterasa), inhibidores de transportadores de ácidos grasos, inhibidores de transportadores de dicarboxilato,  
 inhibidores de transportadores de glucosa, agonistas inversos o antagonistas del CB-1 (receptor de cannabinoides-1)  
 (p.ej. SR141716), inhibidores de lipasa (p.ej. orlistato); inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (p.ej. rofecoxib y  
 celecoxib); inhibidores de trombina (p.ej. heparina, argatroban, melagatran, dabigatran); inhibidores de agregación  
 40 de plaquetas (p.ej. antagonistas de receptores de fibrinógeno glicoproteína IIb/IIIa o aspirina); vitamina B6 y sales  
 farmacéuticamente aceptables de la misma; vitamina B 12; ácido fólico o sales o ésteres farmacéuticamente  
 aceptables del mismo; vitaminas antioxidantes por ejemplo la C y E y beta-caroteno; bloqueadores beta (p.ej.  
 45 antagonistas del receptor de angiotensina II, por ejemplo el losartan, irbesartan o valsartan; inhibidores de la enzima  
 convertidora de la angiotensina, por ejemplo el enalapril y captopril; bloqueadores de canales de calcio, por  
 ejemplo la nifedipina y diltiazam; antagonistas endoteliales; aspirina; agentes diferentes de los ligandos de LXR que  
 mejoran la expresión del gen del transportador A1 de cassette de fijación del ATP; y compuestos bisfosfonato (p.ej.  
 alendronato sódico).

50 Por consiguiente, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto  
 definido en páginas anteriores y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento y profilaxis de  
 55 enfermedades, que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas del FXR. Dichas  
 enfermedades incluyen: niveles altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel alto de colesterol LDL, nivel alto de  
 triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad  
 aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, la diabetes, en especial la diabetes mellitus no  
 dependiente de insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad por cálculos  
 60 biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del  
 hígado graso no alcohólica (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la  
 enfermedad de Parkinson y/o la enfermedad de Alzheimer, dicho método consiste en administrar a un ser humano  
 una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

65 La invención se refiere también al uso de compuestos definidos en páginas anteriores para el tratamiento terapéutico  
 y/o profiláctico de enfermedades, que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas  
 del FXR. Dichas enfermedades incluyen: niveles altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel alto de colesterol

5 LDL, nivel alto de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson y/o la enfermedad de Alzheimer.

10 La invención se refiere además al uso de compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades, que pueden afectarse con moduladores del FXR, con preferencia con agonistas del FXR. Dichas enfermedades incluyen: niveles altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel alto de colesterol LDL, nivel alto de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, la diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en especial el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson y/o la enfermedad de Alzheimer. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito antes.

20 Son preferidos la prevención y el tratamiento de niveles elevados de colesterol LDL, nivel alto de triglicéridos, la dislipidemia, la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, el cáncer, la diabetes mellitus no dependiente de insulina y el síndrome metabólico, en especial el nivel alto de colesterol LDL, el nivel alto de triglicéridos y la dislipidemia.

25 Son también preferidos la prevención y/o el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina y de la dislipidemia.

30 Los siguientes ensayos se efectúan para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I). La información de base sobre el ensayo de fijación se puede encontrar en: Nichols, J.S. y col., "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal. Biochem. 257, 112-119, 1998.

35 Los vectores de expresión en bacterias y mamíferos se construyen para producir la glutatona-s-transferasa (GST) y las proteínas (GAL) con dominio de fijación de DNA Gal4 fusionadas al dominio de fijación del ligando (LBD) del FXR humano (aminoácidos 193-473). Para conseguirlo se amplifican porciones de las secuencias que codifican al LBD del FXR por reacción en cadena de polimerasa (PCR) a partir de un clon de longitud completa por PCR y después se subclona en los vectores plásmidos. Se verifica el clon final por análisis de secuencia de DNA.

40 La inducción, expresión y posterior purificación de la proteína de fusión GST-LBD se efectúan en células de la cepa BL21(pLysS) de *E. coli* por métodos estándar (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, coordinado por Ausubel y col.).

#### Ensayo de fijación de radioligando

45 La fijación de las sustancia de ensayo al dominio de fijación del ligando de FXR se evalúa en un ensayo de desplazamiento de radioligando. Se lleva a cabo el ensayo en un tampón que consta de 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01 % de CHAPS. En cada hoyo de reacción de una placa de 96 hoyos se introducen 40 nM de la proteína de fusión de LBD de GST-FXR y se fijan sobre 10 µg de esferillas de SPA con glutatona-silicato de itrio (PharmaciaAmersham) en un volumen final de 50 µl, con agitación. Se añade un radioligando (p.ej. 40 nM) de 2,N-diciclohexil-2-[2-(2,4 dimetoxi-fenil)-benzoimidazol-1-il]-acetamida) y se incuba la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos en presencia de los compuestos de ensayo y después se realiza un recuento por centelleo de proximidad. Todos los ensayos de fijación se realizan en placas de 96 hoyos y la cantidad de ligando fijado se mide con un aparato Packard TopCount empleando OptiPlates (Packard). Las curvas de respuesta a la dosis se trazan para un intervalo de concentraciones comprendido entre  $6 \times 10^{-9}$  M y  $2,5 \times 10^{-5}$  M y se calculan los valores IC<sub>50</sub>.

55 Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad en el ensayo anterior (IC<sub>50</sub>), comprendida con preferencia entre 0,001 µM y 10 µM, con mayor preferencia entre 0,001 µM y 0,1 µM.

Por ejemplo, los compuestos siguientes presentan los siguientes valores IC<sub>50</sub> en los ensayos recién descritos:

ES 2 407 180 T3

Ejemplo	fijación h-IC <sub>50</sub> [μM]
1	
2	0,06
3	32,1
4	0,07
5	0,04
6	0,09
7	0,02
8	0,02
9	0,1
10	0,03
11	0,02
12	0,05
13	0,1
14	2,0
15	0,07
16	0,2
17	0,2
18	1,3
19	0,05
20	0,03
21	0,6
22	0,03

ES 2 407 180 T3

Ejemplo	fijación h-IC <sub>50</sub> [μM]
23	0,02
24	0,02
25	0,8
26	0,02
27	0,3
28	0,04
29	0,2
30	0,5
31	0,6
32	1,0
33	0,5
34	0,04
35	0,2
36	0,09
37	0,4
38	0,1
39	0,03
40	0,1
41	0,07
42	0,2
43	0,7
44	0,4



ES 2 407 180 T3

Ejemplo	fijación h-IC <sub>50</sub> [μM]
45	0,02
46	0,1
47	0,3
48	0,5
49	0,4
50	0,1
51	0,3
52	0,08
53	0,03
54	0,1
55	0,004
56	0,05
57	0,1
58	0,1
59	0,06
60	0,5
61	1,4
62	0,2
63	0,09
64	0,3
65	0,2
66	0,01

ES 2 407 180 T3

Ejemplo	fijación h-IC <sub>50</sub> [μM]
67	2,5
68	0,06
69	0,7
70	0,01
71	0,06
72	0,001
73	0,1
74	0,5
75	0,09
76	0,004
77	0,003
78	0,03
79	0,6
80	0,05
81	0,01
82	0,001
83	0,0002
84	0,06
85	0,01
86	0,003
87	0,04
88	0,003

ES 2 407 180 T3

Ejemplo	fijación h-IC <sub>50</sub> [μM]
89	0,01
90	0,2
91	0,06
92	0,09
93	0,3
94	0,1
95	0,6
96	0,002
97	0,05
98	0,001
99	0,002
100	0,02
101	0,0002
102	0,03
103	0,10
104	0,05
105	0,04
106	0,10
107	0,01
108	0,01
109	0,03
110	0,06

ES 2 407 180 T3

Ejemplo	fijación h-IC <sub>50</sub> [μM]
111	0,02
112	0,11
113	0,002
114	0,06
115	0,002
116	0,002
117	0,04
118	0,31
119	0,11
120	0,03
121	0,02
122	0,18
123	0,03
124	0,003
125	0,01
126	0,03
127	0,001
128	0,02
129	0,02
130	0,3
131	0,02
132	0,01

Ejemplo	fijación h-IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
133	0,01
134	0,01
135	0,02
136	0,1
137	6,1
138	0,3
139	0,003
140	0,07
141	8,2
142	0,005
143	0,003
144	0,2
145	0,0003
146	0,001
147	0,0004

Los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Estas preparaciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión; o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

5

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resulta familiar a cualquier experto en la materia, mediante la incorporación de los compuestos descritos de la fórmula I y/o de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales vehículo idóneos, sólidos o líquidos, inertes, no tóxicos y terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos ordinarios.

15

Los materiales vehículo idóneos no son solamente los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales vehículo para las tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible que no sea necesario el uso de vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda).

20

Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los agentes estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes ordinarios, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites, en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud individual del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria comprendida entre 1 y 1000 mg, en especial entre 1 y 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso de los compuestos y polimorfos de la presente invención, la dosis diaria podría administrarse dividida en una o varias subdosis, p.ej. en 1-3 subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de forma conveniente 1-500 mg de un compuesto de la fórmula I, con preferencia 1-100 mg.

Los siguientes ejemplos tienen por finalidad ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no se pretende con ellos limitar en modo alguno el alcance de la misma.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### 2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

A una solución de 0,58 g (1,48 mmoles) de 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) en 6 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 71 mg (1,5 mmoles, dispersión al 55 % en aceite mineral) de hidruro sódico y después de 5 min 0,32 g (1,78 mmoles) de bromometilciclohexano. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C y pasadas 4 h se le añaden otros 71 mg de hidruro sódico y 0,32 g (1,78 mmoles) de bromometilciclohexano. Se añade un tercer lote de hidruro sódico y bromometilciclohexano después de 3 h. Después de agitar durante una noche se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y acetato de etilo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua y una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 1:0 a 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (39%). EM (Turbo Spray): m/z = 487,3 [M+H].

#### Compuestos intermedios

##### a) 2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Se calienta a 160°C una mezcla de 50,7 g (0,35 moles) de 1,2-diamino-4,5-difluorobenceno, 55,1 g (0,35 moles) de ácido 4-clorobenzoico y 507 g de ácido polifosfórico y se agita a esta temperatura durante 90 min. Después de enfriar a 55°C se añaden 1000 ml de agua y 500 ml de acetato de etilo. Enfriando con hielo se añaden unos 1000 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 32 % (pH aprox. = 9). Se filtra la suspensión a través de Dicalite y se lava la torta del filtro con 1,5 l de acetato de etilo. Se separan las fases y se lava la fase acuosa con 0,5 l de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa 1M de hidróxido sódico y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se filtran. Se añade gel de sílice a la solución y se evapora el disolvente. Se purifica el producto en bruto adsorbido por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 4:1 a 1:1, v/v). Se reúnen las fracciones que contienen el producto en forma pura y se concentran. Se disuelven las fracciones restantes en acetato de etilo, se lavan dos veces con una solución acuosa 1M de hidróxido sódico y salmuera, se reúnen las fases acuosas, se extraen una vez con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se filtran. Por cromatografía a través de gel de sílice se obtiene un segundo lote del compuesto. Rendimiento total: 75 g (80%) de sólido ligeramente amarillo. EM (Turbo Spray): m/z = 264,9 [M+H].

##### b) [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de etilo

A una solución de 75 g (0,28 moles) del 2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol en 750 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 116 g (0,33 moles) de carbonato de cesio y 88 g (0,35 moles) de bromo-ciclohexil-acetato de etilo (producto comercial). Se calienta la mezcla a 100°C y después de agitar durante 90 min se le añaden otros 116 g de carbonato de cesio y 88 g de bromo-ciclohexil-acetato de etilo. Pasadas 6 h se añaden otros 116 g de carbonato de cesio y 88 g de bromo-ciclohexil-acetato de etilo. Después de 22 h (tiempo total de reacción) se enfría la mezcla reaccionante a 30°C y se vierte sobre 1 l de agua-hielo y 2 l de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 500 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con 500 ml de agua-hielo y una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se filtran. Se añade gel de sílice a la solución y se evapora el disolvente. Se purifica el producto en bruto adsorbido por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando como eluyente n-heptano:acetato de etilo (9:1 v/v). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se evapora el disolvente hasta que se forma una suspensión. Se enfría la suspensión en un baño de hielo y se filtra, obteniéndose 92 g (75%) del producto deseado en forma de sólido incoloro. EM (Turbo Spray): 433,1 [M+H].

c) 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol

A una solución de 1,0 g (2,3 mmoles) del [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de etilo en 20 ml de tetrahidrofurano se le añaden 88 mg (2,3 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se observa un ligero calentamiento. Después de 15 min se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y acetato de etilo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 100:40 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (67%). EM (Turbo Spray): m/z = 391,2 [M+H].

