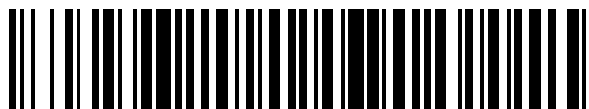


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 191**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 15/00	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 1/18	(2006.01)	A61P 17/02	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 17/10	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 19/06	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2010 PCT/JP2010/053384**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO2010101164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10748758 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2404918**

54 Título: **Derivado de piridina como inhibidor de PPAR γ**

30 Prioridad:

05.03.2009 JP 2009051820

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

15.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHINOZUKA, TSUYOSHI;
TSUKADA, TOMOHARU;
FUJII, KUNIIHIKO y
MORI, MAKOTO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 617 191 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

Derivado de piridina como inhibidor de PPAR γ .

Campo técnico

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

10 La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y/o agente profiláctico para la diabetes (especialmente diabetes de tipo II), hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas, caquexia, psoriasis, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, hipertensión, pancreatitis, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), diabetes mellitus gestacional, enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involutiva, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, síndrome metabólico, o similares, que tiene un efecto de mejorar metabolismo de carbohidratos o de lípidos, un efecto de mejorar la resistencia a insulina, un efecto antiinflamatorio o un efecto de inhibir el crecimiento de células cancerosas, comprendiendo el agente terapéutico y/o agente profiláctico un novedoso derivado de piridina o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del derivado o éster como ingrediente activo.

Técnica antecedente

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

Recientes investigaciones han demostrado que los ligandos que actúan sobre PPAR γ son útiles para la prevención o la mejoría de una patología llamada síndrome metabólico, tal como diabetes de tipo II, hiperinsulinemia, dislipidemia, obesidad, hipertensión, enfermedad aterosclerótica o resistencia a insulina (Documento no de patente 2). Los ligandos que actúan sobre PPAR γ inhiben la producción de citoquinas inflamatorias (Documentos no de patente 3 y 4) e inducen apoptosis para inhibir el crecimiento de células cancerosas (Documento no de patente 5). Por lo tanto, los ligandos también son útiles para la prevención o la mejoría de una enfermedad inflamatoria o cáncer. Ejemplos específicos de los ligandos que activan PPAR γ incluyen pioglitazona (Documento no de patente 6) y rosiglitazona (Documento no de patente 7) clasificados en fármacos de tiazolidinediona ya usados médicamente en el tratamiento de diabetes de tipo II. Estos fármacos de tiazolidinediona tienen efectos secundarios tales como retención de líquidos, aumento del peso corporal y mayores riesgos de cardiopatía. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de productos farmacéuticos más seguros (Documento de patente 1). Muchos investigadores han estado ahora investigando y desarrollando productos farmacéuticos con un objetivo de prevenir o mejorar la resistencia a insulina, enfermedades causadas por inflamación o similares, o síndrome metabólico a través de investigaciones de ligandos que activan o inhiben PPAR α , PPAR γ o PPAR δ (Documento no de patente 8).

40 El documento de patente 2 describe compuestos que tienen un grupo alcoxi, un grupo fenoxi (sustituido), un grupo piridiloxi o similares enlazados a la posición 6 de un grupo bencimidazol como derivados que tienen la misma cadena principal que en los compuestos de la presente invención, y el uso de esos compuestos como agentes terapéuticos para diabetes, hiperglucemia o similares. Sin embargo, en los ejemplos sintéticos en el presente documento, el único grupo piridiloxi en la posición 6 del grupo bencimidazol es un grupo 3-piridiloxi no sustituido. Por otro lado, en los compuestos de la presente invención, un grupo piridiloxi que tiene de 1 a 3 sustituyentes está enlazado a la posición 6 de un grupo bencimidazol.

Documento de patente 1: WO 2004/014308

Documento de patente 2: WO 2008/126732

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

50 Documento no de patente 2: Annual Reviews of Medicine, 53, 409-435 (2002)

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

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

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

Documento no de patente 6: CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, 39, 1440-1445 (1991)

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

Documento no de patente 8: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 38, 71-80 (2003)

Divulgación de la invención**Problemas a resolver por la invención**

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo exhaustivos estudios para desarrollar agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos para trastornos del metabolismo de carbohidratos o de lípidos o enfermedades mediadas por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ . Por lo tanto, los inventores han descubierto que los derivados de piridina que tienen una estructura química específica tienen un excelente efecto hipoglucémico o tienen un efecto de mejorar metabolismo de carbohidratos o de lípidos, un efecto de mejorar la resistencia a insulina o un efecto de mejorar el llamado síndrome metabólico tal como arteriosclerosis, hipertensión, trastorno cardiovascular o complicaciones derivadas de ellos o una patología causada por diversas inflamaciones. Los inventores han descubierto, además, que los compuestos son ligandos que actúan sobre el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ y, por lo tanto, tienen un efecto de inhibir el crecimiento de células cancerosas. Los descubrimientos han llevado a completar la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona novedosos derivados de piridina o ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, o sales farmacológicamente aceptables de los derivados o ésteres, que son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para el síndrome metabólico, específicamente, enfermedades tales como diabetes (especialmente diabetes de tipo II), hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa (ITG), resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas (AGA), hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arteriosclerosis, diabetes mellitus gestacional (DMG) o síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor o enteritis inflamatoria), acné, quemaduras solares, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, enfermedad autoinmunitaria (tal como lupus eritematoso sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad idiopática de Addison, esterilidad masculina, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progresión rápida, miastenia grave, polimiositis, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Behcet o síndrome CREST), pancreatitis, caquexia, cáncer (tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de hígado), leucemia, sarcoma (tal como liposarcoma), osteoporosis, osteoporosis involutiva, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, xeroftalmia, o similares.

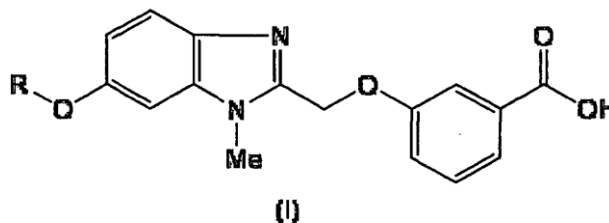
También ventajosamente, se ha descubierto que los compuestos son altamente seguros.

Medios para resolver los problemas

La presente invención se refiere a:

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

[Fórmula 1]



[en la que

R representa un grupo piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes A, El grupo de sustituyentes A representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆, y Me representa un grupo metilo] o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster.

Realizaciones preferidas de la presente invención incluyen:

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

(3) El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con (1) o (2), en el que R es un grupo 2-piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes A;

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

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

(6) Un compuesto que es:

Ácido 3-({6-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,6-difluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico ácido o
 Ácido 3-({6-[(5-etilpiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico
 o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster;

(7) Un compuesto que es:

Ácido 3-({6-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,6-difluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o
 Ácido 3-({6-[(5-etilpiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico
 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

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

Ácido 3-({6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,

Ácido 3-{{6-[[5-fluoro-3-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3-fluoro-5-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3,5-dimetilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5-etil-3-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3-etil-5-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3,6-difluoropiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{1-metil-6-[[3,5,6-trimetilpiridin-2-il]oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[2-metoxipiridin-4-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[2-metoxi-6-metilpiridin-4-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[6-metoxipiridin-3-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o
 Ácido 3-{{6-[[5-etilpiridin-3-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;

(9) Un compuesto que es:

Ácido 3-{{6-[[3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{1-metil-6-[[3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o
 Ácido 3-{{6-[[6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico
 o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto
 o éster:

(10) Un compuesto que es:

Ácido 3-{{6-[[3-etilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5,6-dimetilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5-cloro-3-fluoropiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5-fluoro-3-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3-fluoro-5-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3,5-dimetilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[5-etil-3-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[3-etil-5-metilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{1-metil-6-[[3,5,6-trimetilpiridin-2-il]oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[2-metoxipiridin-4-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[[2-metoxi-6-metilpiridin-4-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico o
 Ácido 3-{{6-[[6-metoxipiridin-3-il]oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico
 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(11) Un compuesto que es:

Ácido 3-{{6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{1-metil-6-[(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico,
 Ácido 3-{{6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico o
 Ácido 3-{{6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi}benzoico;

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

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

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

- (15) Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (16) Ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (17) Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (18) Ácido 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 5 (19) Ácido 3-({6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (20) Ácido 3-({6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (21) Ácido 3-({6-[(3,6-difluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (22) Ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (23) Ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 10 (24) Ácido 3-({6-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (25) Ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (26) Ácido 3-({6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico;
 (27) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) como ingrediente activo;
 15 (28) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso para rebajar la glucemia;
 (29) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes;
 20 (30) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo II;
 (31) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso para activar el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ ;
 (32) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una
 25 composición para su uso para mejorar el metabolismo de carbohidratos o de lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para su uso para inhibir la inflamación o para su uso para inhibir el crecimiento de células cancerosas;
 (33) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por el síndrome metabólico;
 30 (34) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad mediada por el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ ;
 (35) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica activa el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ y mejora la resistencia a insulina para tratar, mejorar, aliviar
 35 y/o prevenir síntomas;
 (36) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus
 40 gestacional o síndrome de ovario poliquístico;
 (37) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involutiva, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia;
 45 (38) La composición farmacéutica de acuerdo con (27), en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de acné, quemaduras solares, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, enfermedad autoinmunitaria, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma o xerofalmia;
 50 (39) Un activador/modulador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ que comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) como ingrediente activo;
 (40) Uso del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (26) para producir una composición
 55 farmacéutica;
 (41) El uso de acuerdo con (40), en el que la composición farmacéutica es una composición para su uso para rebajar la glucemia;
 (42) El uso de acuerdo con (40), en el que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes;
 60 (43) El uso de acuerdo con (40), en el que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo II;
 (44) El uso de acuerdo con (40), en el que la composición farmacéutica es una composición para su uso para activar el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ ;
 (45) El uso de acuerdo con (40), en el que la composición farmacéutica es una composición para su uso para mejorar el metabolismo de carbohidratos o de lípidos, para su uso para mejorar la resistencia a insulina, para su

uso para inhibir la inflamación o para su uso para inhibir el crecimiento de células cancerosas;

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

(47) El uso de acuerdo con (40), en el que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico;

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

(49) El uso de acuerdo con (40), en el que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de acné, quemaduras solares, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, enfermedad autoinmunitaria, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma o xeroftalmia;

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

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

El "grupo alquilo C_1-C_6 " en la presente invención es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo y un grupo hexilo. El grupo es preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo.

El "grupo alcoxi C_1-C_6 " en la presente invención es un grupo en el que el "grupo alquilo C_1-C_6 " mencionado anteriormente está enlazado a un átomo de oxígeno, y es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo s-butoxi, un grupo t-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isopentiloxi y un grupo hexiloxi. El grupo es preferentemente un grupo metoxi o un grupo etoxi, y más preferentemente un grupo metoxi.

El "grupo de sustituyentes A" en la presente invención es un grupo que consiste en el "átomo de halógeno" mencionado anteriormente, el "grupo alquilo C_1-C_6 " mencionado anteriormente y el "grupo alcoxi C_1-C_6 " mencionado anteriormente, y es preferentemente un grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo metoxi.