Ejemplos 2 y 3

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del 2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ej. 1) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 5% de isopropanol.

(-)-2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Espuma blanca. EM (Turbo Spray): m/z = 487,3 [M+H].

(+)-2-(4-cloro-fenil)-1-((S)-1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 487,4 [M+H].

Ejemplo 4

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico

A una solución de 0,22 g (0,4 mmoles) del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de etilo en 3 ml de dioxano se le añaden 50 mg (1,2 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y 3 ml de agua y se agita la solución a 100°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se evapora el dioxano y se añaden con agitación 7,6 ml de ácido clorhídrico 1N. Se filtra la suspensión resultante, se lava a fondo con agua y se seca la torta del filtro con alto vacío, obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (94%). EM (Turbo Spray): m/z = 509,2 [M+H].

Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de etilo

A una solución de 0,3 g (0,77 mmoles) del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) en 3 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,13 g (0,84 mmoles) de 4-hidroxibenzoato de etilo y 0,22 g (0,84 mmoles) de trifetilfosfina. Se enfría la solución a 0°C, se le añaden por goteo 0,15 g (0,84 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo disueltos en 2 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se adsorbe la mezcla reaccionante en gel de sílice y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 100:40 v/v), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca (55%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,2 [M+H].

Ejemplos 5 y 6

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico (ej. 4) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 30% de etanol / 0,5% de ácido fórmico.

5 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico  
Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 511,0 [M+H].

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico

10 Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 511,1 [M+H].

Ejemplo 7

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoato de metilo. Sólido blanco (99%). EM (Turbo Spray): m/z = 527,0 [M-H].

Compuesto intermedio

20

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-fluor-4-hidroxi benzoato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo by azodicarboxilato de di-tert-butilo. Espuma blanca (81%). EM (Turbo Spray): m/z = 543,0 [M+H].

25

Ejemplos 8 y 9

30 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico (ej. 7) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 10% de etanol / 0,5% de ácido fórmico.

35

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 529,0 [M+H].

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico

40 Sólido blanco. (Turbo Spray): m/z = 529,0 [M+H].

Ejemplo 10

ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico

45

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de metilo. Sólido blanco (96%). EM (Turbo Spray): m/z = 545,1 [M+H].

50 Compuesto intermedio

3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Espuma blanca (81%). EM (Turbo Spray): m/z = 559,1 [M+H].

55

Ejemplo 11

60

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoato de metilo. Sólido blanco (87%). EM (Turbo Spray): m/z = 523,0 [M-H].

65



## Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoato de metilo

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 4-hidroxi-3-metil-benzoato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Aceite incoloro (60%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,2 [M+H].

## 10 Ejemplos 12 y 13

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoico (ej. 11) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 10% de etanol / 0,5 % de ácido fórmico.

- 15 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoico  
Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 525,0 [M+H].

- 20 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-metil-benzoico  
Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 525,0 [M+H].

## Ejemplo 14

- 25 ácido 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de metilo. Sólido blanco (66%). EM (Turbo Spray): m/z = 509,2 [M-H].

- 30 Compuesto intermedio

2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de metilo

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y salicilato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (50%). EM (Turbo Spray): m/z = 525,0 [M+H].

## 40 Ejemplo 15

ácido 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de etilo. Sólido blanco (57%). EM (Turbo Spray): m/z = 509,2 [M-H].

## Compuesto intermedio

3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de etilo

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-hidroxibenzoato de etilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (32%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,2 [M+H].

- 55 Ejemplo 16

ácido 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-benzoico

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-benzoato de etilo. Sólido blanco (84%). EM (Turbo Spray): m/z = 525,0 [M+H].

## Compuestos intermedios

- 65 a) 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-benzoato de etilo

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-hidroxi-4-metil-benzoato de etilo y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (16%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,2 [M+H].
- b) 3-hidroxi-4-metil-benzoato de metilo
- 10 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 5 h una solución del ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico (producto comercial) en 32 ml de ácido clorhídrico (1,25 M en metanol). Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la solución sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se filtran, obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (99%), que tiene una pureza suficiente para el paso siguiente. EM (Turbo Spray): m/z = 165,1 [M-H].
- 15 Ejemplo 17
- ácido 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-benzoico
- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-benzoato de metilo. Sólido blanco (65%). EM (Turbo Spray): m/z = 523,0 [M-H].
- Compuesto intermedio
- 25 3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-benzoato de metilo
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-hidroxi-2-metilbenzoato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (9%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,2 [M+H].
- Ejemplo 18
- 35 ácido 5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxílico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxilato de metilo. Sólido blanco (56%). EM (Turbo Spray): m/z = 510,3 [M-H].
- 40 Compuesto intermedio
- 5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxilato de metilo
- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (producto comercial). Sólido blanco (82%). EM (Turbo Spray): m/z = 526,1 [M+H].
- Ejemplo 19
- 50 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico
- Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo. Sólido blanco (57%). EM (Turbo Spray): m/z = 510,2 [M-H].
- 55 Compuesto intermedio
- 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo
- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 6-hidroxinicotinato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Aceite incoloro (78%). EM (Turbo Spray): m/z = 526,2 [M+H].
- 65 Ejemplos 20 y 21

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico (ej. 19) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 10% de etanol / 0,5 % de ácido fórmico.

5 ácido (+)-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 510,1 [M-H].

10 ácido (-)-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 510,1 [M-H].

Ejemplo 22

15 ácido 5-cloro-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo. Sólido blanco (98%). EM (Turbo Spray): m/z = 544,0 [M-H].

20 Compuestos intermedios

a) 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 5-cloro-6-hidroxi-nicotinato de metilo y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (83%). EM (Turbo Spray): m/z = 560,3 [M+H].

30 b) 5-cloro-6-hidroxi-nicotinato de metilo

35 Se agita a reflujo durante 5 h una solución de 2,0 g (11,5 mmoles) del ácido 3-cloro-2-hidroxipiridina-5-carboxílico en 28 ml de (35 mmoles) de ácido clorhídrico (1,25M en metanol). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre 100 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y 100 ml de acetato de etilo, se extrae y se lava con 100 ml de salmuera. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 100 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se suspende el residuo ligeramente amarillo en 30 ml de éter de metilo y tert-butilo, se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se filtra, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (55%), que tiene una pureza suficiente para el paso siguiente. EM (Turbo Spray): m/z = 188,1 [M+H].

40 Ejemplos 23 y 24

45 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 5-cloro-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico (ej. 22) por HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 10% de etanol / 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (+)-5-cloro-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

50 Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 543,9 [M+H].

ácido (-)-5-cloro-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 543,9 [M+H].

55 Ejemplo 25

ácido 5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-pirimidina-2-carboxílico

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-pirimidina-2-carboxilato de etilo. Se purifica el sólido blanco por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de acetato de etilo:metanol (de 100:0 a 70:30 v/v), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (53%). EM (Turbo Spray): m/z = 525,0 [M-H].

65 Compuesto intermedio

5-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-4-metil-pirimidina-2-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 5-hidroxi-pirazina-2-carboxilato de etilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (81%). EM (Turbo Spray): m/z = 555,3 [M+H].

Ejemplo 26

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo. Sólido blanco (86%). EM (Turbo Spray): m/z = 568,1 [M+H].

Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo

A una solución de 0,2 g (0,51 mmoles) del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 27 mg (0,61 mmoles) de hidruro sódico. Después de 15 min se añaden 148 mg (0,61 mmoles) de cloro-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxilato de etilo y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 20 ml de acetato de etilo. Se separan las fases, se extraen las fases acuosas con 20 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 75:25), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (71%). EM (Turbo Spray): m/z = 596,3 [M+H].

Ejemplos 27 y 28

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxílico (ej. 26) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 15% de etanol / 0,5 % de ácido fórmico.

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxílico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 566,0 [M-H].

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-tieno[3,2-c]piridina-7-carboxílico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 566,0 [M-H].

Ejemplo 29

2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(piridin-2-iloxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 2-hidroxipiridina (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Sólido blanco (79%). EM (Turbo Spray): m/z = 468,3 [M+H].

Ejemplo 30

ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxilato de etilo. Sólido blanco (91%). EM (Turbo Spray): m/z = 510,3 [M-H].

Compuesto intermedio

6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridina-2-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 6-bromo-2-piridinacarboxilato de etilo (producto comercial) empleando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Espuma ligeramente amarilla (89%). EM (Turbo Spray): m/z = 540,2 [M+H].

5

## Ejemplo 31

ácido 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-6-metoxi-isonicotínico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-6-metoxi-isonicotinato de metilo. Sólido blanco (85%). EM (Turbo Spray): m/z = 540,2 [M-H].

Compuesto intermedio

15

2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-6-metoxi-isonicotinato de metilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 2-hidroxi-6-metoxi-isonicotinato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Aceite ligeramente amarillo (77%). EM (Turbo Spray): m/z = 556,2 [M+H].

## Ejemplo 32

25 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de metilo. Sólido blanco (73%). EM (Turbo Spray): m/z = 473,1 [M-H].

30 Compuestos intermedios

a) [2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de etilo

35 A una solución de 1,0 g (4,4 mmoles) del 2-(4-clorofenil)benzimidazol (producto comercial) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 4,6 g (14,0 mmoles) de carbonato de cesio y 3,3 g (13,1 mmoles) de bromo-ciclohexil-acetato de etilo (producto comercial) y se agita la suspensión marrón a 100°C durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se filtran. Al líquido filtrado se le añade gel de sílice y se evapora el disolvente. Se purifica el producto en bruto adsorbido por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo de 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (58%). EM (Turbo Spray): m/z = 397,2 [M+H].

40

45 b) 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol

Se enfría a 0°C una solución de 5,0 g (12,6 mmoles) de [2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de etilo en 75 ml de tetrahidrofurano seco y se le añaden 0,5 g (13,3 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 300 ml de una solución acuosa de tartrato sódico-potásico al 10 % y 300 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 300 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 300 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma blanca, que tiene una pureza suficiente para el paso siguiente. EM (Turbo Spray): m/z = 355,2 [M+H].

50

55 c) 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol y 4-hidroxi-benzoato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (58%). EM (Turbo Spray): m/z = 489,3 [M+H].

60

## Ejemplo 33

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico

65

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoato de metilo. Sólido blanco (91%). EM (Turbo Spray): m/z = 493,3 [M+H].

Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol y 3-fluor-hidroxi-benzoato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Sólido blanco (91%). EM (Turbo Spray): m/z = 507,3 [M+H].

Ejemplo 34

2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(2-fluor-fenoxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

A una solución de 27 mg (0,24 mmoles) de 2-fluorfenol en 2 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 11 mg (0,24 mmoles, dispersión al 55 % en aceite mineral) de hidruro sódico y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. A la suspensión se le añaden 100 mg (0,22 mmoles) del 1-(2-bromo-1-ciclohexil-etil)-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se vierte sobre 30 ml de ácido clorhídrico 1N y 30 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con 30 ml de agua y una vez con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (9%). EM (Turbo Spray): m/z = 485,3 [M+H].

Compuesto intermedio

1-(2-bromo-1-ciclohexil-etil)-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Se enfría a 0°C una solución de 0,2 g (0,51 mmoles) 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) en 3 ml de diclorometano y se le añaden 134 mg (0,51 mmoles) de trifenilfosfina y 170 mg (0,51 mmoles) de tetrabromuro de carbono. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 48 h y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (9%). EM (Turbo Spray): m/z = 453,0 [M+H].

Ejemplo 35

2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(piridin-3-iloxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

A una solución de 46 mg (0,48 mmoles) de 3-hidroxipiridina en 3 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 21 mg (0,48 mmoles, dispersión al 55 % en aceite mineral) de hidruro sódico. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. A esta suspensión se le añaden 0,2 g (0,44 mmoles) de 1-(2-bromo-1-ciclohexil-etil)-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ej. 34, interm.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de ácido clorhídrico 1N y 30 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con 30 ml de agua y una vez con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (65%). EM (Turbo Spray): m/z = 468,2 [M+H].

Ejemplo 36

2-(4-cloro-fenil)-1-[1-ciclohexil-2-(piridin-4-iloxi)-etil]-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir del 1-(2-bromo-1-ciclohexil-etil)-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ej. 34, interm.) y 4-hidroxipiridina después de un tiempo de reacción de 3 días a temperatura ambiente. Sólido blanco (32%). EM (Turbo Spray): m/z = 468,2 [M+H].

Ejemplo 37

ácido 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-isonicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-isonicotinato de metilo. Sólido blanco (94%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 510,2$  [M-H].

5 Compuesto intermedio

2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-isonicotinato de metilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 35 a partir del 1-(2-bromo-1-ciclohexil-etil)-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ej. 34, interm.) y 2-hidroxipiridina-4-carboxilato de metilo después de un tiempo de reacción de 4 días a temperatura ambiente y empleando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo de 100:0 a 70:30. Sólido ligeramente amarillo (19%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 526,2$  [M+H].