El "grupo piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes A" en la presente invención es un grupo 2-piridilo, grupo 3-piridilo o grupo 4-piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el "grupo de sustituyentes A" mencionado anteriormente, y es preferentemente un grupo 2-piridilo, grupo 3-piridilo o grupo 4-piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo metoxi.

En la presente invención, R es preferentemente un grupo 2-piridilo, grupo 3-piridilo, o grupo 4-piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo metoxi.

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

El compuesto representado por la fórmula general (I) o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención tiene diversos isómeros debido a que en la molécula existen uno o más átomos de carbono asimétricos. Estos isómeros y mezclas de estos isómeros de la presente invención están todos representados por una única fórmula, específicamente, la fórmula general (I). Por consiguiente, la presente invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en proporciones arbitrarias.

Los estereoisómeros mencionados anteriormente pueden obtenerse sintetizando el compuesto de la presente invención usando un compuesto de materia prima ópticamente activo o usando una técnica de síntesis asimétrica o inducción asimétrica o aislando el compuesto sintetizado de la presente invención mediante un procedimiento de resolución óptica o separación común, si se desea.

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

El "éster farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a un éster del compuesto representado por la fórmula general (I), que tiene un grupo carboxilo y puede, por lo tanto, esterificarse, en el que el éster tiene un residuo éster que es un "grupo protector que puede escindirse in vivo mediante un procedimiento biológico tal como hidrólisis".

El "grupo protector que puede escindirse in vivo mediante un procedimiento biológico tal como hidrólisis" se refiere a un grupo protector que será escindido en el cuerpo humano mediante un procedimiento biológico tal como hidrólisis para generar un ácido libre o una sal del mismo. Si el éster tiene o no dicho grupo protector puede determinarse administrando el éster a animales de laboratorio tales como ratas o ratones y a continuación examinando el fluido corporal de los animales para confirmar si el compuesto original o sal farmacológicamente aceptable del mismo puede detectarse. Los ejemplos del grupo protector incluyen grupos (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,1-dimetil-1-metoxietilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo y t-butoximetilo; grupos (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como 2-metoxietoximetilo; grupos arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ tales como fenilo y naftilo; grupos (ariloxi $\text{C}_6\text{-C}_{14}$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como fenoximetilo; grupos (alcoxi halogenado $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo (el "alcoxi halogenado $\text{C}_1\text{-C}_6$ " es un grupo en el que de 1 a 5 de los "átomos de halógeno" mencionados anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes, están enlazados al "grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ " mencionado anteriormente); grupos bis(alcoxi halogenado $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como bis(2-cloroetoxi)metilo; grupos (alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonil(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como metoxicarbonilmetilo; grupos ciano(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como cianometilo y 2-cianoetilo; grupos (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)tiometilo tales como metiltiometilo y etiltiometilo; grupos (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$)tiometilo tales como feniltiometilo y naftiltiometilo; grupos (alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como 2-metanosulfoniletilo; grupos (alquilsulfonilo halogenado $\text{C}_1\text{-C}_6$)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como 2-trifluorometanosulfoniletilo; grupos (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{14}$) sulfonil (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como 2-bencenosulfoniletilo y 2-toluenosulfoniletilo; grupos 1-(aciloxi)-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como 1-(aciloxi)metilo y 1-(aciloxi)etilo; grupos ftalidilo tales como ftalidilo, dimetilftalidilo y dimetoxiftalidilo; grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropyl, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo; y grupos carboxil(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) tales como carboximetilo.

Procedimientos de selección y producción del "grupo protector que puede escindirse in vivo mediante un procedimiento biológico tal como hidrólisis" se describen en los documentos Design of Prodrugs, Elsevier, Ámsterdam 1985 e Iyakuhi No Kaihatsu [Development of Pharmaceuticals], Vol. 7, Bunshi Sekkei [Molecular Design], Hirokawa Shoten, publicado en 1990, por ejemplo.

La "sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster" se refiere a una sal que no tiene toxicidad significativa y puede usarse como un medicamento. El compuesto representado por la fórmula general (I) o éster farmacológicamente aceptable del mismo puede convertirse en una sal haciendo reaccionar un grupo básico con un ácido o haciendo reaccionar un grupo ácido con una base.

Los ejemplos de la sal basada en un grupo básico incluyen hidrohaluros tales como hidrofluoruros, hidrocioruros, hidrobromuros e hidroyoduros; sales de ácidos inorgánicos tales como nitratos, percloratos, sulfatos y fosfatos; sulfonatos de alquilo tales como metanosulfonatos y etanosulfonatos; sulfonatos de haloalquilo tales como trifluorometanosulfonatos; sulfonatos de arilo, tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, ascorbatos, tartratos, oxalatos y maleatos.

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

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

El compuesto representado por la fórmula general (I) o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención puede absorber algunos otros disolventes específicos para formar un solvato, y dicho solvato también está incluido en la sal de la presente

invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención es preferentemente el compuesto representado por la fórmula general (I) o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención, y más preferentemente el compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención.

Efectos ventajosos de la invención

Se ha descubierto que los compuestos representados por la fórmula general (I) o ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, o sales farmacológicamente aceptables de los compuestos o ésteres de acuerdo con la presente invención tienen un excelente efecto hipoglucémico, un efecto de mejorar el metabolismo de carbohidratos o de lípidos, un efecto de mejorar la resistencia a insulina o un efecto de mejorar el llamado síndrome metabólico tales como arteriosclerosis, hipertensión, trastorno cardiovascular o complicaciones derivadas de ellos o una patología causada por diversas inflamaciones. También se ha descubierto que los compuestos son ligandos que actúan sobre el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ y, por lo tanto, tienen un efecto de inhibir el crecimiento de células cancerosas. Los compuestos son útiles en un agente terapéutico o agente profiláctico para el síndrome metabólico, específicamente, una enfermedad tal como diabetes, hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa (ITG), resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas (AGA), hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arteriosclerosis, diabetes mellitus gestacional (DMG) o síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor o enteritis inflamatoria), acné, quemaduras solares, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, enfermedad autoinmunitaria (tal como lupus eritematoso sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, escleritis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad idiopática de Addison, esterilidad masculina, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progresión rápida, miastenia grave, polimiositis, escleritis múltiple, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Behcet o síndrome CREST), pancreatitis, caquexia, cáncer (tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de hígado), leucemia, sarcoma (tal como liposarcoma), osteoporosis, osteoporosis involutiva, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia o xeroftalmia. También pueden usarse como un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente.

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

Modo para llevar a cabo la invención

El compuesto representado por la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede producirse de acuerdo con los procedimientos A a D descritos a continuación.

El disolvente usado en la reacción en cada etapa de los siguientes procedimientos A a D no está limitado particularmente, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida. El disolvente se selecciona entre el siguiente grupo de disolventes, por ejemplo. El grupo de disolventes consiste en hidrocarburos tales como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroína y ciclohexano; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dimetílico de dietilenglicol y éter metílico de ciclopentilo; alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y Methyl Cellosolve; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfonas tales como sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, 4-metil-2-pentanona, metil isobutil cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitro tales como nitroetano y nitrobenceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico y ácido trifluoroacético; agua; y disolventes mixtos de los mismos.

Los ejemplos de la base usada en la reacción en cada etapa de los siguientes procedimientos A a D incluyen bases inorgánicas, tales como carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e

hidróxido de litio; y fluoruros de metales alcalinos tales como fluoruro de sodio y fluoruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butoxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butoxido de potasio y metóxido de litio; trialquilsilanolatos de metales alcalinos tales como trimetilsilanolato de sodio, trimetilsilanolato de potasio y trimetilsilanolato de litio; mercaptanos de metales alcalinos tales como metil mercaptano de sodio y etil mercaptano de sodio; bases orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y bases organometálicas tales como butillitio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

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

En la reacción, en cada etapa de los siguientes procedimientos A a D, cada compuesto deseado se recoge a partir de la mezcla de reacción de acuerdo con procedimientos convencionales después de la finalización de la reacción. El compuesto deseado se obtiene de la siguiente manera, por ejemplo. La mezcla de reacción es materia neutralizada apropiadamente e insoluble, si está presente, se retira por filtración. A continuación, se añaden agua y un disolvente orgánico inmiscible tal como acetato de etilo, y la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se separa. La capa orgánica se lava con agua o similares y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro o similares y se filtra. A continuación, el disolvente se evapora. El compuesto deseado resultante puede aislarse y purificarse si fuera necesario combinando apropiadamente procedimientos habituales, por ejemplo, procedimientos usados adecuadamente para aislamiento y purificación de compuestos orgánicos tales como recristalización y reprecipitación y eluyendo con un eluyente apropiado mediante aplicación de cromatografía. El compuesto deseado insoluble en un disolvente puede purificarse lavando el producto impuro sólido resultante con un disolvente. El compuesto deseado en cada etapa también puede usarse como tal para la siguiente reacción sin purificación.

En la reacción, en cada etapa de los siguientes procedimientos A a D, R y Me son tal como se han definido anteriormente, X representa un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro en el compuesto representado por la fórmula general (II) y el compuesto representado por la fórmula general (XI), y preferentemente un átomo de flúor o un átomo de bromo en el compuesto representado por la fórmula general (XX)), Y representa un grupo protector para el grupo carboxilo (un grupo protector usado generalmente en química de síntesis orgánica, preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆, y más preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo) y Z representa un grupo alcoxi C₁-C₆ (preferentemente un grupo metoxi).

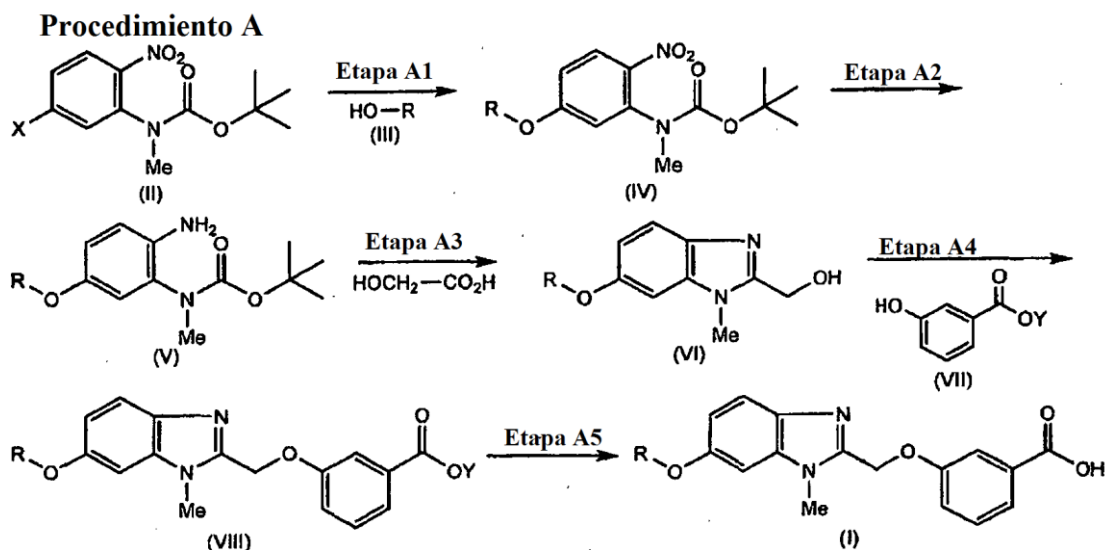
El "grupo protector para el grupo carboxilo", tal como se ha definido anteriormente para Y, se refiere a un grupo protector que puede escindirse mediante un procedimiento químico tal como hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis y representa un grupo protector usado generalmente en química de síntesis orgánica (véase T. W. Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999), por ejemplo). Dicho grupo protector no está particularmente limitado, siempre que sea un grupo protector para un grupo carboxilo usado en el campo de la química de síntesis orgánica. Los ejemplos del grupo protector incluyen grupos alquilo C₁-C₆; grupos alqueno C₂-C₆ tales como etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo; grupos alquino C₂-C₆ tales como etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo; grupos alquilo halogenados C₁-C₆ tales como trifluorometilo y triclorometilo; grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tales como hidroximetilo y 2-hidroxietilo; grupos (alquilC₂-C₇ carbonil)-(alquilo C₁-C₆) tales como acetilmetilo; grupos aralquilo tales como bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo, 9-antrilmetilo, 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo y 4-cianobencilo; y grupos sililo tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-t-butilsililo, triisopropilsililo, difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo. Los ejemplos preferidos incluyen grupos alquilo y grupos aralquilo C₁-C₆, los ejemplos más preferidos incluyen grupos alquilo C₁-C₆, y los ejemplos particularmente preferidos incluyen un grupo metilo y un grupo etilo.