15 Ejemplo 38

2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-fenoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

20 A una solución de 0,2 g (0,51 mmoles) de 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) en 4 ml de tetrahidrofurano se le añaden 53 mg (0,56 mmoles) de fenol y 124 mg (0,61 mmoles) de tri-n-butilfosfina. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añaden 106 mg (0,61 mmoles) N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). EM (Turbo Spray):  $m/z = 467,2$  [M+H].

25

Ejemplo 39

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluorometil-benzoico

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluorometil-benzoato de metilo. Se purifica el sólido blanco por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100) y después de acetato de etilo:metanol (de 100:0 a 50:50). Sólido blanco (45%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 576,9$  [M-H].

35

Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluorometil-benzoato de metilo

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 4-cloro-3-trifluorometil-benzoato de metilo (producto comercial) después de un tiempo de reacción de 6 h y empleando un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Sólido blanco (32%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 493,3$  [M+H].

45 Ejemplos 40 y 41

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluorometil-benzoico (ej. 38) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con una mezcla de n-heptano / 10% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

50

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluorometil-benzoico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray):  $m/z = 576,9$  [M-H].

55 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluorometil-benzoico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray):  $m/z = 576,9$  [M-H].

Ejemplo 42

60

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoato de metilo. Se purifica el sólido blanco por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100) y después de acetato de etilo:metanol (de 100:0 a 50:50). Sólido

blanco (45%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 547,3$  [M+H].

#### Compuestos intermedios

- 5 a) 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 2,6-difluor-4-hidroxi-benzoato de metilo y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Aceite ligeramente amarillo (85%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 561,2$  [M+H].

- b) 2,6-difluor-4-hidroxi-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ej. 16, compuesto intermedio b, a partir del ácido 2,6-difluor-4-hidroxi-benzoico (producto comercial). EM (Turbo Spray):  $m/z = 189,1$  [M+H].

#### Ejemplos 43 y 44

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico (ejemplo 42) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / 10% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico

25 Sólido blanco. EM (Turbo Spray):  $m/z = 547,3$  [M+H].

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico  
Sólido blanco. EM (Turbo Spray):  $m/z = 547,3$  [M+H].

30 Ejemplo 45

ácido (6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-acético

A una solución de 0,18 g (0,32 mmoles) del (6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-acetato de etilo en 2 ml de tetrahidrofurano se le añaden 2 ml de agua y 0,13 ml (0,77 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 32 %. Se agita la mezcla a 75°C durante 1,5 h y se vierte sobre 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad. Se suspende el residuo en una mezcla de acetonitrilo y agua, se filtra y se lava con acetonitrilo, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (61%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 542,3$  [M+H].

#### Compuestos intermedios

- 45 a) (6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-acetato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, compuesto intermedio c) y (6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-acetato de etilo y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el sólido resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano y éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto deseado en forma de aceite amarillo (60%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 570,4$  [M+H].

- b) (6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-acetato de etilo

55 Se hidrogena con una presión de hidrógeno de 1,7 bares durante 1 h una suspensión de 0,64 g (2,23 mmoles) de (6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-acetato de etilo y 0,064 g de paladio al 10 % sobre carbón. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite Speed Plus, se lava con etanol, se trata el líquido filtrado con gel de sílice y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 0:100) y después de acetato de etilo:metanol (de 100:0 a 50:50), obteniéndose el producto en forma de sólido incoloro (91%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 198,0$  [M+H].

- c) (6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-acetato de etilo

65 A una solución enfriada con hielo de 0,5 g (2,5 mmoles) de 6-benciloxi-3-hidroxipiridina (producto comercial) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,12 g (2,7 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral). Una vez cesa el vigoroso desprendimiento de gases se agita la mezcla reaccionante durante 15 min y se le añaden por



goteo 0,41 ml (3,72 mmoles) de bromoacetato de etilo. Se agita la suspensión ligeramente marrón a temperatura ambiente durante 1 h, se vierte sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran. Se purifica el sólido resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite incoloro (90%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 288,0$  [M+H].

## Ejemplo 46

ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3-fluor-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3-fluor-benzoato de metilo. Sólido blanco (97%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 554,2$  [M+H].

## Compuesto intermedio

4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3-fluor-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-fluor-4-hidroxi benzoato de metilo (producto comercial), reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo y con un tiempo de reacción de 18 h. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el producto en forma de sólido blanco (58%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 570,4$  [M+H].

## Ejemplo 47

ácido 2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 43, a partir del 2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo. Se purifica el producto en bruto en una columna de HPLC preparativa Phenomenex Gemini (acetonitrilo:agua (con un 0,5 % de ácido fórmico) de 50:50 a 98:2), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma blanca (70%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 570,3$  [M+H].

## Compuestos intermedios

a) 2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 2-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo, reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo y con un tiempo de reacción de 72 h. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose el producto en forma de espuma amarilla (84%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 598,3$  [M+H].

b) 2-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo

A una solución de 0,29 g (0,92 mmoles) de 2-(6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo en 3 ml de etanol se le añaden 29 mg de paladio al 10 % sobre carbón. Se hidrogena la suspensión con una presión de hidrógeno de 1,5 bares durante 0,75 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Dicalite Speed Plus, se lava con etanol y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (94%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 226,1$  [M+H].

c) 2-(6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo

A una solución enfriada con hielo de 0,5 g (2,48 mmoles) de la 6-benciloxi-3-hidroxipiridina (producto comercial) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden en porciones 0,12 g (2,7 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral). Una vez cesa el vigoroso desprendimiento de gases se agita la mezcla reaccionante durante 20 min más y se le añaden por goteo 0,44 ml (3,0 mmoles) de alfa-bromoisobutirato de etilo (producto comercial). Se agita la suspensión ligeramente marrón a temperatura ambiente durante 23 h y se vierte sobre agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se filtran. Se añade gel de sílice al líquido filtrado y se concentra la suspensión. Se purifica el sólido resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el producto en forma de aceite incoloro (38%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 316,1$  [M+H].

## Ejemplos 48 y 49

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico (ejemplo 47) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / 15 % etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (+)-2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 570,3 [M+H].

ácido (-)-2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 570,3 [M+H].

## Ejemplo 50

ácido 1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 43, a partir del 1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo. Se purifica el producto en bruto en una columna de HPLC preparativa Phenomenex Gemini (acetonitrilo:agua (con un 0,5 % de ácido fórmico) de 50:50 a 98:2), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (62%). EM (Turbo Spray): m/z = 568,3 [M+H].

## Compuestos intermedios

a) 1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 1-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo, reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo y con un tiempo de reacción de 72 h. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose el producto en forma de espuma amarilla (74%). EM (Turbo Spray): m/z = 582,1 [M+H].

b) 1-(6-hidroxi-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

A una solución de 0,39 g (1,3 mmoles) de 1-(6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo en 4 ml de etanol se le añaden 39 mg de paladio al 10 % sobre carbón. Se hidrogena la suspensión con una presión de hidrógeno de 1,5 bares durante 1 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Dicalite Speed Plus, se lava con etanol y se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (97%). EM (Turbo Spray): m/z = 210,1 [M+H].

c) 1-(6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

Se enfría a 0°C una solución de 0,55 g (1,45 mmoles) de 2-(6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-4-bromo-butirato de metilo en 8 ml de tetrahidrofurano y se le añaden 0,17 g (1,5 mmoles) de tert-butóxido potásico. Se agita la solución amarilla pálida resultante a temperatura ambiente durante 3 h y se vierte sobre agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el producto en forma de aceite incoloro (92%), que tiene una pureza suficiente para el paso siguiente. EM (Turbo Spray): m/z = 210,1 [M+H].

d) 2-(6-benciloxi-piridin-3-iloxi)-4-bromo-butirato de metilo

A una solución enfriada con hielo de 0,5 g (2,5 mmoles) de 6-benciloxi-3-hidroxipiridina (producto comercial) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden en porciones 0,12 g (2,7 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral). Una vez cesa el vigoroso desprendimiento de gases, se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 min más y se le añaden por goteo 0,44 ml (3,1 mmoles) de 2,4-dibromobutirato (producto comercial). Se agita la suspensión ligeramente marrón a temperatura ambiente durante 23 h y se vierte sobre agua. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se filtran. Al líquido filtrado se le añade gel de sílice y se concentra la suspensión. Se purifica el sólido resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el producto en forma de aceite incoloro (59%). EM (Turbo Spray): m/z = 382,1 [M+H].

## Ejemplos 51 y 52

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 50) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 15 % de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

5 ácido (-)-1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxílico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 568,3 [M+H].

10 ácido (+)-1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropanocarboxílico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 568,3 [M+H].

15 Ejemplo 53

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (94%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,4 [M+H].

Compuesto intermedio

25 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoato de metilo y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo y con un tiempo de reacción de 18 h. Sólido ligeramente amarillo (12%). EM (Turbo Spray): m/z = 553,3 [M+H].

## Ejemplos 54 y 55

35 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo (ej. 53) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 10 % de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

40 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 539,4 [M+H].

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

45 Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 539,4 [M+H].

## Ejemplo 56

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

50 A una solución de 0,15 g (0,30 mmoles) de 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinonitrilo en 4 ml de o-xileno se le añaden 99 mg (1,52 mmoles) de azida sódica y 209 mg (1,52 mmoles) de clorhidrato de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante a 145°C durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N en agua y 20 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 20 ml de acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan de nuevo con 20 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N en agua y 20 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se suspende el residuo en 3 ml de acetonitrilo, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtra. Sólido blanco (80%). EM (Turbo Spray): m/z = 536,2 [M+H].

Compuesto intermedio

60 a) 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinonitrilo

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), 3-ciano-6-hidroxi-piridina y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo y con un tiempo de reacción de 18 h. Sólido ligeramente amarillo (41%). EM (Turbo Spray): m/z = 493,2 [M+H].

## Ejemplo 57

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoximetil}-benzoico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoximetil}-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (68%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 553,2$  [M+H].

## 10 Compuestos intermedios

a) 1-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-1-ciclohexil-2-metil-propan-2-ol

15 A una solución de 3,0 g (6,93 mmoles) de [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de etilo (ejemplo 1, compuesto intermedio b) en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden por goteo 8,1 ml (24,3 mmoles) de bromuro de metilmagnesio (solución 3M en éter de dietilo). Durante la adición se forma una solución amarillenta, que aumenta ligeramente de temperatura. Después de 23 h se vierte la solución ligeramente amarilla sobre 300 ml de una solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran hasta  
20 que se forme una suspensión. Se filtra esta suspensión ligeramente amarilla y se lava con una pequeña cantidad de acetato de etilo enfriado con hielo. El sólido blanco resultante (2,4 g, 84%) es suficientemente puro para usarse en el paso siguiente. EM (Turbo Spray):  $m/z = 419,2$  [M+H].

b) 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoximetil}-benzoato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26, compuesto intermedio, a partir del 1-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-1-ciclohexil-2-metil-propan-2-ol y 4-(bromometil)benzoato de metilo (producto comercial), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (12%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 567,3$  [M+H].

## 30 Ejemplo 58

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoato de metilo, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (97%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 525,1$  [M+H].

## 40 Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoato de metilo

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (producto comercial), obteniéndose el compuesto en forma de sólido ligeramente amarillo (64%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 539,4$  [M+H].

## Ejemplo 59

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto en forma de sólido blanco (93%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 543,3$  [M+H].

## 55 Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoato de metilo

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c) y 4-bromometil-3-fluor-benzoato de metilo (producto comercial), obteniéndose el compuesto en forma de sólido ligeramente amarillo (34%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 557,4$  [M+H].

## Ejemplo 60

65 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-metoxi-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (88%). EM (Turbo Spray): m/z = 555,2 [M+H].

5 Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c) y 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (producto comercial), obteniéndose el compuesto en forma de sólido ligeramente amarillo (73%). EM (Turbo Spray): m/z = 569,4 [M+H].

15 Ejemplo 61

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-dimetil-benzoico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-dimetil-benzoato de metilo. Sólido blanco (27%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,3 [M-H].

Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-dimetil-benzoato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 4-hidroxi-2,6-dimetil-benzoato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el sólido resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano y acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (12%). EM (Turbo Spray): m/z = 553,3 [M+H].

Ejemplos 62 y 63

35 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros de 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ejemplo 59) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 15% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

40 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol  
EM (Turbo Spray): m/z = 567,9 [M-H].

(-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-iloxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

45 EM (Turbo Spray): m/z = 576,9 [M-H].

Ejemplos 64 y 65

50 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico (ejemplo 56) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 10 % de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico

55 EM (Turbo Spray): m/z = 543,3 [M+H].

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico

EM (Turbo Spray): m/z = 543,3 [M+H].

60 Ejemplo 66

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56 a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo. Sólido blanco (53%). EM (Turbo Spray): m/z = 553,2 [M+H].

## Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzonitrilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-fluor-4-hidroxibenzonitrilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el sólido resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano y acetato de etilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma incolora (89%). EM (Turbo Spray): m/z = 510,3 [M+H].

## Ejemplo 67

15 ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-nicotinato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (16%). EM (Turbo Spray): m/z = 526,2 [M+H].

## Compuesto intermedio

6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-nicotinato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 6-clorometil-nicotinato de metilo (producto comercial), obteniéndose el compuesto epigrafiado después de la purificación por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano y acetato de etilo (de 100:0 a 60:40) en forma de sólido ligeramente amarillo (10%). EM (Turbo Spray): m/z = 540,4 [M+H].

## Ejemplos 68 y 69

35 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico (ejemplo 58) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 20% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 525,2 [M+H].

40 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 525,2 [M+H].

## Ejemplo 70

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56 a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo. Sólido blanco (57%). EM (Turbo Spray): m/z = 563,5 [M+H].

## Compuesto intermedio

55 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo

60 A una solución enfriada con hielo de 0,38 g (0,97 mmoles) de 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c), 0,157 g (1,07 mmoles) de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (producto comercial) y 0,29 ml (1,17 mmoles) tri-n-butilfosfina en 8 ml de tetrahidrofurano se le añaden en una porción 0,20 g (1,17 mmoles) de N'N'N'-tetrametilazodicarboxilato. Después de agitar a t.amb. durante 48 h se añaden otros 0,29 ml de (1,17 mmoles) tri-n-butilfosfina y 0,2 g (1,17 mmoles) de N'N'N'-tetrametilazodicarboxilato. Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 5 días más, se le añade gel de sílice y se concentra la suspensión a sequedad. Se cromatografía el residuo tres veces empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano y éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (22%). EM (Turbo Spray): m/z = 520,3 [M+H].

## Ejemplos 71 y 72

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ejemplo 70) por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (con acetato amónico 0,01M) = 66:35.

(-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol  
Sólido ligeramente marrón. EM (Turbo Spray): m/z = 563,5 [M-H].

(+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol  
Sólido ligeramente marrón. EM (Turbo Spray): m/z = 563,4 [M-H].

## Ejemplo 73

ácido 6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 6-[2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi]-nicotinato de metilo. Sólido incoloro (51%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,3 [M+H].

## 20 Compuestos intermedios

a) 6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-nicotinato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio a partir del 2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etanol y 6-hidroxinicotinato de metilo (producto comercial) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (4%). EM (Turbo Spray) m/z = 553,4 [M+H].

b) 2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etanol

A una solución de 5,3 g (11,9 mmoles) de ciclohexil-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetato de metilo en 75 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden a 0°C 0,474 g (12,49 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 300 ml de una solución acuosa de tartrato sódico-potásico al 10 % y 300 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 300 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 300 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (2:1), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma amarilla. EM (Turbo Spray): 418,2 [M+H].

c) ciclohexil-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetato de metilo

A una solución de 5,86 g (13,58 mmoles) de ácido ciclohexil-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acético en 60 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 652 mg (14,94 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral) y 2,02 g (14,26 mmoles) de yoduro de metilo. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 300 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 300 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con 300 ml de agua y una vez con 300 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Sólido ligeramente amarillo (88%). EM (Turbo Spray) m/z = 446,3 [M+H].

d) ácido ciclohexil-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acético

A una suspensión de 12,1 g (22,02 mmoles) de N-bencil-N-nitroso-2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida en 65 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de agua se le añade por goteo durante 20 min una solución de 9,24 g (220 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 45 ml (440 mmoles) de peróxido de hidrógeno y 30 ml de agua. La mezcla reaccionante se convierte en una solución turbia y se observa un ligero aumento de la temperatura (se enfría ocasionalmente con un baño de hielo). Después de 1 h se ajusta el pH de la mezcla a pH 4 con ácido acético. Se extrae tres veces la solución ligeramente amarilla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una vez con agua y una vez con salmuera. Se seca la solución con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en 200 ml de éter de metilo y tert-butilo y se concentra parcialmente hasta que se forma un precipitado. Se enfría la suspensión en el frigorífico durante 30 min, se separa el sólido por filtración, se lava con 50 ml

de éter de metilo y tert-butilo enfriado con hielo y se seca con alto vacío. Sólido blanco (99%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 432,2$  [M+H].

e) N-bencil-N-nitroso-2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

A una solución enfriada con hielo de 15 g (28,81 mmoles) de N-bencil-2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida en 94 ml (1642 mmoles) de ácido acético y 198 ml (3486 mmoles) de anhídrido acético se le añaden en 5 porciones durante 30 min 9,94 g (144 mmoles) de nitrito sódico. Se deja calentar la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la suspensión amarilla resultante y se recoge la suspensión amarilla en 500 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 1500 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa dos veces con 1500 ml de acetato de etilo y una vez con 500 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera. Se separa por filtración el material insoluble resultante y se seca el líquido filtrado con sulfato magnésico, se filtra y se concentra hasta que se forma una suspensión. Se filtra esta suspensión y se lava la torta del filtro dos veces con 50 ml de acetato de etilo enfriado con hielo y se seca con alto vacío. Sólido ligeramente amarillo. EM (Turbo Spray):  $m/z = 550,3$  [M+H].

f) N-bencil-2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetamida

Se disuelven 10,0 g (40,94 mmoles) de (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo en 60 ml de metanol y se les añaden 5,91 ml (49,13 mmoles) de ciclohexilcarbaldehído (producto comercial). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 5 min, se trata con 7,50 g (40,94 mmoles) de ácido 2,6-dimetoxinicotínico (producto comercial) y después se le añaden 5,0 ml (40,94 mmoles) de isocianuro de bencilo (producto comercial). En pocos minutos, esta solución transparente, ligeramente marrón y ligeramente caliente, se convierte en una suspensión. Pasadas 3 h se añaden otros 40 ml de metanol. Se agita durante 20 h y se le añaden por goteo durante 5 min 51,18 ml (205 mmoles) de una solución de ácido clorhídrico 1M en dioxano. Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 29 h, se vierte sobre 500 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran, se tratan con gel de sílice y se concentran a sequedad. Se purifica el sólido resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) empleando como eluyente n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (1:1). Espuma blanca mate (72%). EM (Turbo Spray)  $m/z = 521,5$  [M+H].

g) (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo

A una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (14,8 g, 67,8 mmoles, 2,0 equiv.; [CAS RN 24424-99-5]) y 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,7 mmoles, 0,05 equiv.; DMAP; [CAS RN 1122-58-3]) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade la 4,5-difluor-2-nitro-fenilamina (5,9 g, 33,9 mmoles, 1,0 equiv.; [CAS RN 78056-39-0]) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se extrae el producto de reacción en bruto de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico, se recoge el residuo en diclorometano y se enfría a 0°C. Se añade lentamente el ácido trifluoroacético (7,73 g, 67,8 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 48 h. Se añade una solución acuosa 2M de hidróxido sódico para ajustar el pH de la solución a 7. Se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida. Se recoge el residuo en acetato de etilo y se extrae el producto de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se aísla el compuesto intermedio por cromatografía a través de gel de sílice. Se disuelve el producto purificado (4,28 g, 15,6 mmoles, 1,0 equiv.) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se le añade una solución acuosa saturada de cloruro amónico (13 ml). Se añade cinc en polvo (5,10 g, 78,0 mmoles, 5,0 equiv.) y se agita la suspensión a 80°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h más. Se filtra el sólido restante y se concentra la fase orgánica. Se extrae el producto de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica el producto de reacción en bruto por cromatografía a través de gel de sílice. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta = 1,46$  (s, 9H), 5,03 (ancha s, 2H), 6,65 (dd, J = 8,2 Hz, J = 12,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9 Hz, J = 12,3 Hz, 1H), 8,38 (ancha s, 1H). EM (ISN):  $m/z = 243,4$  [M-H].

Ejemplos 74 y 75

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-nicotínico (ejemplo 73) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 10 % de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (+)-6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-nicotínico

Espuma blanca mate. EM (Turbo Spray):  $m/z = 539,4$  [M+H].

ácido (-)-6-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-nicotínico

Espuma blanca mate. EM (Turbo Spray):  $m/z = 539,4$  [M+H].



## Ejemplo 76

ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al ejemplo 4, a partir del 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoato de metilo. Sólido blanco (90%). EM (Turbo Spray): m/z = 561,1 [M-H].

## 10 Compuesto intermedio

3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoato de metilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) y 3-cloro-5-fluor-4-hidroxi-benzoato de metilo (CAS RN 369-15-3) y reemplazando el azodicarboxilato de dietilo por el azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma incolora (74%). EM (Turbo Spray): 577,1 [M+H].

## 20 Ejemplos 77 y 78

25 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 10 % de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico

30 Espuma blanca. EM (Turbo Spray): m/z = 563,1 [M+H].

ácido (+)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico

Espuma blanca. EM (Turbo Spray): m/z = 563,1 [M+H].

## 35 Ejemplo 79

ácido 4-(1-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-etil)-benzoico

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, a partir del 4-(1-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-etil)-benzoato de metilo. Sólido incoloro (88%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,3 [M+H].

## Compuesto intermedio

45 4-(1-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-etil)-benzoato de metilo

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 34, a partir del 1-(2-bromo-1-ciclohexil-etil)-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ejemplo 34, compuesto intermedio) y 4-(1-bromo-etil)-benzoato de metilo (CAS RN: 16281-97-3). Se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de agua:acetonitrilo (de 100:0 a 5:95). Espuma ligeramente amarilla (22%). EM (Turbo Spray): m/z = 553,3 [M+H].

## Ejemplos 80 y 81

55 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ejemplo 66) por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (con acetato amónico 0,01M) = 70:30.

60 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 550,9 [M-H].

(-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

65 Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 551,0 [M-H].

## Ejemplo 82

ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al ejemplo 4, a partir del 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo. Sólido blanco (77%). EM (Turbo Spray): m/z = 566,3 [M+H].

## Compuesto intermedio

- 10 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etanol (ejemplo 73, compuesto intermedio b), 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoato de metilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N'N'N-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el polvo resultante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco mate (27%). EM (Turbo Spray): m/z = 580,3 [M+H].

## Ejemplos 83 y 84

- 20 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 10 % de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

- 25 ácido (+)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 566,3 [M+H].

- 30 ácido (-)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 566,3 [M+H].

## Ejemplo 85

- 35 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo:metanol (de 100:0:0 a 0:100:0 a 0:50:50), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (68%). EM (Turbo Spray): m/z = 547,2 [M+H].

## Compuesto intermedio

- 45 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c), 3,5-difluor-4-hidroxi-benzoato de metilo (producto comercial) y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto deseado en forma de espuma ligeramente amarilla (59%). EM (Turbo Spray): m/z = 561,2 [M+H].

## Ejemplos 86 y 87

- 55 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 15% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

- 60 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray): m/z = 547,2 [M+H].

- 65 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido blanco. EM (Turbo Spray):  $m/z = 547,2$  [M+H].

#### Ejemplo 88

5 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-metil-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-propil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56, a partir del (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-benzonitrilo. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Zorbas) empleando como eluyente un gradiente de acetonitrilo y agua (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico). Sólido blanco mate (60%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 563,3$  [M+H].

#### Compuestos intermedios

15 a) (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-benzonitrilo

Se enfría a 0°C una solución de 1,0 g (2,39 mmoles) de (-)-1-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-1-ciclohexil-2-metil-propan-2-ol y 0,289 g (2,39 mmoles) de 4-fluorbenzonitrilo (producto comercial) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después se añaden por goteo a la mezcla reaccionante 4,77 ml de (2,39 mmoles) bis(trimetilsilil)amida potásica (solución 0,5 M en tolueno). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 días. Se vierte la suspensión amarilla sobre una solución acuosa de cloruro amónico al 10 % y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el compuesto dos veces por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo en primer lugar con n-heptano durante 5 min, después con un gradiente de diclorometano:acetato de etilo (de 100:0 a 90:10). Espuma incolora (40%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 520,2$  [M+H].

b) (-)-1-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-1-ciclohexil-2-metil-propan-2-ol

30 A una solución de 3,0 g (7,16 mmoles) de (-)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo en 50 ml de tetrahidrofurano se le añaden por goteo a temperatura ambiente durante 5 min 8,36 ml (25,1 mmoles) de bromuro de metilmagnesio (3M en éter de dietilo, producto comercial). Pasadas 18 h se vierte la mezcla reaccionante sobre 300 ml de una solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad. Se recoge el aceite rojo en éter de metilo y tert-butilo y se guarda en el frigorífico durante 1 h. Se filtra el sólido precipitado y se lava con éter de metilo y tert-butilo, obteniéndose un primer lote de compuesto deseado en forma de sólido ligeramente rojo (49%). Se purifican las aguas madres por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose un segundo lote de compuesto. Sólido incoloro (40%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 419,3$  [M+H].