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

La reacción, en cada etapa de los procedimientos A a D, se describirá a continuación.

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

[Fórmula 2]



Etapa A1

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (IV).

- 5 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) con un compuesto representado por la fórmula general (III) en un disolvente en presencia de una base.

El compuesto representado por la fórmula general (II) y el compuesto representado por la fórmula general (III) usados en esta etapa son compuestos conocidos o se producen fácilmente a partir de compuestos conocidos como materiales de partida mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar a un procedimiento conocido.

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

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

- 15 La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de 50 °C a 150 °C, y preferentemente de 80 °C a 120 °C.

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

Etapa A2

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (V).

- 20 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (IV) con hierro en un disolvente en presencia de un ácido débil o reduciendo el compuesto representado por la fórmula general (IV) en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

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

- 25 El ácido débil usado en esta etapa es preferentemente ácido acético o cloruro de amonio, y más preferentemente cloruro de amonio.

- 30 El catalizador de paladio usado en esta etapa es, por ejemplo, un catalizador de paladio divalente o un catalizador de paladio de valencia cero, preferentemente paladio sobre carbón activo, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno)paladio (II), acetilacetona paladio (II), sulfuro de paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), tetrafluoroborato de tetrakis(acetonitrilo)paladio (II) o un dímero de cloruro de arilo-paladio, más preferentemente paladio sobre carbón activo o acetato de paladio (II), y aún más preferentemente paladio sobre carbón activo.

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

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

Etapa A3

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VI).

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

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

- 10 La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de 50 °C a 150 °C, y preferentemente de 80 °C a 120 °C.

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

Etapa A4

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

- 15 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (VI) con un compuesto representado por la fórmula general (VII) en un disolvente en presencia de un agente de condensación.

El compuesto representado por la fórmula general (VII) usado en esta etapa es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido como material de partida mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar a un procedimiento conocido.

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

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

- 25

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

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

Etapa A5

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (I).

- 30 Esta etapa se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos (tales como un procedimiento descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, 1999, publicado por Wiley-Interscience Publication)). Un ejemplo donde Y es un grupo alquilo C1-C6 se demostrará a continuación.

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (VIII) con una base en un disolvente.

- 35 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un éter o un alcohol, y más preferentemente tetrahidrofurano, dioxano o metanol.

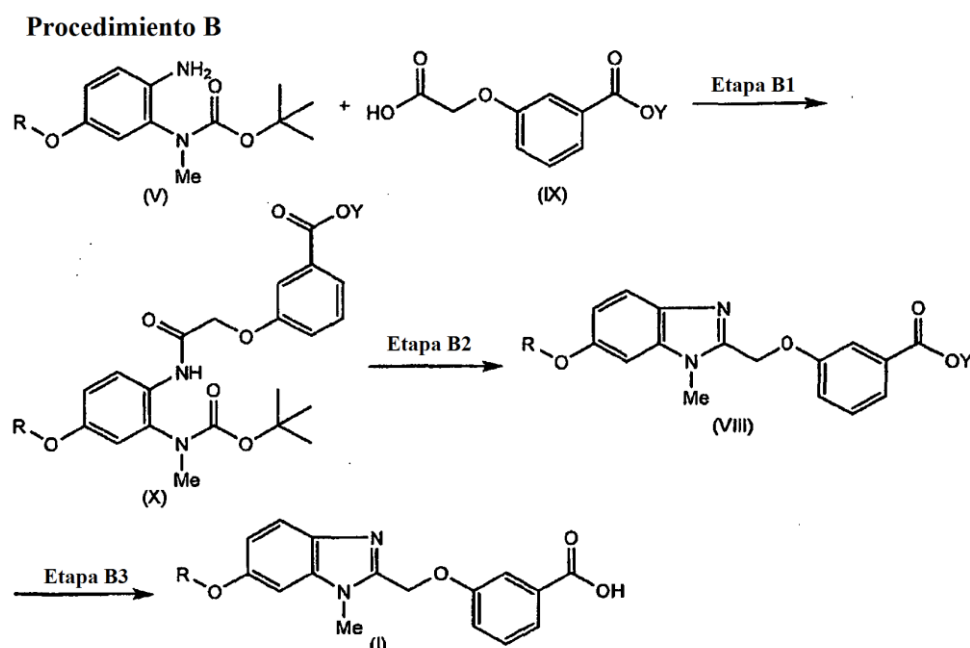
La base usada en esta etapa es preferentemente un hidróxido de metal alcalino, más preferentemente hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, y aún más preferentemente hidróxido de sodio.

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

- 40 El tiempo de reacción en esta reacción es habitualmente de 0,5 a 24 horas, y preferentemente de 1 a 10 horas.

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

[Fórmula 3]

**Etapa B1**

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (X).

- 5 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (V) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) en un disolvente en presencia de un agente de condensación y una base.

10 El compuesto representado por la fórmula general (IX) usado en esta etapa es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido como material de partida mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar a un procedimiento conocido.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un éter, una amida o un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano.

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

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

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

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

Etapa B2

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (X) con un ácido en un disolvente.

30 El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un éter, una amida o un alcohol, y más preferentemente 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o etanol.

El ácido usado en esta etapa es preferentemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido bencenosulfónico, y más preferentemente ácido clorhídrico.

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

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

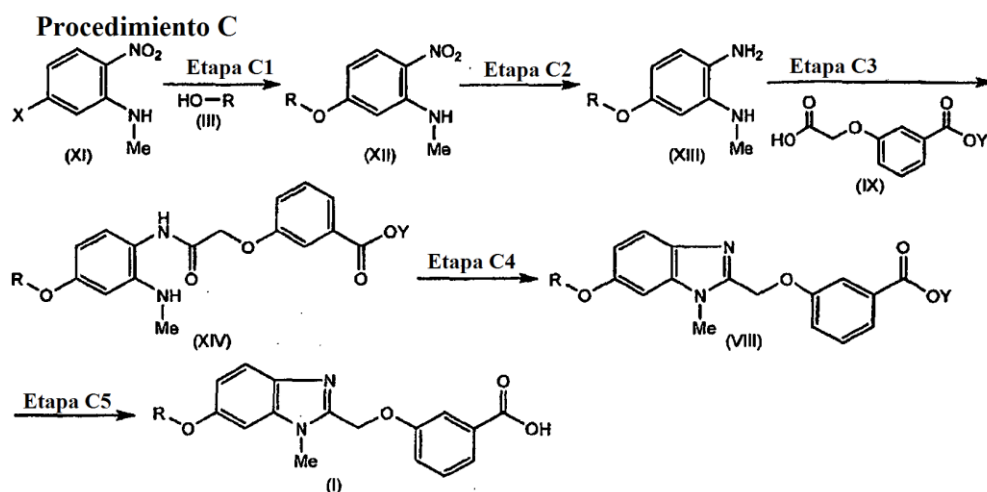
5 Etapa B3

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (I).

Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa A5 del procedimiento A anterior.

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

[Fórmula 4]



10

Etapa C1

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (XII).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (XI) con un compuesto representado por la fórmula general (III) en un disolvente en presencia de una base.

15 El compuesto representado por la fórmula general (XI) usado en esta etapa es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido como material de partida mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar a un procedimiento conocido.

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

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

La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de -78 °C a 150 °C, y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

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

Etapa C2

25 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (XIII).

Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa A2 del procedimiento A anterior, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (XII) con hierro en un disolvente en presencia de un ácido débil o reduciendo el compuesto representado por la fórmula general (XII) en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

30 Etapa C3

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (XIV).

Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa B1 del procedimiento B anterior, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (XIII) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) en un disolvente en presencia de un agente de condensación y una base.

Etapa C4

- 5 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa B2 del procedimiento B anterior, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (XIV) con ácido acético.

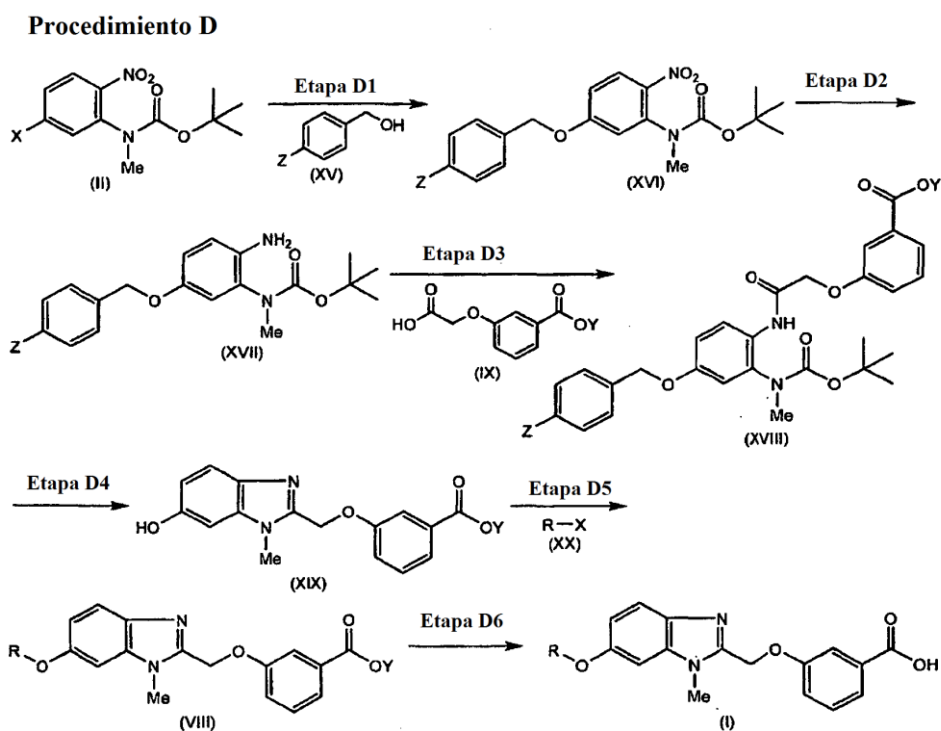
Etapa C5

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (I).

- 10 Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa A5 del procedimiento A anterior.