40 c) (+)- y (-)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo

45 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano / un 5% de etanol.

(+)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray):  $m/z = 419,1$  [M+H].

(-)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray):  $m/z = 419,1$  [M+H].

55 d) [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de metilo

60 A una solución de 1 g (2,47 mmoles) de ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético en 10 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 129 mg (2,964 mmoles) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral) y 368 mg (2,594 mmoles) de yoduro de metilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se vierte sobre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M. Se separan las fases y se lava la fase orgánica dos veces con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera. Se reúnen las fases acuosas, se extraen con 100 ml de acetato de etilo, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Sólido incoloro (92%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 419,1$  [M+H].

e) ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético

A una suspensión de 0,1 g (0,23 mmoles) de [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de etilo (ejemplo 1, compuesto intermedio b) en 1 ml de dioxano y 1 ml de agua se le añaden 17 mg (0,71 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra parcialmente la solución, se le añaden 2 ml de agua y se ajusta el pH a 2 con ácido clorhídrico acuoso 3M. Se agita la suspensión resultante durante 1 h, se filtra, se lava a fondo la torta del filtro con agua y se seca con alto vacío. Sólido incoloro (88%). EM (Turbo Spray): m/z = 403,2 [M-H].

10 Ejemplo 89

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-benzoico

Se trata una solución de 0,10 g (0,19 mmoles) de (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-benzonitrilo (ejemplo 88, compuesto intermedio a) en 1 ml de etanol con 0,36 ml (3,85 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 32 %. Se calienta a reflujo la suspensión resultante y se agita a esta temperatura durante 1 h, en este tiempo se forma una solución. Se enfría a temperatura ambiente, se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se trata el sólido restante con éter de metilo y tert-butilo, se homogeneiza, se filtra y se lava con éter de metilo y tert-butilo. Sólido blanco (63%). EM (Turbo Spray): m/z = 539,3 [M+H].

Ejemplo 90

25 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propiónico  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo. Sólido blanco (88%). EM (Turbo Spray): m/z = 567,2 [M-H].

30 Compuesto intermedio

2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo

A una solución de 200 mg (0,512 mmoles) de 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 126 mg (0,563 mmoles) de 2-(4-hidroxi-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (CAS RN 42806-90-6) y 124 mg (0,614 mmoles) de tri-n-butilfosfina. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añaden 106 mg (0,614 mmoles) N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (74%). EM (Turbo Spray): m/z = 597,2 [M+H].

Ejemplo 91

45 ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-acético  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-acetato de metilo. Sólido blanco (97%). EM (Turbo Spray): m/z = 541,2 [M+H].

50 Compuesto intermedio

(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-acetato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c), (4-hidroxi-fenoxi)-acetato de metilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Aceite incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 555,2 [M+H].

60 Ejemplo 92

ácido (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del (4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acetato de etilo. Sólido incoloro (87%). EM (Turbo Spray): m/z = 555,2 [M+H].

## Compuesto intermedio

(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2-metil-fenoxi)-acetato de etilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c), ácido (4-hidroxi-2-metil-fenoxi)-acético (CAS RN 317319-10-1), tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (16%). EM (Turbo Spray): m/z = 583,3 [M+H].

## Ejemplo 93

15 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,3-dimetil-fenoxi)-2-metil-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,3-dimetil-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo. Sólido incoloro (49%). EM (Turbo Spray): m/z = 597,3 [M+H].

## Compuesto intermedio

2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,3-dimetil-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c), 2-(4-hidroxi-2,3-dimetil-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (CAS RN: 851508-28-6), tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Aceite incoloro (11%). EM (Turbo Spray): m/z = 625,5 [M+H].

## Ejemplo 94

35 ácido 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo. Sólido incoloro (68%). EM (Turbo Spray): m/z = 587,2 [M+H].

## Compuesto intermedio

2-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c), 2-(3-fluor-4-hidroxi-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (CAS RN 851508-67-3), tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Aceite ligeramente amarillo (64%). EM (Turbo Spray): m/z = 615,3 [M+H].

## Ejemplo 95

55 ácido 2-(3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 2-(3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo. Sólido blanco (82%). EM (Turbo Spray): m/z = 569,4 [M+H].

## Compuesto intermedio

2-(3-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, interm. c), 2-(3-hidroxi-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (CAS RN: 328919-24-0), tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por

cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Sólido ligeramente amarillo (19%). EM (Turbo Spray): m/z = 597,2 [M+H].

5 Ejemplo 96

ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo. Sólido blanco (84%). EM (Turbo Spray): m/z = 574,3 [M+H].

Compuesto intermedio

15 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etanol (ejemplo 73, compuesto intermedio b), 3,5-difluor-4-hidroxi-benzoato de metilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N'N'N-tetrametilazodicarboxilato. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 50:50). Espuma blanca mate (45%). EM (Turbo Spray): m/z = 588,3 [M+H].

Ejemplos 97 y 98

25 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico (ejemplo 97) por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico) = 80:20.

30 ácido (+)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 574,3 [M+H].

35 ácido (-)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 574,3 [M+H].

Ejemplo 99

40 1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

45 A una solución de 0,18 g (0,33 mmoles) de 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo en 3 ml de o-xileno se le añaden 0,227 g (1,65 mmoles) de clorhidrato de trietilamina y 0,107 g (2,65 mmoles) de azida sódica y se calienta la solución a 145°C (temperatura del baño de aceite) durante 7 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se disuelve el aceite restante en acetonitrilo, se concentra completamente la solución y se disuelve el residuo en 20 ml de éter de metilo y tert-butilo calentado a 45°C. Se concentra parcialmente la solución y se guarda a 4°C durante una noche. Se filtra la suspensión resultante, se lava con éter de metilo y tert-butilo y se seca con alto vacío. Sólido ligeramente marrón (75%). EM (Turbo Spray): m/z = 590,44 [M+H].

Compuesto intermedio

55 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etanol (ejemplo 73, compuesto intermedio b), 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzonitrilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N'N'N-tetrametilazodicarboxilato. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo en primer lugar con n-heptano durante 5 min, después con un gradiente de diclorometano:acetato de etilo (de 100:0 a 95:5). Espuma ligeramente marrón (28%). EM (Turbo Spray): m/z = 547,3 [M+H].

Ejemplos 100 y 101

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del 1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ejemplo 100) por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (con acetato amónico 0,01M) = 60:40.

5 (+)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol  
Espuma ligeramente marrón. EM (Turbo Spray): m/z = 590,4 [M+H].

10 (-)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol  
Espuma ligeramente marrón. EM (Turbo Spray): m/z = 590,4 [M+H].

Ejemplo 102

15 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Sólido incoloro (53%). EM (Turbo Spray): m/z = 511,4 [M+H].

Compuesto intermedio

25 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo

Se sintetiza el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 32, compuesto intermedio b), 3,5-difluor-4-hidroxi-benzoato de metilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Espuma blanca. EM (Turbo Spray): m/z = 525,1 [M+H].

Ejemplos 103 y 104

35 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico (ejemplo 103) por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico) = 85:15.

40 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico  
Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 511,3 [M+H].

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico  
Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 511,3 [M+H].

Ejemplo 105

45 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (41%). EM (Turbo Spray): m/z = 502,2 [M+H].

Compuesto intermedio

55 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 32, compuesto intermedio b), 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzoato de metilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Espuma blanca. EM (Turbo Spray): m/z = 517,3 [M+H].

Ejemplos 106 y 107

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico (ejemplo 106) por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico) = 85:15.

5 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 503,3 [M+H].

10 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 503,3 [M+H].

Ejemplo 108

15 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoato de metilo. Sólido incoloro (37%). EM (Turbo Spray): m/z = 527,1 [M+H].

20 Compuesto intermedio

3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoato de metilo

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 32, compuesto intermedio b), 3-cloro-5-fluor-4-hidroxi-benzoato de metilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) empleando como eluyente un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Espuma incolora. EM (Turbo Spray): m/z = 541,2 (M+H).

30 Ejemplos 109 y 110

35 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico (ejemplo 109) por HPLC quiral preparativa (Chiracel OD) eluyendo con n-heptano:etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico) = 93:7.

40 ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 527,1 [M+H].

45 ácido (+)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 527,1 [M+H].

Ejemplo 111

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo:metanol (de 100:0:0 a 0:100:0 a 50:50). Sólido incoloro (45%). EM (Turbo Spray): m/z = 527,2 [M+H].

55 Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 32, compuesto intermedio b), 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Se purifica el residuo por segunda vez por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Espuma incolora (57%). EM (Turbo Spray): m/z = 484,4 [M+H].

65



## Ejemplos 112 y 113

5 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol (ejemplo 112) por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (con acetato amónico 0,01M) = 65:35.

(-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol

10 Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 527,2 [M+H].

(+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol

15 Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 527,2 [M+H].

## Ejemplo 114

ácido 5-bromo-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 5-bromo-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo. Sólido incoloro (67%). EM (Turbo Spray): m/z = 587,9 [M+H].

Compuesto intermedio

25

5-bromo-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), 5-bromo-6-hidroxinicotinato de metilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. El residuo obtenido por separación se cristaliza en acetonitrilo. Sólido incoloro (86%). EM (Turbo Spray): m/z = 604,3 [M+H].

## Ejemplo 115

35 (+)- o (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-2-metil-propil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56, a partir del (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo. Sólido ligeramente marrón (73%). EM (Turbo Spray): m/z = 599,3 [M+H].

Compuesto intermedio

45 (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo

50 Se enfría a 0°C una solución de 0,10 g (0,24 mmoles) de (-)-1-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-1-ciclohexil-2-metil-propan-2-ol (ejemplo 88, compuesto intermedio b) y 38 mg (0,24 mmoles) de 3,4,5-trifluorbenzonitrilo en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después se añaden por goteo a la mezcla reaccionante 0,53 ml (0,26 mmoles) bis(trimetilsilil)amida potásica (solución 0,5 M en tolueno). Se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con n-heptano durante 5 min, después con un gradiente de diclorometano:acetato de etilo (de 100:0 a 95:5). Espuma ligeramente marrón (45%). EM (Turbo Spray): m/z = 556,2 [M+H].

## Ejemplo 116

60 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

65 A una solución de 0,24 g (0,43 mmoles) de (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-1,1-dimetil-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo (ejemplo 115, compuesto intermedio) en 1 ml de etanol se le añaden 0,8 ml (8,63 mmoles) de una solución acuosa de hidróxido sódico al 32 %. Se calienta la suspensión a reflujo durante 5 h, formándose una solución transparente, ligeramente amarilla. Se enfría a temperatura ambiente, se vierte la mezcla reaccionante sobre ácido clorhídrico acuoso 1M y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se

concentran. Se disuelve el residuo en éter de metilo y tert-butilo y se guarda en el frigorífico durante 48 h. Se concentra la mezcla y se recoge en acetonitrilo, con lo cual se forma una suspensión blanca. Se filtra esta suspensión, se lava con acetonitrilo y seca con alto vacío. Sólido blanco (79%). EM (Turbo Spray): m/z = 575,4 [M+H].

5 Ejemplo 117

ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxílico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxilato de etilo. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Sólido incoloro (81%). EM (Turbo Spray): m/z = 581,2 [M+H].

15 Compuesto intermedio

1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxilato de etilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), 1-(4-hidroxi-fenoxi)-ciclobutanocarboxilato de etilo (CAS RN: 879094-83-4), tri-n-butilfosfina y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Espuma ligeramente amarilla (45%). EM (Turbo Spray): m/z = 609,3 [M+H].

25 Ejemplos 118 y 119

30 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxílico por HPLC quiral preparativa (Reprosil Chiral NR) eluyendo con n-heptano:etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico) = 85:15.

ácido (+)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxílico  
Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 581,2 [M+H].

35 ácido (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclobutanocarboxílico  
Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 581,2 [M+H].

Ejemplo 120

40 ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Sólido incoloro (74%). EM (Turbo Spray): m/z = 567,2 [M+H].

Compuesto intermedio

50 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxilato de metilo

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), ácido 1-(4-hidroxi-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico (CAS RN: 857903-44-7) y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Espuma ligeramente amarilla (31%). EM (Turbo Spray): m/z = 581,2 [M+H].

Ejemplos 121 y 122

60 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 121) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 15% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

65 ácido (-)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico  
Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 567,3 [M+H].

ácido (+)-1-(4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-fenoxi)-ciclopropanocarboxílico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray):  $m/z = 567,3$  [M+H].

#### 5 Ejemplo 123

ácido 6-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 6-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo. Se purifica el compuesto por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Sólido incoloro (81%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 526,1$  [M+H].

Compuestos intermedios

15 a) 6-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotinato de metilo

A una solución de 200 mg (0,494 mmoles) de 2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden 83 mg (0,543 mmoles) de 6-hidroxinicotinato de metilo (producto comercial) y 120 mg (0,593 mmoles) de tri-n-butilfosfina. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añaden 102 mg (0,593 mmoles) de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Sólido ligeramente amarillo (29%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 540,2$  [M+H].

b) 2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol

30 A una solución de 0,94 g (2,244 mmoles) de ácido [2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético en 15 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden a 0°C 98 mg (2,356 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de una solución acuosa de tartrato sódico-potásico al 10 % y 50 ml de acetato de etilo. Se separan las fases y se extraen de nuevo las fases acuosas con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (57%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 405,4$  [M+H].

40 c) ácido [2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético

45 Se disuelve N-bencil-2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-acetamida (3,8 g, 6,508 mmoles) en 49,3 ml (521,9 mmoles) de anhídrido acético y 24,7 ml (431,5 mmoles) de ácido acético. Se enfría la solución marrón oscura a 0-5°C y se le añaden en cuatro porciones durante 10 min 2,245 g (32,54 mmoles) de nitrato sódico. Pasados 30 min se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante, se recoge con tolueno y se concentra de nuevo. Se extrae el residuo dos veces acetato de etilo, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Se separan las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se disuelve el compuesto intermedio en bruto en una mezcla de tetrahidrofurano y agua. A la solución marrón oscura se le añade lentamente por goteo durante 20 min una solución de hidróxido de litio monohidratado en peróxido de hidrógeno acuoso del 30 % (reacción exotérmica, desprendimiento de gases). Se agita la mezcla hasta que se hayan consumido todos los materiales de partida. Se concentra la mezcla reaccionante y se ajusta el pH del residuo a 4 con ácido acético. Se añade acetato de etilo, se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Se recoge el residuo en tolueno, se agita a 0-5°C durante 15', se filtra el sólido, se lava con tolueno frío y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido beige (54%). EM (ESI): 418,87 (M<sup>+</sup>).

55 c) N-bencil-2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-acetamida

60 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución de color ligeramente marrón de 1,5 g (6,145 mmoles) de 2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 73, compuesto intermedio g), 1,080 g (6,145 mmoles) de ácido 4-cloro-2-metil-benzoico (producto comercial), 985,5 µl (7,375 mmoles) de ciclohexanocarbaldehído (producto comercial) y 763,5 µl (6,145 mmoles) de isocianuro de bencilo (producto comercial) en 15 ml de metanol. Se le añaden 15,00 ml de (60,0 mmoles) de ácido clorhídrico 4M en dioxano (producto comercial) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4,5 h y se concentra. Se recoge el residuo en acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se separan las fases, se extrae la fase acuosa por segunda vez con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y

salmuera y se concentran, obteniéndose el compuesto en forma de espuma amarilla, que tiene una pureza suficiente para el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI):  $m/z = 508,02 (M^+)$ .

#### Ejemplo 124

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo. Sólido incoloro (69%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 561,1 [M+H]$ .

#### Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo

Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 123, compuesto intermedio b), 3,5-difluor-4-hidroxibenzoato de metilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Espuma ligeramente amarilla (37%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 575,4 [M+H]$ .

#### Ejemplos 125 y 126

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico (ejemplo 125) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 10% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray):  $m/z = 561,1 [M+H]$ .

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray):  $m/z = 561,1 [M+H]$ .

#### Ejemplo 127

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo. Sólido blanco mate (52%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 571,2 [M+H]$ .

#### Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), 3,5-difluorbenzonitrilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:éter de metilo y tert-butilo (de 100:0 a 50:50). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se cromatografían en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) empleando un gradiente de acetonitrilo y agua. Espuma incolora (49%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 528,1 [M+H]$ .

#### Ejemplo 128

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo. El producto se purifica por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5). Sólido ligeramente amarillo (22%). EM (Turbo Spray):  $m/z = 535,2 [M+H]$ .

#### Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 32, compuesto intermedio b), 3,5-difluor-4-hidroxibenzonitrilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Espuma incolora. EM (Turbo Spray): m/z = 492,4 [M+H].

Ejemplo 129

1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56, a partir del 4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo. Sólido incoloro (68%). EM (Turbo Spray): m/z = 598,3 [M+H].

Compuesto intermedio

4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etanol (ejemplo 73, compuesto intermedio b), 3,5-difluor-benzonitrilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N'N'N-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto en un primer paso por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Se sigue purificando el compuesto resultante por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) con un gradiente de acetonitrilo:agua. Espuma incolora (18%). EM (Turbo Spray): m/z = 555,2 [M+H].

Ejemplo 130

ácido 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-nicotinato de metilo. Sólido incoloro (95%). EM (Turbo Spray): m/z = 526,1 [M+H].

Compuesto intermedio

6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-nicotinato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), 6-hidroxinicotinato de metilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (78%). EM (Turbo Spray): m/z = 540,3 [M+H].

Ejemplo 131

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo. Sólido incoloro (78%). EM (Turbo Spray): m/z = 561,2 [M+H].

Compuestos intermedios

a) 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etanol (ejemplo 1, compuesto intermedio c), 3,5-difluor-4-hidroxibenzoato de metilo (producto comercial), trifenilfosfina y azodicarboxilato de di-tert-butilo. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): 575,4 (M+H).

b) 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etanol

A una solución de 1,4 g (3,13 mmoles) de [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-cicloheptil-acetato de etilo en 20 ml de tetrahidrofurano seco se le añaden a 0°C 0,125 g (3,29 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se agita

la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas y se vierte sobre 100 ml de una solución acuosa de tartrato sódico-potásico al 10 % y 100 ml de acetato de etilo. Se extraen de nuevo las fases acuosas con 100 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 100 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (2:1). Sólido incoloro (74%). EM (TurboSpray): 405,3 [M+H].

c) [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-cicloheptil-acetato de etilo

A una solución de 2,2 g (8,31 mmoles) de 2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol (ejemplo 1, compuesto intermedio a) en 22 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 3,2 g (9,89 mmoles) de carbonato de cesio y 2,6 g (9,89 mmoles) de bromo-cicloheptil-acetato de etilo. Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 hora. Después se le añaden 3,2 g (9,89 mmoles) de carbonato de cesio y 2,6 g (9,89 mmoles) de bromo-cicloheptil-acetato de etilo. Se continúa la agitación a 100°C durante 6 horas más. Se añaden otros 3,2 g (9,89 mmoles) de carbonato de cesio y 2,6 g (9,89 mmoles) de bromo-cicloheptil-acetato de etilo y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 18 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 200 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con 200 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Sólido ligeramente amarillo (63%). EM (Turbo Spray): m/z = 447,2 [M+H].

d) bromo-cicloheptil-acetato de etilo

Se agita reflujo durante 1 hora una solución de 4,0 g (25,604 mmoles) de ácido cicloheptilacético (producto comercial) en 3,81 ml (52,49 mmoles) cloruro de tionilo. A esta solución se le añaden a temperatura ambiente 2,70 ml (52,49 mmoles) bromo. Se agita la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Se quita el calentamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se enfría la solución a 0°C y se le añaden por goteo 20 ml de etanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas se vierte la mezcla reaccionante sobre 300 ml de una solución acuosa 1M de hidróxido sódico y 300 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se lava la fase orgánica por segunda vez con 300 ml de una solución acuosa 1M de hidróxido sódico y 300 ml de salmuera. Se extraen las fases acuosas por segunda vez con 300 ml de acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. El compuesto así obtenido es suficientemente puro para emplearse en el paso siguiente sin más purificación. EM (CG con división de caudal): m/z = 183 [M-Br].

Ejemplos 132 y 133

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico (ejemplos 131) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 15% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 561,1 [M+H].

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico

Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 561,1 [M+H].

Ejemplo 134

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

A una solución de 0,16 g (0,29 mmoles) de 4-[2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-etoxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo en 4 ml de o-xileno se le añaden 0,198 g (1,44 mmoles) de clorhidrato de trietilamina y 0,094 g (1,45 mmoles) de azida sódica y se calienta a 150°C (temperatura del baño de aceite) durante 21 h. Se añaden otros 0,198 g (1,44 mmoles) de clorhidrato de trietilamina y 0,094 g (1,45 mmoles) de azida sódica y se calienta la mezcla reaccionante durante 4 h más, se enfría a temperatura ambiente y se agita 3 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se suspende el sólido en acetonitrilo, se filtra, se lava con acetonitrilo y se seca con alto vacío. Sólido blanco (77%). EM (Turbo Spray): m/z = 599,194 [M+H].

Compuestos intermedios

a) 4-[2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-etoxi]-3,5-dimetil-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-etanol, 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N'N'N-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Sólido ligeramente amarillo (27%). EM (Turbo Spray): m/z = 556,178 [M+H].

b) 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-etanol

A una solución enfriada con hielo de 1,18 g (2,68 mmoles) de ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-acético en 20 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,15 g (4,01 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante durante 1,25 h a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de una solución acuosa saturada de tartrato sódico-potásico, se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el aceite restante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Sólido ligeramente amarillo (39%). EM (Turbo Spray): m/z = 427,1 [M+H].

c) ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-acético

A una suspensión de 3,05 g (5,46 mmoles) de N-bencil-N-nitroso-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-acetamida en 15 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua se le añade por goteo durante 5 min una solución de 2,29 g (54,57 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 11,14 ml (109 mmoles) de una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % y 10 ml de agua. La mezcla reaccionante se convierte en una solución turbia y se observa que es ligeramente exotérmica (se enfría ocasionalmente con un baño de hielo). Se agita durante 2 h, se ajusta el pH a 4 con 12,48 ml (218 mmoles) de ácido acético. Se extrae tres veces la solución ligeramente amarilla resultante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se trata la espuma amarilla restante con 100 ml de éter de metilo y tert-butilo, se filtra la suspensión ligeramente amarilla resultante, se lava con éter de metilo y tert-butilo y se seca con alto vacío, obteniéndose un primer lote de compuesto (sólido amarillo). Se purifican las aguas madres en un sistema de HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua, obteniéndose otro lote de compuesto (sólido incoloro). Rendimiento total = 49%. EM (Turbo Spray): m/z = 441,3 [M+H].

d) N-bencil-N-nitroso-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-acetamida

A una solución enfriada con hielo de 3,10 g (5,85 mmoles) de N-bencil-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-acetamida en 19,1 ml (333 mmoles) de ácido acético y 40,14 ml (708 mmoles) de anhídrido acético se le añaden en porciones durante 20 min 2,02 g (29,25 mmoles) de nitrito sódico. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra. Se recoge el residuo en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y se ajusta el pH a 7 por adición de bicarbonato sódico sólido. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad. Espuma amarilla (85%). EM (Turbo Spray): m/z = 559,2 [M+H].

e) N-bencil-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-(4,4-difluor-ciclohexil)-acetamida

A una solución de 3,8 g (15,56 mmoles) de (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 73, compuesto intermedio g) en 38 ml de metanol se le añaden 2,54 g (17,12 mmoles) de 4,4-difluorciclohexanona (producto comercial). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 5 min, se trata con 2,44 g (15,58 mmoles) de ácido p-clorobenzoico, después se añaden 1,9 ml (15,56 mmoles) de isocianuro de bencilo (producto comercial). A la suspensión viscosa se le añaden 12 ml de metanol y se hace reaccionar durante 22,5 h. Después se añaden por goteo durante 5 min 19,45 ml (77,80 mmoles) de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Pasadas 4,5 h se añaden otros 19,45 ml (77,80 mmoles) de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Después de 24 h, se vierte la suspensión sobre 300 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Sólido ligeramente amarillo (76%). EM (Turbo Spray): m/z = 530,2 [M+H].

Ejemplo 135

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclopentil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

A una solución de 0,17 g (0,34 mmoles) de 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo en 4 ml de o-xileno se le añaden 0,231 g (1,68 mmoles) de clorhidrato de trietilamina y 0,109 g (1,68 mmoles) de azida sódica y se calienta la solución a 150°C (temperatura del baño de aceite) durante 19,5 h. Se añaden otros 0,231 g (1,68 mmoles) de clorhidrato de trietilamina y 0,109 g (1,68 mmoles) de azida sódica, se calienta la mezcla reaccionante durante 4 h más y se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se vierte la

mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico, se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se suspende el residuo en acetonitrilo, se filtra y se lava con acetonitrilo. Se purifica el material en bruto resultante por HPLC preparativa (columna Zorbax) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua que contiene un 0,5 % de ácido fórmico. Sólido blanco (18%). EM (Turbo Spray): m/z = 549,199 [M+H].