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

[Fórmula 5]



Etapa D1

- 15 Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (XVI).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) con un compuesto representado por la fórmula general (XV) en un disolvente en presencia de una base.

- 20 El compuesto representado por la fórmula general (XV) usado en esta etapa es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido como material de partida mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar a un procedimiento conocido.

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

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

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

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

Etapas D2

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (XVII).

- 5 Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa A2 del procedimiento A anterior, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (XVI) con hierro en un disolvente en presencia de un ácido débil o reduciendo el compuesto representado por la fórmula general (XVI) en un disolvente en presencia de un catalizador de paladio en una atmósfera de hidrógeno.

Etapas D3

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (XVIII).

- 10 Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa B1 del procedimiento B anterior, haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (XVII) con un compuesto representado por la fórmula general (IX) en un disolvente en presencia de un agente de condensación y una base.

Etapas D4

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (XIX).

- 15 Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (XVIII) con un ácido en un disolvente.

El disolvente usado en esta etapa es preferentemente un éter o un alcohol, y más preferentemente dioxano o metanol.

- 20 Los ejemplos del ácido usado en esta etapa incluyen haluros de hidrógeno tales como cloruro de hidrógeno gaseosos y bromuro de hidrógeno gaseoso; ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y ácido clorhídrico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS), ácido alcanforsulfónico y ácido trifluorometanosulfónico; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico y ácido trifluoroacético; sulfato de metilo; ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de titanio, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, éter dietílico de trifluoruro de boro y tribromuro de boro; y resinas de intercambio iónico ácidas. El ácido es preferentemente un ácido mineral, más preferentemente ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, y aún más preferentemente ácido clorhídrico.
- 25

La temperatura de reacción en esta etapa es habitualmente de 0 °C a 150 °C, y preferentemente de 20 °C a 120 °C.

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

Etapas D5

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (VIII).

Esta etapa se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (XIX) con un compuesto representado por la fórmula general (XX) en un disolvente en presencia de cobre y sus ligandos.

- 35 El compuesto representado por la fórmula general (XX) usado en esta etapa es un compuesto conocido o se produce fácilmente a partir de un compuesto conocido como material de partida mediante un procedimiento conocido o un procedimiento similar a un procedimiento conocido.

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

- 40 Los ejemplos del cobre usado en esta etapa incluyen cobre de valencia cero y complejos del mismo; sales de cobre monovalente tales como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) y trifluorometanosulfonato de cobre (I), y complejos de los mismos; y sales de cobre divalente tales como bromuro de cobre (II) acetato de cobre (II) y sulfato de cobre (II), y complejos de los mismos. Los ejemplos preferidos incluyen sales de cobre monovalente y complejos de las mismas, y sales de cobre divalente. Los ejemplos más preferidos incluyen cloruro de cobre (I), complejo de dimetilsulfuro de bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (I) y acetato de cobre (II). Ejemplos aún más preferidos incluyen yoduro de cobre (I).
- 45

El ligando usado en esta etapa es preferentemente N,N'-dimetiletilendiamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 2-(difenilfosfina)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo o 1,10-fenantrolinea, y más preferentemente 1,10-fenantrolinea.

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

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

Etapa D6

Esta etapa es una etapa de producción de un compuesto representado por la fórmula general (I).

Esta etapa se lleva a cabo de la misma manera que en la etapa A5 del procedimiento A anterior.

- 5 El compuesto representado por la fórmula general (I) o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la presente invención usado como medicamento puede administrarse por vía oral como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvo o jarabe o administrarse por vía parenteral como una inyección o supositorio, por ejemplo, en solitario o en una mezcla con un excipiente, diluyente o similar farmacéuticamente aceptable apropiado.
- 10 Estas preparaciones se producen mediante procedimientos conocidos usando aditivos tales como excipientes (cuyos ejemplos incluyen excipientes orgánicos tales como derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga, dextrano; y pululano; y excipientes inorgánicos tales como derivados de silicato tales como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminometasilicato de magnesio; fosfatos tales como hidrogenofosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; y sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (cuyos ejemplos incluyen ácido esteárico y sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como Veegum y esperma de ballena; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; sales de sodio de ácidos grasos; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico e hidrato de ácido silícico; y los derivados de almidón mencionados anteriormente), aglutinantes (cuyos ejemplos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que los excipientes mencionados anteriormente), disgregantes (cuyos ejemplos incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio internamente reticulada, y los almidones modificados químicamente tales como carboximetil almidón y almidón de carboximetilo de sodio), estabilizantes (cuyos ejemplos incluyen ésteres de ácido parahidroxibenzoico tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshdroacético; y ácido sórbico), correctores (cuyos ejemplos incluyen edulcorantes, acidulantes y aromas usados comúnmente) y diluyentes.
- 15
- 20
- 25
- 30 La dosis de la preparación varía de acuerdo con los síntomas, la edad y similares del paciente (un animal de sangre caliente, en particular, un ser humano). Sin embargo, la preparación se administra preferentemente por vía oral a 0,0015 mg/kg de peso corporal (preferentemente 0,008 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior a 70 mg/kg de peso corporal (preferentemente 7 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior o se administra por vía intravenosa a 0,00015 mg/kg de peso corporal (preferentemente 0,0008 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite inferior a 8,5 mg/kg de peso corporal (preferentemente 5 mg/kg de peso corporal) por dosis por día en el límite superior a un adulto de una a seis veces al día de acuerdo con los síntomas.
- 35

Ejemplos

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

- 40 La elución cromatográfica en los ejemplos se llevó a cabo bajo observación mediante TLC (cromatografía en capa fina). En la observación por TLC, se usó gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck & Co., Inc., como placa de TLC, el disolvente usado como disolvente de elución en cromatografía en columna se usó como disolvente de revelado, y se usó un detector UV como procedimiento de detección. Gel de sílice SK-85 (malla de 230 a 400) o gel de sílice SK-34 (malla de 70 a 230) también fabricado por Merck & Co., Inc., o Chromatorex NH (malla de 200 a 350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd., se usó como el gel de sílice de la columna. Un sistema de cromatografía automático fabricado por Biotage AB (SP-1) se usó apropiadamente además un sistema de cromatografía en columna común. Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los siguientes significados:
- 45

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

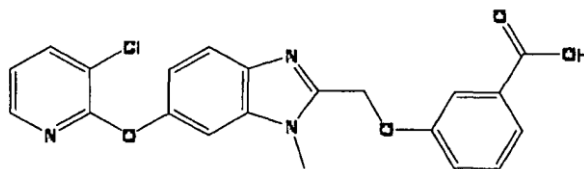
- 50 En los siguientes ejemplos, en espectros de resonancia magnética nuclear (en lo sucesivo ¹H RMN), los desplazamientos químicos se describen en valores de δ (ppm) usando tetrametilsilano como sustancia de referencia. Para patrones de división, s representa singlete, d representa doblete, t representa triplete, y c representa cuadruplete.

La espectrometría de masas (en lo sucesivo MS) se llevó a cabo mediante FAB (bombardeo atómico rápido), EI (Ionización electrónica) o ESI (Ionización por electropulverización).

(Ejemplo 1)

Ácido 3-([6-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il]metoxi)benzoico

[Fórmula 6]



5 (1a) {5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-nitrofenil}metilcarbamato de terc-butilo

Se añadió hidruro de sodio (63 %, 25 g, 656 mmol) a una solución de alcohol 4-metoxibencílico (90,3 g, 654 mmol) y (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de terc-butilo (US200216506 A1, 156 g, 544 mmol) en DMF (1,4 l) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (1,5 l) a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (209 g, 99 %) como un sólido de color amarillo.

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1,28 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,79-6,95 (4H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 7,91-8,03 (1H, m).

(1b) {2-amino-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}metilcarbamato de terc-butilo

Una solución de {5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-nitrofenil}metilcarbamato de terc-butilo producido en el ejemplo (1a) (209 g, 538 mmol), polvo de hierro (150 g, 2,69 mol) y cloruro de amonio (15,0 g, 280 mmol) en etanol (1,2 l) y agua (1 l) se agitó con calentamiento a reflujo durante cinco horas. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a aproximadamente medio volumen a presión reducida, y el residuo concentrado se extrajo con tolueno (1 l) dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (193 g, 99 %) como un aceite de color marrón.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1,38 (9H, s ancho), 3,15 (3H, s), 3,49 (2H, s ancho), 3,82 (3H, s), 4,91 (2H, s), 6,70 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,68-6,71 (1H, m), 6,76 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

(1c) ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético

Una solución de bromoacetato de t-butilo (506 g, 2,59 mol), 3-hidroxibenzoato de metilo (395 g, 2,60 mol) y carbonato de potasio (789 g, 5,71 mol) en DMF (2 l) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se añadió agua (1 l), seguida por extracción con acetato de etilo (2 l). La capa orgánica se lavó con agua (1 l) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentró a presión reducida para obtener [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acetato de t-butilo como un aceite incoloro.

Una solución de [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acetato de t-butilo en ácido trifluoroacético (1 kg), anisol (100 ml) y diclorometano (1 l) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación el residuo se cristalizó a partir de éter diisopropílico para obtener el compuesto del título (467 g, 86 %) como un sólido de color blanco.

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3,93 (3H, s), 4,76 (2H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,57-7,58 (1H, m), 7,72 (1H, d, $J = 7,4$ Hz).

35 (1d) 3-[2-[(2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil)amino]-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

Una solución de ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético producido en el ejemplo (1c) (121 g, 577 mmol), {2-amino-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}metilcarbamato de terc-butilo producido en el ejemplo (1b) (193 g, 538 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (77,7 g, 575 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (110 g, 575 mmol) en cloruro de metileno (1 l) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se retiró mediante filtración a través de celite. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se recrystalizó a partir de un disolvente mixto de éter diisopropílico/acetato de etilo (20:1) para obtener el compuesto del título (296 g, 99 %) como un sólido de color blanco.

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1,43 (9H, s ancho), 3,12 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,67 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,80 (1H, s ancho), 6,93 (4H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,21-7,27 (2H, m), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

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

3-[2-((2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil)amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1d) (296 g, 538 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 M /1,4-dioxano (500 ml) y 1,4-dioxano (500 ml) se agitaron a 60 °C durante dos horas. Después de dejar enfriar, el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener un clorhidrato del compuesto del título como un sólido de color gris.

Se añadieron agua (500 ml) y una solución de imidazol (59 g, 867 mmol) en agua (500 ml) a una suspensión del clorhidrato del compuesto del título en acetato de etilo (1 l). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (113 g, 67 %) como un sólido de color gris.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,74 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,71 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40-7,43 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 1,6, 7,8 Hz), 7,63-7,64 (1H, m), 9,36 (1H, s).

(1f) 3-[(6-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo

Una solución de 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (3,12 g, 10 mmol), 3-cloro-2-fluoropiridina (1,45 g, 11 mmol), yoduro de cobre (0,19 g, 1,0 mmol), 1,10-fenantrolina (0,18 g, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (9,77 g, 30 mmol) en DMF (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante dos horas. Después de dejar enfriar, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) se añadió a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (200 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con agua (200 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 95:5) para obtener el compuesto del título (2,46 g, 58 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J = 4,7, 7,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 1,0, 8,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,72-7,73 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 1,6, 7,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 1,6, 4,7 Hz).

(1g) ácido 3-[(6-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoico

3-[(6-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1f) (2,46 g, 5,8 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (10 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se agitaron a 80 °C durante dos horas. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (100 ml). Esta solución acuosa se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1 M y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (1,59 g, 67 %) como un sólido de color blanco.

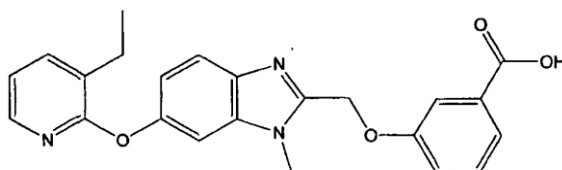
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,83 (3H, s), 5,49 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 5,1, 7,8 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63-7,64 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 2,0, 5,1 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 1,6, 7,8 Hz), 13,06 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₁H₁₆ClN₃O₄: C, 61,54; H, 3,94; N, 10,25. Descubierto C, 61,40; H, 3,86; N, 10,17.

(Ejemplo 2)

Ácido 3-[(6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoico

[Fórmula 7]



(2a) 3-[(6-[(3-bromopiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (3,12 g, 10 mmol), 3-bromo-2-fluoropiridina (1,94 g, 11 mmol), yoduro de cobre (0,19 g, 1,0 mmol), 1,10-fenantrolina (0,18 g, 1,0 mmol), carbonato de cesio (9,77 g, 30 mmol) y DMF (50 ml) para obtener el compuesto del título (2,19 g, 47 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J = 5,1, 8,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,7, 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 0,8, 8,2 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72-7,73 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 1,6, 4,7 Hz).

(2b) 3-[(6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo

Una solución de 3-[(6-[(3-bromopiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (2a) (1,20 g, 2,56 mmol), trietilborano (solución 1,0 M en THF, 5,12 ml, 5,12 mmol), una mezcla de [1,1'-

bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (0,21 g, 0,26 mmol) y carbonato de potasio (0,71 g, 5,12 mmol) en DMF (10 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante dos días. Después de dejar enfriar, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (50 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la

concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo/agua, 2:1) para obtener el compuesto del título (0,55 g, 51 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,81 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,95 (1H, dd, J = 5,1, 7,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28-7,31 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,0, 7,0 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 7,72-7,73 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 2,0, 4,7 Hz).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (2b) (0,55 g, 1,32 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,44 g, 89 %) como un sólido de color blanco.

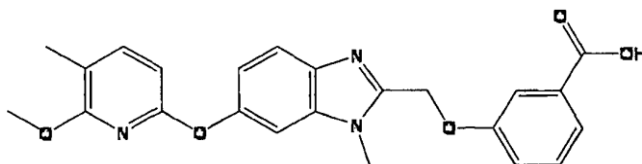
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1,27 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,74 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,82 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 4,7, 7,0 Hz), 7,38-7,40 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,62-7,64 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J = 1,2, 7,4 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 1,2, 4,7 Hz), 13,05 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₃H₂₁N₃O₄: C, 68,47; H, 5,25; N, 10,42. Descubierto C, 68,21; H, 5,15; N, 10,39.

(Ejemplo 3)

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

[Fórmula 8]



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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (1,56 g, 5,0 mmol), 3-bromo-2-cloro-6-fluoropiridina (1,16 g, 5,50 mmol), yoduro de cobre (0,10 g, 0,50 mmol), 1,10-fenantrolina (0,09 g, 0,50 mmol), carbonato de cesio (4,89 g, 15 mmol) y DMF (30 ml) para obtener el compuesto del título (1,70 g, 68 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,50 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J = 0,8, 9,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,42-7,52 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,67-7,71 (2H, m), 8,22 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz).

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

3-({6-[(5-bromo-6-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (3a) (0,74 g, 1,47 mmol), metóxido de sodio (solución 5,0 M en metanol, 2,94 ml, 14,7 mmol), agua (10 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se agitaron con calentamiento a reflujo durante tres días. Después de dejar enfriar, la mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (50 ml). Esta solución acuosa se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1 M y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener ácido 3-({6-[(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico impuro. Se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2,0 M en hexano) a una solución del ácido 3-({6-[(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico impuro en tolueno (20 ml) y metanol (10 ml) hasta que la materia prima desapareció. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (0,36 g, 49 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,86 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69-7,78 (4H, m).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (3b) (0,36 g, 0,72 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 0,40 ml, 1,43 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (59 mg, 0,07 mmol), carbonato de potasio (0,20 g, 1,43 mmol) y DMF (10

ml) para obtener el compuesto del título (0,26 g, 85 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,15 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 6,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30-7,32 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J = 0,8, 7,8 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69-7,76 (3H, m).

5 (3d) ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoico

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(6-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (3c) (0,26 g, 0,61 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (20 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) para obtener el compuesto del título (0,22 g, 87 %) como un sólido de color blanco.

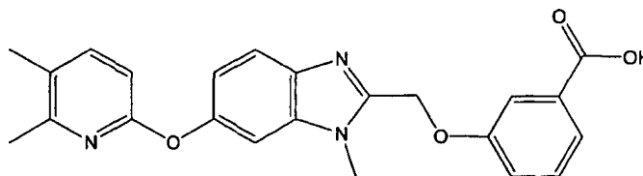
10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,09 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2,4, 7,8 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 13,04 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₃H₂₁N₃O₅·0,25H₂O: C, 65,16; H, 5,11; N, 9,91. Descubierto C, 65,45; H, 4,98; N, 9,96.

(Ejemplo 4)

15 Ácido 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoico

[Fórmula 9]



(4a) 3-({6-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

20 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (3,12 g, 10 mmol), 3-bromo-6-fluoro-2-methylpyridine (2,09 g, 11 mmol), yoduro de cobre (0,19 g, 1,0 mmol), 1,10-fenantrolina (0,18 g, 1,0 mmol), carbonato de cesio (9,77 g, 30 mmol) y DMF (50 ml) para obtener el compuesto del título (0,68 g, 14 %) como un sólido de color blanco.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,54 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,69-7,73 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(4b) 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

30 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (4a) (0,68 g, 1,41 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 0,39 ml, 1,41 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,12 g, 0,14 mmol), carbonato de potasio (0,39 g, 2,82 mmol) y DMF (5 ml) para obtener el compuesto del título (0,17 g, 29 %) como un sólido de color blanco.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,24 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 1,2, 3,1, 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69-7,76 (3H, m).

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

40 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (4b) (0,17 g, 0,41 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (5 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,16 g, 99 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,19 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 1,6, 6,3 Hz), 7,63-7,65 (2H, m), 13,03 (1H, s ancho);

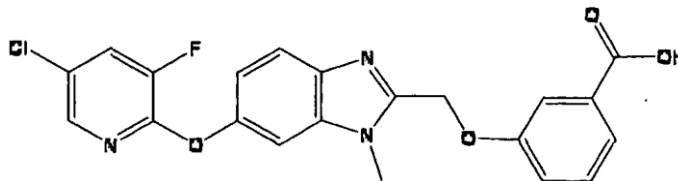
Anal. Calcd. para C₂₃H₂₁N₃O₄·0,33H₂O: C, 67,47; H, 5,33; N, 10,26. Descubierto C, 67,40; H, 5,26; N, 10,27.

45

(Ejemplo 5)

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

[Fórmula 10]



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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (15,6 g, 50,0 mmol), 5-cloro-2,3-difluoropiridina (8,22 g, 55,0 mmol), yoduro de cobre (0,95 g, 5,00 mmol), 1,10-fenantrolina (0,90 g, 5,00 mmol), carbonato de cesio (48,9 g, 150 mmol) y DMF (200 ml) para obtener el compuesto del título (15,4 g, 70 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,09 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, ddd, J = 1,0, 2,4, 8,3 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 1,0, 7,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (5a) (15,4 g, 34,9 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (100 ml) y THF (200 ml) para obtener el compuesto del título (14,0 g, 94 %) como un sólido de color blanco.

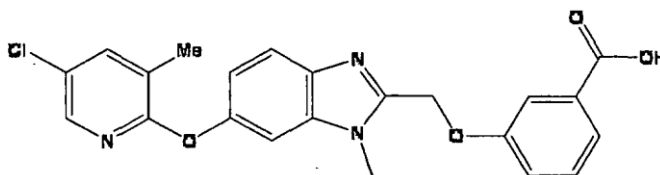
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,83 (3H, s), 5,49 (2H, s), 7,06 (1H, ddd, J = 1,2, 2,4, 8,6 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 1,6, 7,8 Hz), 7,64 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 1,2, 2,4 Hz), 8,23 (1H, ddd, J = 1,2, 2,0, 9,8 Hz), 13,06 (1H, s);

Anal. Calcd. para C₂₁H₁₅ClFN₃O₄: C, 58,96; H, 3,53; N, 9,82. Descubierto C, 58,73; H, 3,40; N, 9,74.

(Ejemplo 6)

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

[Fórmula 11]



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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (9,40 g, 30,0 mmol), 3-bromo-5-cloro-2-fluoropiridina (6,90 g, 33,0 mmol), yoduro de cobre (0,57 g, 3,00 mmol), 1,10-fenantrolina (0,54 g, 3,00 mmol), carbonato de cesio (29,3 g, 90 mmol) y DMF (90 ml) para obtener el compuesto del título (13,7 g, 91 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,83 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,96-7,01 (1H, m), 7,09-7,11 (1H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,30-7,36 (1H, m), 7,48-7,50 (1H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,67-7,70 (1H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 7,85-7,87 (1H, m).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(5-cloro-3-bromopiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (6a) (10,1 g, 20,0 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 6,2 ml, 44,0 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalladio (II)-diclorometano (0,82 g, 1,00 mmol), carbonato de potasio (8,29 g, 60,0 mmol) y DMF (80 ml) para obtener el compuesto del título (6,60 g, 75 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,41 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,98-7,00 (1H, m), 7,09-7,11

(1H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,49-7,50 (1H, m), 7,64-7,66 (1H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84-7,87 (1H, m).

(6c) ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoico

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (6b) (465 mg, 1,06 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,1 ml), THF (10 ml) y metanol (10 ml) para obtener el compuesto del título (230 mg, 51 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,32 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,45 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 7,37-7,41 (3H, m), 7,53-7,55 (1H, m), 7,60-7,62 (2H, m), 7,83-7,85 (1H, m), 7,89-7,92 (1H, m), 13,01 (1H, s);

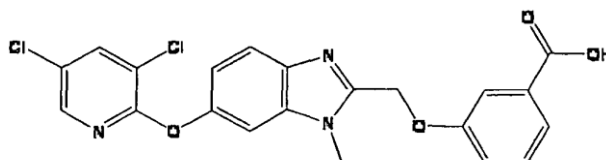
Anal. Calcd. para C₂₂H₁₈ClN₃O₄: C, 58,96; H, 3,53; N, 9,82. Descubierto C, 58,73; H, 3,40; N, 9,74;

FAB-MS m/z: 424 (M+H)⁺.

(Ejemplo 7)

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

[Fórmula 12]



(7a) 3-({6-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-({6-hidroxil-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (7,81 g, 25,0 mmol), 3,5-dicloro-2-fluoropiridina (4,57 g, 27,5 mmol), yoduro de cobre (0,48 g, 2,50 mmol), 1,10-fenantrolina (0,45 g, 2,50 mmol), carbonato de cesio (24,44 g, 75,0 mmol) y DMF (100 ml) para obtener el compuesto del título (5,90 g, 53 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,20 (1H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,73 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,82 (1H, s ancho), 7,96 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(7b) ácido 3-({6-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoico

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (7a) (5,90 g, 12,9 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (50 ml) y 1,4-dioxano (100 ml) para obtener el compuesto del título (5,30 g, 93 %) como un sólido de color blanco.