#### Compuestos intermedios

- 10 a) 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo  
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, compuesto intermedio, a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-etanol, 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N'N'N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran. Se disuelve la espuma ligeramente amarilla resultante en acetonitrilo, después de lo cual se produce la cristalización. Se filtra la suspensión, se lava con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se seca con alto vacío. Sólido blanco (34%). EM (Turbo Spray): m/z = 506,182 [M+H].
- 15 b) 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-etanol  
A una solución enfriada con hielo de 2,0 g (5,12 mmoles) de ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclopentil-acético en 55 ml de tetrahidrofurano se le añaden en porciones 0,29 g (7,64 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se retira el baño de enfriamiento, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 h y se vierte sobre 200 ml de una solución acuosa saturada de tartrato. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Sólido amarillo (68%). EM (Turbo Spray): m/z = 377,2 [M+H].
- 20 c) ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclopentil-acético  
A una suspensión enfriada con hielo de 8,10 g (15,91 mmoles) de N-bencil-N-nitroso-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-acetamida en 45 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua se le añade por goteo durante 30 min una solución de 6,68 g (159 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 32,50 ml (318 mmoles) de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% y 15 ml de agua. Se agita a temperatura ambiente durante 4,5 h, se añaden 150 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo y se ajusta el pH a 1 añadiendo ácido clorhídrico acuoso del 25 %. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo:metanol (de 100:0:0 a 0:100:0 a 0:85:15). Sólido blanco mate (55%). EM (Turbo Spray): m/z = 391,1 [M+H].
- 30 d) N-bencil-N-nitroso-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-acetamida  
A una solución enfriada con hielo de 9,50 g (19,79 mmoles) de N-bencil-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-acetamida en 64,53 ml (1128 mmoles) de ácido acético y 135,84 ml (2395 mmoles) de anhídrido acético se le añaden en porciones durante 60 min 6,83 g (99 mmoles) de nitrito sódico. Se agita la mezcla reaccionante en un baño de hielo durante 1 h, después a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla y se recoge el residuo en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y se añade el bicarbonato sódico sólido para ajustar el pH a 7. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica la espuma marrón restante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano y acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Sólido amarillo (72%). EM (Turbo Spray): m/z = 509,2 [M+H].
- 35 e) N-bencil-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopentil-acetamida  
A una solución de 5,0 g (20,47 mmoles) de (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 73, compuesto intermedio g) en 50 ml de metanol se le añaden 2,21 g (22,57 mmoles) de ciclopentanocarbaldehído (producto comercial). Se agita a temperatura ambiente durante 5 min y se añaden 3,2 g (20,5 mmoles) de ácido p-clorobenzoico y 2,5 ml (20,47 mmoles) de isocianuro de bencilo (producto comercial). Se agita durante 19 h, se añaden por goteo durante 5 min 38,38 ml (153,52 mmoles) de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Después de 5 h se vierte la solución sobre 500 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Espuma ligeramente amarilla (97%). EM (Turbo Spray): m/z = 480,1 [M+H].
- 40  
45  
50  
55  
60  
65



## Ejemplo 136

2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclopropil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo. Sólido incoloro (83%). EM (Turbo Spray): m/z = 521,168 [M+H].

## Compuestos intermedios

10 a) 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-etoxi}-3,5-dimetil-benzonitrilo

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-etanol, 3,5-dimetil-4-hidroxibenzonitrilo (producto comercial), tri-n-butilfosfina y N'N'N'-tetrametilazodicarboxamida. Se purifica el compuesto por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40). Se cromatografía de nuevo el sólido así obtenido en un sistema de HPLC preparativa empleando una columna Phenomenex Gemini y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua (que contiene un 5% de ácido fórmico). Espuma blanca (20%). EM (Turbo Spray): m/z = 478,149 [M+H].

20 b) 2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-etanol

25 A una suspensión enfriada con hielo de 3,0 g (8,27 mmoles) de ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclopropil-acético en 105 ml de tetrahidrofurano se le añaden en porciones 0,47 g (12,4 mmoles) de hidruro de litio y aluminio. Se quita el baño de enfriamiento, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 200 ml de una solución de tartrato sódico-potásico y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose un sólido amarillo que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran hasta que se inicia la precipitación. Se filtra la suspensión y se lava con n-heptano, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco mate (56%). EM (Turbo Spray): m/z = 349,2 [M+H].

30 c) ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclopropil-acético

35 A una suspensión enfriada con hielo de 10,15 g (21,11 mmoles) de N-bencil-N-nitroso-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-acetamida en 60 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de agua se le añade por goteo durante 30 min una solución de 8,86 g (211 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 43,1 ml (422 mmoles) de una solución de peróxido de hidrógeno al 30% y 30 ml de agua. Se agita a temperatura ambiente durante 2,25 h y se ajusta el pH a 3 añadiendo 70 ml de ácido acético y ácido clorhídrico acuoso del 25%. Se extrae tres veces la solución ligeramente amarilla resultante con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca con sulfato magnésico y se filtra, se concentra la solución hasta que se forma una suspensión. Se filtra esta suspensión y se lava con acetato de etilo, obteniéndose el compuesto en forma de sólido blanco (56%). EM (Turbo Spray): m/z = 363,2 [M+H].

40 d) N-bencil-N-nitroso-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-acetamida

45 A una solución enfriada con hielo de 13,15 g (29,1 mmoles) de N-bencil-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-acetamida en 95 ml (1,659 moles) de ácido acético y 199,7 ml (3,52 moles) de anhídrido acético se le añaden en porciones durante 60 min 10,04 g (145 mmoles) de nitrito sódico. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla, se recoge el residuo en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo y se ajusta el pH a 7 con bicarbonato sódico sólido. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (53%). EM (Turbo Spray): m/z = 481,1 [M+H].

55 e) N-bencil-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclopropil-acetamida

60 A una solución de 7,2 g (29,48 mmoles) de (2-amino-4,5-difluor-fenil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 73, compuesto intermedio g) en 75 ml de metanol se le añaden 2,48 g (35,37 mmoles) de ciclopropanocarbaldéhid (producto comercial). Se agita a temperatura ambiente durante 5 min, se trata la solución con 4,62 g (29,5 mmoles) de ácido 4-clorobenzoico (producto comercial) y después se le añaden 3,6 ml (29,47 mmoles) de isocianuro de bencilo (producto comercial). Se agita la solución formada a temperatura ambiente durante 23 h, después se le añaden por goteo durante 5 min 36,85 ml (147 mmoles) de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Se agita la suspensión resultante durante 23 h y se vierte sobre 500 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 50:50). Sólido ligeramente amarillo (99%). EM (Turbo Spray): m/z = 452,1 [M+H].

## Ejemplos 137 y 138

5 Se obtienen los compuestos epigrafiados de modo similar al ejemplo 4, a partir del (+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-cis-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo y (+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo, respectivamente. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 1 y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo en un sistema de HPLC preparativa empleando una columna Phenomenex Gemini y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo y agua (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

10 ácido (+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-cis-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxílico

15 Espuma incolora. EM (Turbo Spray): m/z = 516,3 [M+H].

ácido (+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxílico

20 Espuma incolora. EM (Turbo Spray): m/z = 516,3 [M+H].

Compuestos intermedios

25 a) (+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-cis-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo

y

(+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo

30 A una solución de 0,008 g (0,026 mmoles) de dicloruro de dibutil-estaño en 1 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,10 g (0,26 mmoles) de (-)-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilamina, 0,044 g (0,26 mmoles) de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (producto comercial) y 0,06 ml (0,52 mmoles) de fenilsilano. Se calienta la solución amarilla pálida a 100°C por irradiación de microondas durante 7 min. Se trata la mezcla reaccionante con gel de sílice, se concentra la suspensión a sequedad y se guarda a 4°C durante una noche. Se purifica el residuo y se separan los isómeros por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40).

35 (+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-cis-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo

40 Espuma incolora. EM (Turbo Spray): m/z = 544,3 [M+H].

y (+)- o (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino)-ciclohexanocarboxilato de etilo

Sólido cero ligeramente marrón. EM (Turbo Spray): m/z = 544,3 [M+H].

45 b) (-)-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilamina

A una solución de 0,93 g (2,3 mmoles) de la (+)- o (-)-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-acetamida en tetrahidrofurano se le añaden 0,29 ml (2,3 mmoles) de etil-eterato de trifluoruro de boro. Se agita la mezcla durante 5 min y se le añaden por goteo 4,61 ml (4,61 mmoles) de un complejo de borano-THF (solución 1M en tetrahidrofurano). Se agita la mezcla a 50°C durante 55 h. Se vierte la solución sobre 12 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de metanol (desprendimiento de gases) y se agita durante 1 h. Se añaden 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M. Se reúnen las fases acuosas, se ajustan a pH 10 con hidróxido sódico acuoso del 32% y una solución acuosa 1M de hidróxido sódico. Se extrae tres veces la mezcla turbia con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad. Espuma blanca (22%). EM (Turbo Spray): m/z = 390,3 [M+H].

55 c) (+)- o (-)-2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-acetamida

A una solución turbia de 1 g (2,47 mmoles) de ácido (-)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético en 15 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden 0,264 g (4,94 mmoles) de cloruro amónico, 0,42 ml (2,47 mmoles) de etil-diisopropilamina, 0,378 g (2,47 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol monohidratado y 0,947 g (4,94 mmoles) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h y se vierte sobre agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con agua, una vez con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con acetato de etilo. Sólido incoloro (93%). EM (Turbo Spray): m/z = 404,3 [M+H].

d) ácido (+)- y (-)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético por HPLC quirál preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 5% de etanol (que contiene un 0,5% de ácido trifluoracético).

ácido (-)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético  
Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 403,3 [M-H].

ácido (+)-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético  
Sólido incoloro. EM (Turbo Spray): m/z = 403,3 [M-H].

e) ácido [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acético

A una solución de 0,17 g (0,469 mmoles) de [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetato de etilo (ejemplo 1, compuesto intermedio b) en 4 ml de dioxano y 2 ml de agua se le añaden 34 mg (1,42 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se agita la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se concentra parcialmente la solución, se diluye con 2 ml de agua y se ajusta el pH a 1-2 con ácido clorhídrico acuoso 1M. Se agita la suspensión resultante durante 30 min y se filtra. Se lava a fondo la torta del filtro con agua y se seca con alto vacío. Sólido incoloro (83%). EM (Turbo Spray): m/z = 333,3 [M-H].

Ejemplo 139

{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina

A una suspensión de 0,08 g (0,16 mmoles) de 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilamino}-benzonitrilo en 2 ml de o-xileno se le añaden 0,112 g (0,81 mmoles) de clorhidrato de trietilamina y 0,053 g (0,82 mmoles) de azida sódica. Se calienta la mezcla resultante a 145°C. Después de 72 h se añaden otros 0,112 g (0,81 mmoles) de clorhidrato de trietilamina y 0,053 g (0,82 mmoles) de azida sódica y se eleva la temperatura del baño de aceite a 160°C. Después de 24 h se retira el baño de aceite y se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se disuelve el sólido ligeramente marrón resultante en acetato de etilo. Se concentra, se forma una suspensión que se filtra y se lava con acetato de etilo. Se recoge el sólido resultante en 2 ml de acetonitrilo, se calienta a reflujo y se enfría a 4°C. Se filtra la suspensión, se lava el sólido con acetonitrilo y se seca con alto vacío. Sólido ligeramente marrón (25%). EM (Turbo Spray): m/z = 534,2 [M+H].

Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilamino}-benzonitrilo

A una solución de 7 mg (0,023 mmoles) de dicloruro de dibutil-estaño en 1 ml de tetrahidrofurano se le añaden 0,10 g (0,23 mmoles) de [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetaldehído (ejemplo 143, compuesto intermedio c), 0,038 g (0,23 mmoles) de 4-aminobenzonitrilo (producto comercial) y 0,06 ml (0,46 mmoles) de fenilsilano (producto comercial). Se calienta la solución amarilla pálida a 100°C por irradiación de microondas durante 21 min. Se trata la solución ligeramente amarilla con gel de sílice y se concentra la suspensión a sequedad. Se purifica el sólido restante por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se cromatografían por segunda vez en las mismas condiciones, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (67%). EM (Turbo Spray): m/z = 491,2 [M+H].

Ejemplo 140

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4, a partir del 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (96%). EM (Turbo Spray): m/z = 527,1 [M+H].

Compuesto intermedio

4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoato de metilo

A una solución de 74 mg (0,44 mmoles) de 4-mercaptobenzoato de metilo en 3 ml de N,N-dimetilformamida se le añaden a 0°C 61 mg (0,44 mmoles) de carbonato potásico. Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min y se le añaden a la misma temperatura 200 mg (0,44 mmoles) de 1-(2-bromo-1-ciclohexil-etil)-2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-

1H-benzoimidazol (ejemplo 34, compuesto intermedio). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de ácido cítrico acuoso del 10% y 30 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (65%). EM (Turbo Spray) m/z = 541,2 [M+H].