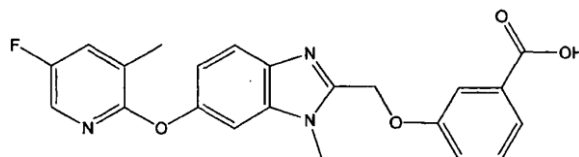
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,83 (3H, s), 5,49 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,4, 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 0,8, 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,04 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₄·0,25H₂O: C, 56,20; H, 3,48; N, 9,36. Descubierto C, 56,20; H, 3,30; N, 9,53.

(Ejemplo 8)

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

[Fórmula 13]



(8a) 3-bromo-2,5-difluoropiridina

Se añadió nitrito de sodio (1,97 g, 28,6 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 3-bromo-5-fluoropiridin-2-amina (WO200625783 A1, 3,64 g, 19,1 mmol) en fluoruro de hidrógeno-piridina (10 ml) a -10 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, agua (100 ml) y bicarbonato de sodio se añadieron a la mezcla de

reacción a 0 °C, seguidos por extracción con acetato de etilo (100 ml). A continuación, la capa orgánica se lavó con agua (100 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno) para obtener el compuesto del título (1,56 g, 42 %) como un sólido de color marrón.

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7,78 (1H, dt, $J = 2,7, 6,7$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 1,6, 2,4$ Hz).

(8b) 3-((6-[(3-bromo-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (2,28 g, 7,30 mmol), 3-bromo-2,5-difluoropiridina producida en el ejemplo (8a) (1,56 g, 8,03 mmol), yoduro de cobre (0,14 g, 0,73 mmol), 1,10-fenantrolina (0,13 g, 0,73 mmol), carbonato de cesio (7,14 g, 21,9 mmol) y DMF (40 ml) para obtener el compuesto del título (1,92 g, 54 %) como un sólido de color blanco.

10 ^1H -RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,50 (2H, s), 7,00 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz), 7,43 (1H, ddd, $J = 1,2, 2,4, 8,2$ Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,59 (1H, dt, $J = 1,2, 7,8$ Hz), 7,65-7,67 (2H, m), 8,13 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,38 (1H, dd, $J = 2,7, 7,4$ Hz).

15 (8c) 3-((6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-((6-[(3-bromo-5-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (8b) (1,92 g, 3,95 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 2,23 ml, 7,90 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (0,32 g, 0,39 mmol), carbonato de potasio (1,09 g, 7,90 mmol) y DMF (40 ml) para obtener el compuesto del título (0,99 g, 60 %) como un sólido de color blanco.

20 ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2,41 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,03 (1H, dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J = 2,9, 8,3$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 1,5, 7,3$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,77 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

(8d) ácido 3-((6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi)benzoico

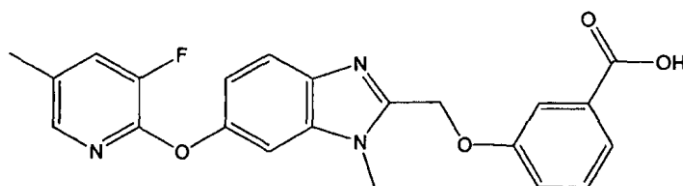
25 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-((6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (8c) (0,99 g, 2,35 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (10 ml), 1,4-dioxano (10 ml) y metanol (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,91 g, 95 %) como un sólido de color blanco.

30 ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 2,35 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,95 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz), 7,36-7,38 (2H, m), 7,44 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,62-7,64 (2H, m), 7,75 (1H, dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 0,8, 2,7$ Hz), 13,04 (1H, s ancho); Anal. Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 63,46; H, 4,60; N, 10,09. Descubierto C, 63,74; H, 4,26; N, 10,26.

(Ejemplo 9)

Ácido 3-((6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi)benzoico

35 [Fórmula 14]



(9a) 5-bromo-2,3-difluoropiridina

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (8a) usando 5-bromo-3-fluoropiridin-2-amina (WO200784786 A1) (8,42 g, 44,1 mmol), nitrito de sodio (4,56 g, 66,1 mmol) y fluoruro de hidrógeno-piridina (15 ml) para obtener el compuesto del título (8,55 g, 91 %) como un líquido incoloro.

40 ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7,74 (1H, dt, $J = 2,0, 8,3$ Hz), 8,08 (1H, t, $J = 2,0$ Hz).

(9b) 3-((6-[(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (4,06 g, 13,0 mmol), 5-bromo-2,3-difluoropiridina producida en el ejemplo (9a) (2,77 g, 14,3 mmol), yoduro de cobre (0,25 g, 1,30 mmol), 1,10-fenantrolina (0,23 g, 1,30 mmol), carbonato de cesio (12,71 g, 39,0 mmol) y DMF (65 ml) para obtener el compuesto del título (4,14 g, 66 %) como un sólido de color blanco.

45 ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s ancho), 7,10 (1H, s ancho), 7,23 (1H, s

ancho), 7,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,80 (1H, s ancho), 7,96 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(9c) 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (9b) (4,14 g, 8,51 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 4,80 ml, 17,0 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalladio (II)-diclorometano (0,70 g, 0,85 mmol), carbonato de potasio (2,35 g, 17,0 mmol) y DMF (80 ml) para obtener el compuesto del título (2,02 g, 56 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,31 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,09 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, ddd, J = 1,0, 2,9, 8,3 Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,72-7,73 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz).

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

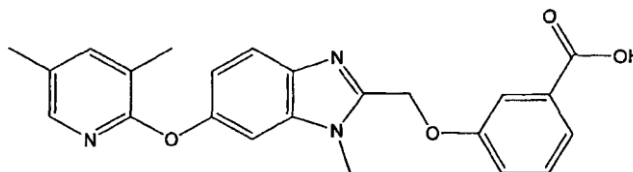
La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (9c) (2,02 g, 4,79 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 ml) y metanol (50 ml) para obtener el compuesto del título (1,98 g, 98 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,27 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,47 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,63-7,65 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 1,5, 11,2 Hz), 7,75 (1H, s), 13,01 (1H, s ancho).

(Ejemplo 10)

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

[Fórmula 15]



(10a) 3-({6-[(3,5-dibromopiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-({6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (2,50 g, 8,00 mmol), 3,5-dibromo-2-fluoropiridina (2,24 g, 8,81 mmol), yoduro de cobre (0,15 g, 0,80 mmol), 1,10-fenantrolina (0,14 g, 0,80 mmol), carbonato de cesio (7,82 g, 24,0 mmol) y DMF (40 ml) para obtener el compuesto del título (3,24 g, 74 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,50 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 8,2 Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,59 (1H, dt, J = 1,6, 7,4 Hz), 7,66-7,68 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(10b) 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(3,5-dibromopiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (10a) (5,47 g, 10,0 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 11,28 ml, 40,0 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalladio (II)-diclorometano (0,82 g, 1,00 mmol), carbonato de potasio (5,53 g, 40,0 mmol) y DMF (100 ml) para obtener el compuesto del título (3,80 g, 91 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,25 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28-7,31 (1H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,69 (1H, dt, J = 1,2, 7,4 Hz), 7,72-7,79 (3H, m).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (10b) (0,96 g, 2,30 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml) y metanol (50 ml) para obtener el compuesto del título (0,85 g, 92 %) como un sólido de color blanco.

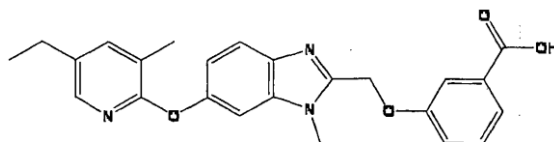
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,20 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 1,6, 7,4 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,54-7,63 (4H, m), 7,72 (1H, s), 13,04 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para $C_{23}H_{21}N_3O_4$: C, 68,47; H, 5,25; N, 10,42. Descubierto C, 68,29; H, 5,17; N, 10,41.

(Ejemplo 11)

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

[Fórmula 16]



5

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (3,12 g, 10,0 mmol), 5-bromo-2-fluoro-3-methylpyridine (2,09 g, 11,0 mmol), yoduro de cobre (0,19 g, 1,00 mmol), 1,10-fenantrolina (0,18 g, 1,00 mmol), carbonato de cesio (9,77 g, 30,0 mmol) y DMF (50 ml) para obtener el compuesto del título (0,65 g, 14 %) como un sólido de color blanco.

10

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2,39 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,03 (1H, dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 2,0, 7,3$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,66-7,67 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,73 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

15

(11b) 3-({6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (11a) (0,65 g, 1,35 mmol), trietilborano (solución 1,0 M en THF, 2,70 ml, 2,70 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (0,11 g, 0,13 mmol), carbonato de potasio (0,37 g, 2,70 mmol) y DMF (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,58 g, 99 %) como un aceite de color amarillo pálido.

20

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1,23 (3H, t, $J = 8,2$ Hz), 2,37 (3H, s), 2,58 (2H, c, $J = 7,8$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,04 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,29-7,32 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

25

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (11b) (0,58 g, 1,34 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml) y metanol (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,43 g, 77 %) como un sólido de color blanco.

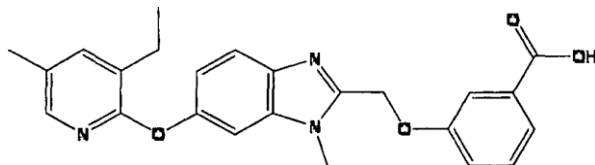
30

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 1,16 (3H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,52 (2H, c, $J = 7,8$ Hz), 3,81 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,93 (1H, dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,39 (1H, ddd, $J = 0,8, 2,4, 8,2$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 1,6, 2,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 12,98 (1H, s).

(Ejemplo 12)

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

[Fórmula 17]



(12a) 3-({6-[(3-bromo-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (3,12 g, 10,0 mmol), 3-bromo-2-fluoro-5-metilpiridina (2,09 g, 11,0 mmol), yoduro de cobre (0,19 g, 1,00 mmol), 1,10-fenantrolina (0,18 g, 1,00 mmol), carbonato de cesio (9,77 g, 30,0 mmol) y DMF (50 ml) para obtener el compuesto del título (0,65 g, 14 %) como un

40

sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,28 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2,9, 8,3 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,77-7,80 (2H, m), 7,87 (1H, s).

5 (12b) 3-({6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(3-bromo-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (12a) (0,65 g, 1,35 mmol), trietilborano (solución 1,0 M en THF, 2,70 ml, 2,70 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (0,11 g, 0,13 mmol), carbonato de potasio (0,37 g, 2,70 mmol) y DMF (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,23 g, 40 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 6,4 Hz), 2,27 (3H, s), 2,76 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 7,8 Hz), 7,12 (1H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,39 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 1,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, s).

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

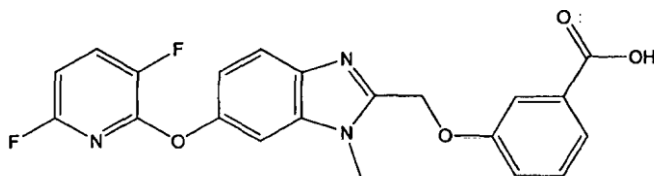
15 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (12b) (0,23 g, 0,53 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (5 ml) y metanol (10 ml) para obtener el compuesto del título (0,15 g, 68 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,22 (3H, s), 2,69 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,82 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,5, 2,9 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,02 (1H, s).

(Ejemplo 13)

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

25 [Fórmula 18]



(13a) 3-({6-[(3,6-difluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

30 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-({6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (3,12 g, 10,0 mmol), 2,3,6-trifluoropiridina (1,46 g, 11,0 mmol), yoduro de cobre (0,19 g, 1,00 mmol), 1,10-fenantrolina (0,18 g, 1,00 mmol), carbonato de cesio (9,77 g, 30,0 mmol) y DMF (50 ml) para obtener el compuesto del título (3,02 g, 71 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,58 (1H, ddd, J = 2,4, 3,5, 8,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 0,8, 2,7, 8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, dt, J = 5,9, 8,2 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

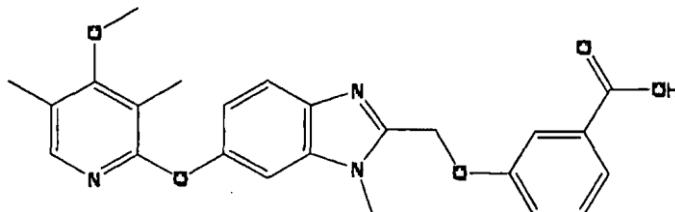
40 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(3,6-difluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (13a) (3,02 g, 7,10 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (10 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto del título (2,52 g, 86 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,84 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,93 (1H, dt, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, dt, J = 6,3, 8,6 Hz), 13,08 (1H, s ancho).

(Ejemplo 14)

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

[Fórmula 19]



5 (14a) 3,5-Dibromo-4-cloropiridin-2-amina

Una solución de 4-cloropiridin-2-amina (8,16 g, 63,5 mmol) y N-bromosuccinimida (23,7 g, 133 mmol) en diclorometano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La materia insoluble se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno/acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (18,2 g, 56 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 5,08 (2H, s ancho), 8,13 (1H, s).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (8a) usando 3,5-dibromo-4-cloropiridin-2-amina producida en el ejemplo (14a) (10,1 g, 35,4 mmol), nitrito de sodio (3,66 g, 53,1 mmol) y fluoruro de hidrógeno-piridina (50 ml) para obtener el compuesto del título (8,50 g, 83 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8,32 (1H, s).

(14c) 3-({6-[(3,5-dibromo-4-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-({6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (1,69 g, 5,00 mmol), 3,5-dibromo-4-cloro-2-fluoropiridina producida en el ejemplo (14b) (1,59 g, 5,50 mmol), yoduro de cobre (0,10 g, 0,50 mmol), 1,10-fenantrolina (0,09 g, 0,50 mmol), carbonato de cesio (4,89 g, 15,0 mmol) y DMF (30 ml) para obtener el compuesto del título (1,56 g, 54 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,05-7,07 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72-7,74 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, s).

(14d) 3-({6-[(3,5-dibromo-4-metoxipiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (3b) usando 3-({6-[(3,5-dibromo-4-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (14c) (1,56 g, 2,68 mmol), metóxido de sodio (solución 5,0 M en metanol, 5,36 ml, 26,8 mmol), agua (5 ml) y metanol (100 ml) para obtener el compuesto del título (0,13 g, 8 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,05 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,07 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,72-7,73 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s).

35 (14e) 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(3,5-dibromo-4-metoxipiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (14d) (0,13 g, 0,23 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 0,25 ml, 0,90 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano (0,02 g, 0,02 mmol), carbonato de potasio (0,12 g, 0,90 mmol) y DMF (10 ml) para obtener el compuesto del título (57 mg, 57 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,20 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28-7,31 (1H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, dt, J = 1,0, 7,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 1,5, 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1H, s).

(14f) ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (14e) (57 mg, 0,13 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2 ml) y metanol (2 ml) para obtener el compuesto del

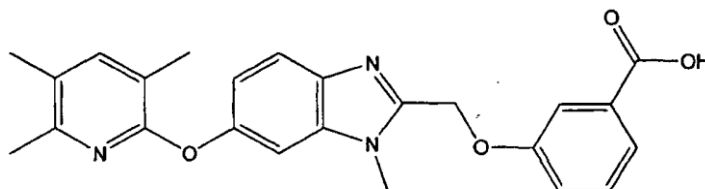
título (37 mg, 67 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,14 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 0,8, 8,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,63 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 0,8 Hz), 13,05 (1H, s ancho).

5 (Ejemplo 15)

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

[Fórmula 20]



(15a) 3,5,6-tribromopiridin-2-amina

- 10 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (14a) usando 6-bromopiridin-2-amina (1,73 g, 10,0 mmol), N-bromosuccinimida (3,74 g, 21,0 mmol) y diclorometano (50 ml) para obtener el compuesto del título (2,34 g, 71 %) como un sólido de color marrón pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 5,06 (2H, s ancho), 7,79 (1H, s).

(15b) 2,3,5-tribromo-6-fluoropiridina

- 15 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (8a) usando 3,5,6-tribromopiridin-2-amina producida en el ejemplo (15a) (2,34 g, 7,07 mmol), nitrito de sodio (0,73 g, 10,6 mmol) y fluoruro de hidrógeno-piridina (5 ml) para obtener el compuesto del título (1,98 g, 84 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8,15 (1H, d, J = 7,4 Hz).

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

- 20 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1f) usando 3-[(6-hidroxi-1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (1e) (1,69 g, 5,40 mmol), 2,3,5-tribromo-6-fluoropiridina producida en el ejemplo (15b) (1,98 g, 5,94 mmol), yoduro de cobre (0,10 g, 0,54 mmol), 1,10-fenantrolina (0,10 g, 0,54 mmol), carbonato de cesio (5,28 g, 16,2 mmol) y DMF (30 ml) para obtener el compuesto del título (2,92 g, 86 %) como un sólido de color blanco.

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,43 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29-7,32 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 1,6, 6,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,10 (1H, s).

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

- 30 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({1-metil-6-[(3,5,6-tribromopiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (15c) (2,92 g, 4,66 mmol), trimetilboroxina (solución al 50 % en THF, 3,89 ml, 14,0 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)-diclorometano (0,38 g, 0,47 mmol), carbonato de potasio (1,93 g, 14,0 mmol) y DMF (50 ml) para obtener el compuesto del título (1,30 g, 65 %) como un sólido de color blanco.

- 35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,99 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,29-7,31 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,69 (1H, dt, J = 1,2, 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,6, 2,7 Hz).

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

- 40 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (15d) (1,30 g, 3,01 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (100 ml), 1,4-dioxano (100 ml) y metanol (100 ml) para obtener el compuesto del título (1,13 g, 93 %) como un sólido de color blanco.

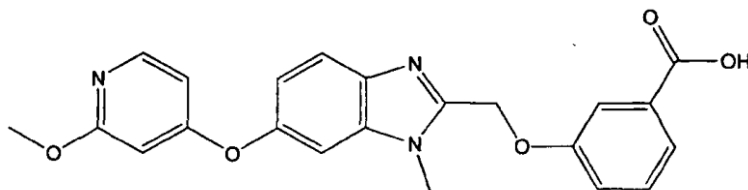
- 45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,15 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,45 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,38 (1H, ddd, J = 1,2, 2,7, 8,2 Hz), 7,74 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 13,03 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₄H₂₃N₃O₄·0,25H₂O: C, 68,31; H, 5,61; N, 9,96. Descubierto C, 68,58; H, 5,49; N, 9,95.

(Ejemplo 16)

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

[Fórmula 21]



5 (16a) 4-(benciloxi)-2-metoxipiridina

Una solución de 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona (9,92 g, 49,3 mmol), yoduro de metilo (4,60 ml, 74,0 mmol) y carbonato de plata (13,6 g, 49,3 mmol) en cloroformo (50 ml) se agitó con calentamiento a reflujo durante cuatro horas. Después de dejar enfriar, la materia insoluble se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 2:1) para obtener el compuesto del título (4,65 g, 44 %) como un aceite de color amarillo pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,92 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 2,4, 5,9 Hz), 7,34-7,43 (5H, m), 7,99 (1H, d, J = 5,9 Hz).

(16b) 2-metoxipiridin-4-ol

Una solución de 4-(benciloxi)-2-metoxipiridina producida en el ejemplo (16a) (4,65 g, 21,6 mmol) y paladio sobre carbono al 10% (2,30 g, 2,16 mmol) en etanol (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se separó mediante filtración y a continuación el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (2,70 g, 99 %) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,90 (3H, s), 6,13 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,80 (1H, s ancho).

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

Una solución de 5-fluoro-N-metil-2-nitroanilina (US2003-675927, 3,30 g, 19,4 mmol), 2-metoxipiridin-4-ol (2,70 g, 21,6 mmol) producido en el ejemplo (16b) y carbonato de cesio (10,6 g, 32,4 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante dos horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguida por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 2:1) para obtener el compuesto del título (3,90 g, 66 %) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,98 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,95 (3H, s), 6,34 (1H, dd, J = 2,4, 9,4 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 2,4, 5,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,19 (1H, s ancho), 8,23 (1H, d, J = 9,4 Hz).

30 (16d) 4-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-N²-methylbenzene-1,2-diamina

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1b) usando 5-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-N-metil-2-nitroanilina producida en el ejemplo (16c) (3,90 g, 14,2 mmol), polvo de hierro (3,96 g, 70,8 mmol), cloruro de amonio (0,38 g, 7,08 mmol), etanol (80 ml) y agua (40 ml) para obtener el compuesto del título (3,46 g, 99 %) como un aceite de color marrón.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,83 (3H, s), 3,23 (2H, s ancho), 3,64 (1H, s ancho), 3,90 (3H, s), 6,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,37 (1H, s), 6,37-6,39 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 2,0, 5,9 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 6,0 Hz).

(16e) 3-[2-({4-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-2-(metilamino)fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

Se añadió cloruro de pivaloilo (1,74 ml, 14,2 mmol) gota a gota a una solución de ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético producido en el ejemplo (1c) (3,27 g, 15,6 mmol) y trietilamina (1,97 ml, 14,2 mmol) en diclorometano (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de una hora, una solución de 4-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-N²-metilbenzene-1,2-diamina producida en el ejemplo (16d) (3,46 g, 14,2 mmol) y trietilamina (1,97 ml, 14,2 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (4,81 g, 78 %) como un aceite de color marrón pálido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,80 (3H, d, J = 3,9 Hz), 3,92 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,99 (1H, s ancho), 4,76 (2H, s), 6,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,47 (1H, s), 6,47-6,49 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 2,4, 6,4 Hz), 7,23 (1H, ddd, J = 1,0, 2,4,

8,3 Hz), 7,25-7,29 (1H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 1,5, 2,4 Hz), 7,78 (1H, dt, J = 1,0, 6,8 Hz), 7,93 (1H, s ancho), 8,04 (1H, d, J = 5,9 Hz).