#### 10 Ejemplo 141

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico

15 A una solución de 50 mg (0,095 mmoles) de ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico (ejemplo 141) en 2 ml de diclorometano se le añaden a 0°C 47 mg (0,19 mmoles) de ácido 3-cloroperbenzoico (producto comercial). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de diclorometano y 30 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y se separan las fases. Se extraen las fases acuosas por segunda vez con 30 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo:metanol (de 100:0 a 0:100:0 a 0:50:50), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (72%). EM (Turbo Spray): m/z = 559,2 [M+H].

#### 25 Ejemplo 142

ácido 4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico

30 A una solución de 115 mg (0,227 mmoles) de ácido 4-{{E y Z}-3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoico en 3 ml de acetato de etilo se le añaden 30 mg de paladio al 5% sobre carbón y 3 ml de metanol. Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante durante 2 h con una presión de hidrógeno de 1,5 bares. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (53%). EM (Turbo Spray): m/z = 475,2 [M+H].

#### 35 Compuestos intermedios

a) ácido 4-{{E y Z}-3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoico

40 A una solución de 165 mg (0,317 mmoles) de 4-{{E y Z}-3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoato de metilo en 3 ml de dioxano se le añaden 3 ml de agua y 40 mg (0,950 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 4 h. Se elimina el dioxano con vacío. Se añaden con agitación 1,11 ml (1,108 mmoles) de ácido clorhídrico 1N. Se vierte la mezcla sobre 40 ml de ácido clorhídrico acuoso 1N y 40 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 40 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 40 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo:metanol (de 100:0:0 a 0:100:0 a 0:50:50), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (77%). EM (Turbo Spray): m/z = 507,2 [M+H].

50 b) 4-{{E y Z}-3-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-3-ciclohexil-propenil}-benzoato de metilo  
A una solución enfriada con hielo de 278 mg (0,566 mmoles) de bromuro de 4-carbometoxibencil-trifenilfosfonio en 4 ml de tetrahidrofurano se le añaden 63 mg (0,566 mmoles) de tert-butóxido potásico. Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min y se le añaden a 0°C 220 mg (0,566 mmoles) de [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetaldehído. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de ácido cítrico acuoso del 10% y 30 ml de acetato de etilo. Se separa la fase acuosa y se extrae por segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). EM (Turbo Spray): m/z = 521,3 [M+H].

60 c) [2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-ciclohexil-acetaldehído  
A una solución de 200 mg (0,512 mmoles) de 2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanol (ej. 1, compuesto intermedio c) en 2 ml de diclorometano se le añaden 1,59 ml (2,17 g, 0,768 mmoles) de 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodol-3-(1H)-ona (periodinano de Dess-Martin; al 15 % en peso en diclorometano). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se vierte sobre 30 ml de

diclorometano y 30 ml de agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 30 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el producto en forma de sólido incoloro (74%). EM (Turbo Spray): m/z = 389,2 [M+H].

Ejemplos 143 y 144

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico (ejemplo 143) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 20% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

ácido (-)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico

Sólido ligeramente amarillo. EM (Turbo Spray): m/z = 475,1 [M+H].

ácido (+)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico

Sólido ligeramente amarillo. EM (Turbo Spray): m/z = 475,1 [M+H].

Ejemplo 145

ácido 4-{3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico

A una solución de 180 mg (0,327 mmoles) de 4-{3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoato de metilo en 3 ml de dioxano se le añaden 3 ml de agua y 41 mg (0,98 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado. Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 4 h y se vierte sobre 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M y 30 ml de acetato de etilo. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo:agua (de 50:50 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (78%). EM (Turbo Spray): m/z = 536,236 [M+H].

Compuestos intermedios

a) 4-{3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoato de metilo

A una solución de 210 mg (0,383 mmoles) de 4-{{(E)-3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propenil}-benzoato de metilo en 4 ml de metanol se le añaden 30 mg de Pd al 5% sobre carbón. Se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de hidrógeno de 1,5 bares y agitación vigorosa durante 1 hora, se filtra a través de Dicalite y se concentra con vacío. Aceite incoloro (90%). EM (Turbo Spray): m/z = 550,4 [M+H].

b) 4-{{(E)-3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propenil}-benzoato de metilo

A una solución de 296 mg (0,60 mmoles) del bromuro de 4-carbometoxibencil-trifenilfosfonio en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden a 0°C 68 mg (0,602 mmoles) de tert-butóxido potásico y se agita la mezcla reaccionante durante 15 min. Después se añaden a 0°C 250 mg (0,60 mmoles) de ciclohexil-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetaldehído. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 30 ml de ácido cítrico acuoso del 10% y 30 ml de acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa por segunda vez con 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 30 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato de etilo (de 100:0 a 70:30). Sólido incoloro (67%). EM (Turbo Spray): m/z = 547,2 [M+H].

c) ciclohexil-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-acetaldehído

A una solución de 3,0 g (7,19 mmoles) de 2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etanol (ejemplo 73, compuesto intermedio b) en 30 ml de diclorometano se le añaden 30,48 g (10,78 mmoles) de 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3-(1H)-ona (periyodinano de Dess-Martin, al 15 % en peso en diclorometano). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 300 ml de diclorometano y 300 ml de agua y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con 300 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 300 ml de salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice empleando un sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluyendo con un gradiente de n-heptano:acetato

de etilo (de 100:0 a 60:40), obteniéndose el producto en forma de espuma incolora (74%). EM (Turbo Spray): m/z = 416,4 [M+H].

Ejemplos 146 y 147

5 Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación de los estereoisómeros del ácido 4-{3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil}-benzoico (ejemplo 146) por HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD) eluyendo con n-heptano / un 10% de etanol (que contiene un 0,5 % de ácido fórmico).

10 ácido (-)-4-{3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil}-benzoico

EM (Turbo Spray): m/z = 536,2 [M+H].

15 ácido (+)-4-{3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil}-benzoico

EM (Turbo Spray): m/z = 536,2 [M+H].

Ejemplo A

20 Se puede utilizar un compuesto de la fórmula (I) de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

		por tableta
	ingrediente activo	200 mg
	celulosa microcristalina	155 mg
25	almidón de maíz	25 mg
	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
		-----
		425 mg

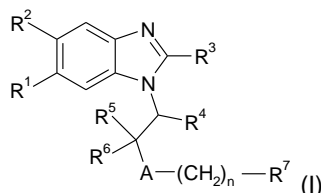
30 Ejemplo B

Se puede utilizar un compuesto de la fórmula (I) de una manera de por sí conocida como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la composición siguiente:

		por cápsula
	ingrediente activo	100,0 mg
35	almidón de maíz	20,0 mg
	lactosa	95,0 mg
	talco	4,5 mg
	estearato magnésico	0,5 mg
		-----
40		220,0 mg

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



5 en la que

A es oxígeno, azufre, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> o NR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno;

10 R<sup>3</sup> es fenilo, fenilo sustituido, piridinilo o piridinilo sustituido, dichos fenilo y piridinilo sustituidos son fenilo y piridinilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, alcoxi y halógeno;

R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo o fenilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo;

15 o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo;

R<sup>7</sup> es cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirimidinilo, pirimidinilo sustituido, tieno[2,3-c]piridinilo o tieno[2,3-c]piridinilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirimidinilo sustituido y tieno[2,3-c]piridinilo sustituido son cicloalquilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo y tieno[2,3-c]piridinilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo,

20 haloalquilo, alcoxi, carboxi, carboxialcoxi, carboxicicloalcoxi, halógeno, isoxazol-3-on-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, [1,2,4]oxadiazolidina-3,5-diona-2-ilo, tiazolidina-2,4-diona-5-ilo e imidazolidina-2,4-diona-5-ilo;

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

n es el número 0 ó 1;

25 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que A es oxígeno o NR<sup>8</sup>.

30 3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno o ambos flúor al mismo tiempo.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R<sup>3</sup> es fenilo, fenilo sustituido por halógeno o piridinilo sustituido por dos alcoxi.

35 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que R<sup>4</sup> es alquilo, cicloalquilo o fenilo.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R<sup>4</sup> es cicloalquilo o halocicloalquilo.

40 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en los que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son ambos hidrógeno o ambos metilo al mismo tiempo.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en los que R<sup>7</sup> es ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en los que ciclohexilo sustituido, fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, haloalquilo, carboxi, carboxicicloalcoxi, halógeno y 1H-tetrazol-5-ilo.

45 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que R<sup>8</sup> es hidrógeno.

50 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegidos entre:

2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;

(-)-2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;

(+)-2-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclohexil-2-ciclohexilmetoxi-etil)-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;

55 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;

ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;

ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;

ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;

60 ácido 3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;



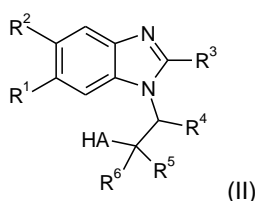




- ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-cicloheptil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclopentil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 5 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclopropil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-cis-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-cis-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 10 {2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etilsulfanil}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etanosulfonil}-benzoico;  
 ácido 4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico;  
 ácido (-)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico;  
 15 ácido (+)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico;  
 ácido 4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico;  
 ácido (-)-4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico; y  
 ácido (+)-4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico.
- 20 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegidos entre:  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-fluor-benzoico;  
 ácido (+)-6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-nicotínico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3-trifluorometil-benzoico;  
 25 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-2,6-difluor-benzoico;  
 ácido (-)-1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropano-  
 carboxílico;  
 ácido (+)-1-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-ciclopropano-  
 carboxílico;  
 30 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-benzoico;  
 ácido 4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoximetil}-3-fluor-benzoico;  
 ácido (-)-2-(6-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-piridin-3-iloxi)-2-metil-propiónico;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 35 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 (-)-2-(4-cloro-fenil)-1-{(S)-1-ciclohexil-2-[2-fluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-dimetil-benzoico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 40 ácido (-)-4-{2-ciclohexil-2-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-etoxi}-3,5-difluor-benzoico;  
 (-)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-1H-benzo-  
 imidazol;  
 ácido (-)-3-cloro-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etoxi}-5-fluor-benzoico;  
 (+)-2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-1H-benzoimidazol;  
 45 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-ciclohexil-2-[2,6-difluor-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-bencimidazol;  
 2-(4-cloro-fenil)-1-{1-(4,4-difluor-ciclohexil)-2-[2,6-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-etil}-5,6-difluor-1H-benzoimidazol;  
 ácido (+)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 ácido (-)-4-{2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-(2-trans-ciclohexil-etilamino))-ciclohexanocarboxílico;  
 {2-[2-(4-cloro-fenil)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-2-ciclohexil-etil}-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amina;  
 50 ácido (-)-4-[3-ciclohexil-3-(5,6-difluor-2-fenil-benzoimidazol-1-il)-propil]-benzoico; y  
 ácido (+)-4-[3-ciclohexil-3-[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5,6-difluor-benzoimidazol-1-il]-propil]-benzoico.

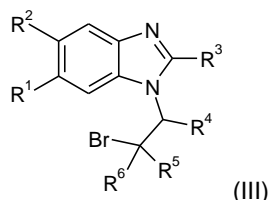
12. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, dicho proceso consiste en uno de los pasos siguientes:

- 55 (a) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



con un compuesto de la fórmula  $R^7(CH_2)_nX$  y después opcionalmente la reacción del producto resultante en presencia de una base o un ácido, en la que A, de  $R^1$  a  $R^7$  y n tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 y en la que X es un grupo saliente;

- 5 (b) la reacción de un compuesto de la fórmula (III)



- 10 con un compuesto de la fórmula  $R^7(CH_2)_nAH$  y después opcionalmente la reacción del producto resultante en presencia de una base o un ácido, en la que A, de  $R^1$  a  $R^7$  y n tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11.

- 15 13. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y un vehículo y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptables.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

- 20 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso como sustancias terapéuticamente activas en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de niveles altos de lípidos y colesterol, en particular un nivel alto de colesterol LDL, nivel alto de triglicéridos, nivel bajo de colesterol HDL, dislipidemia, enfermedades de absorción de colesterol, enfermedad aterosclerótica, enfermedad oclusiva periférica, apoplejía isquémica, diabetes, en especial la diabetes mellitus no dependiente de insulina, el síndrome metabólico, la nefropatía diabética, la obesidad, la enfermedad por cálculos biliares de colesterol, la colestasis/fibrosis del hígado, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la psoriasis, el cáncer, en particular el cáncer gastrointestinal, la osteoporosis, la enfermedad de Parkinson y/o la enfermedad de Alzheimer.
- 25