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

3-[2-({4-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-2-(metilamino)fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (16e) (4,52 g, 10,3 mmol) y ácido acético (50 ml) se agitaron a 80 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se añadieron agua (100 ml) y bicarbonato de sodio, seguidos por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada (100 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto del título (3,10 g, 72 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,43 (2H, s), 6,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,56 (1H, ddd, J = 0,8, 2,0, 5,9 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 1,6, 9,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,9 Hz).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (16f) (3,10 g, 7,39 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 ml) y metanol (50 ml) para obtener el compuesto del título (2,65 g, 88 %) como un sólido de color blanco.

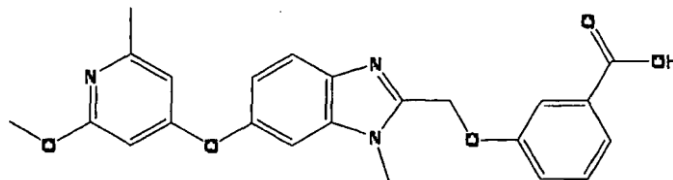
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,81 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,18 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 2,4, 6,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,51 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,9 Hz), 13,09 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₂H₁₉N₃O₅: C, 65,18; H, 4,72; N, 10,37. Descubierto C, 65,37; H, 4,55; N, 10,34.

(Ejemplo 17)

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

[Fórmula 22]



(17a) 6-metil-4-[3-(metilamino)-4-nitrofenoxi]piridin-2-ol

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (16c) usando 5-fluoro-N-metil-2-nitroanilina (US2003-675927, 6,30 g, 37,0 mmol), 6-metilpiridina-2,4-diol (5,09 g, 40,7 mmol), carbonato de potasio (5,63 g, 40,7 mmol) y DMF (100 ml) para obtener el compuesto del título (9,06 g, 89 %) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,16 (3H, s), 2,92 (3H, d, J = 5,2 Hz), 5,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 2,7, 9,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,30-8,33 (1H, m), 11,52 (1H, s ancho).

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

Una solución de 6-metil-4-[3-(metilamino)-4-nitrofenoxi]piridin-2-ol producido en el ejemplo (17a) (7,85 g, 18,7 mmol), yoduro de metilo (4,66 ml, 74,8 mmol) y carbonato de plata (10,32 g, 37,4 mmol) en cloroformo (100 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante cinco días. La materia insoluble se separó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 5:1) para obtener el compuesto del título (4,87 g, 90 %) como un sólido de color amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,44 (3H, s), 2,98 (3H, d, J = 5,1 Hz), 3,93 (3H, s), 6,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 2,4, 9,4 Hz), 6,44-6,45 (2H, m), 8,18 (1H, s ancho), 8,22 (1H, d, J = 9,4 Hz).

(17c) 4-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-N²-metilbenceno-1,2-diamina

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1b) usando 5-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-N-metil-2-nitroanilina producida en el ejemplo (17b) (4,87 g, 16,8 mmol), polvo de hierro (4,70 g, 84,2 mmol), cloruro de amonio (0,45 g, 8,42 mmol), etanol (80 ml) y agua (40 ml) para obtener el compuesto del título (4,37 g, 99 %) como un aceite de color marrón.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,38 (3H, s), 2,83 (3H, s), 3,38 (2H, s ancho), 3,88 (3H, s), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,36-6,38 (3H, m), 6,70 (1H, d, J = 8,8 Hz).

(17d) 3-[2-({4-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-2-(metilamino)fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (16e) usando 4-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-N²-metilbenceno-1,2-diamina producida en el ejemplo (17c) (4,13 g, 15,9 mmol), [3-(metoxycarbonil)fenoxi]acético ácido producido en el ejemplo (1c) (3,68 g, 17,5 mmol), trietilamina (4,44 ml, 31,8 mmol), cloruro de pivaloilo (1,96 ml, 15,9 mmol) y diclorometano (80 ml) para obtener el compuesto del título (4,44 g, 64 %) como un polvo de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,40 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,99 (1H, s ancho), 4,76 (2H, s), 6,09 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,46-6,48 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, s ancho).

(17e) 3-({6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (16f) usando 3-[2-({4-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-2-(metilamino)fenil}amino)-2-oxoetoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (17d) (4,44 g, 9,83 mmol) y acético ácido (50 ml) para obtener el compuesto del título (4,12 g, 99 %) como un polvo de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2,39 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 6,00 (1H, s), 6,36 (1H, s), 7,04 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29-7,32 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 1,6, 7,8 Hz), 7,73-7,74 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz).

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (17e) (4,12 g, 9,50 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (25 ml) y metanol (50 ml) para obtener el compuesto del título (3,85 g, 99 %) como un sólido de color blanco.

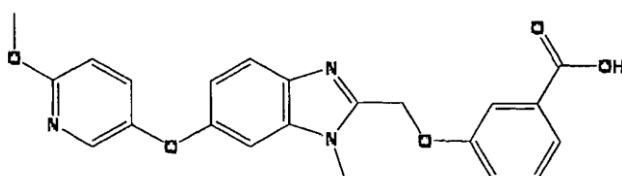
¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 2,31 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,00 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,39 (1H, ddd, J = 1,0, 2,9, 7,3 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,58 (1H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,5, 2,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 13,03 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₃H₂₁N₃O₅: C, 65,86; H, 5,05; N, 10,02. Descubierto C, 65,66; H, 4,96; N, 9,94.

(Ejemplo 18)

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

[Fórmula 23]



(18a) {5-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-2-nitrofenil}metilcarbamato de terc-butilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1a) usando 6-cloropiridin-3-ol (10 g, 77 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de terc-butilo (19 g, 66 mmol), hidruro de sodio (56 %, 3,1 g, 77 mmol) y N-metilpirrolidinona (80 ml) para obtener el compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,32 (6H, s), 1,50 (3H, s ancho), 3,27 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (2H, s ancho), 7,97 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 1,0, 2,2 Hz).

(18b) {2-amino-5-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]fenil}metilcarbamato de terc-butilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1b) usando {5-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-2-nitrofenil}metilcarbamato de terc-butilo producido en el ejemplo (18a) (8,0 g, 21 mmol), polvo de hierro (5,6 g, 105 mmol), cloruro de amonio (0,56 g, 11 mmol), etanol (40 ml) y agua (20 ml) para obtener el compuesto del título (7,4 g, 99 %) como un aceite de color marrón.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,40 (9H, s ancho), 3,15 (3H, s), 3,72 (2H, s ancho), 6,75-6,82 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,17-7,24 (2H, m), 8,09 (1H, s ancho).

(18c) 3-[2-({2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]fenil}amino)-2-oxoetoxibenzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1d) usando {2-amino-5-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]fenil}metilcarbamato de terc-butilo producido en el ejemplo (18b) (7,4 g, 21 mmol), [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético ácido producido en el ejemplo (1c) (4,4 g, 21 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,8 g, 25 mmol) y diclorometano (80 ml) para obtener el compuesto del título (8,0 g, 70 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,12 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,69 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,29 (3H, d, J = 1,6 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,64 (1H, s ancho), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, s);

MS (FAB) m/z: 542 (M+H)⁺.

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1e) usando 3-[2-({2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-4-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]fenil}amino)-2-oxoetoxibenzoato de metilo producido en el ejemplo (18c) (8,0 g, 14 mmol) y una solución de ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (40 ml) para obtener el compuesto del título (4,9 g, 78 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,85 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,00-7,04 (2H, m), 7,24-7,32 (3H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 1,1, 7,5 Hz), 7,72-7,74 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz);

MS (FAB) m/z: 424 (M+H)⁺.

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

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (18d) (4,9 g, 12 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (17 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) para obtener el compuesto del título (4,6 g, 97 %) como un sólido de color blanco.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,83 (3H, s), 5,48 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,43-7,51 (4H, m), 7,58 (1H, dt, J = 1,2, 7,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 1,4, 2,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,22 (1H, t, J = 1,4 Hz), 13,07 (1H, s ancho).

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

Una solución de ácido 3-({6-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico producido en el ejemplo (18e) (0,40 g, 0,98 mmol) e hidruro de sodio (63 %, 0,372 g, 9,76 mmol) en metanol (9,8 ml) se calentó a reflujo con irradiación de microondas durante dos horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción. Esta solución acuosa se lavó con hexano cinco veces y se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1 M. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título impuro. Una suspensión del compuesto del título impuro en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se calentó a reflujo durante dos horas y se dejó enfriar. A continuación, el sólido precipitado se recogió mediante filtración para obtener el compuesto del título (0,312 g, 79 %) como un sólido de color blanco.

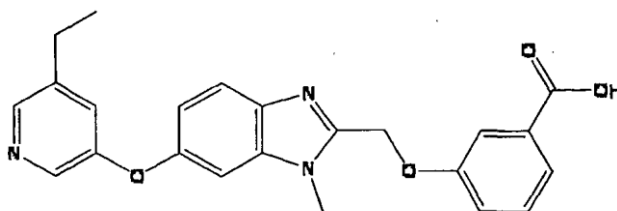
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 3,80 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,46 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,35-7,40 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,61-7,65 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 3,1 Hz), 13,04 (1H, s ancho);

Anal. Calcd. para C₂₂H₁₉N₃O₅: C, 65,18; H, 4,72; N, 10,37. Descubierto C, 63,51; H, 4,95; N, 10,00.

(Ejemplo 19)

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

[Fórmula 24]



(19a) {5-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-2-nitrofenil}metilcarbamato de terc-butilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1a) usando 5-bromo-3-hidroxipiridina (5,01 g, 28,8 mmol), (5-cloro-2-nitrofenil)metilcarbamato de terc-butilo (US200216506 A1, 7,50 g, 26,2 mmol), hidruro de sodio (63 %, 1,10 g, 28,8 mmol) y DMF (87 ml) para obtener el compuesto del título (11,1 g, 99 %) como un

sólido de color marrón y amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,33 (9H, s ancho), 3,28 (3H, s), 6,90 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 6,93-6,96 (1H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 7,96-8,02 (1H, m), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, s).

(19b) {2-amino-5-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]fenil}metilcarbamatato de terc-butilo

- 5 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1b) usando {5-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-2-nitrofenil}metilcarbamatato de terc-butilo producido en el ejemplo (19a) (11,1 g, 26,2 mmol), polvo de hierro (4,38 g, 78,5 mol), cloruro de amonio (0,70 g, 13,1 mmol), etanol (87 ml) y agua (40 ml) para obtener el compuesto del título (9,63 g, 94 %) como un sólido de color marrón.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,41 (9H, s ancho), 3,15 (3H, s), 3,76 (2H, s ancho), 6,75-6,85 (3H, m), 7,32 (1H, s ancho), 8,26-8,29 (1H, m), 8,33-8,35 (1H, m).

(19c) 3-[2-({4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-2-oxoetoxi]benzoato de metilo

- 15 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1d) usando ácido [3-(metoxicarbonil)fenoxi]acético producido en el ejemplo (1c) (5,65 g, 26,9 mmol), {2-amino-5-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]fenil}metilcarbamatato de terc-butilo producido en el ejemplo (19b) (9,63 g, 24,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,33 g, 2,44 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,15 g, 26,9 mmol) y cloruro de metileno (81 ml) para obtener el compuesto del título (14,3 g, 99 %) como un sólido de color marrón.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,42 (9H, s ancho), 3,13 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,70 (2H, s), 6,93 (1H, s), 6,99-7,03 (1H, m), 7,19-7,22 (1H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,74-7,77 (1H, m), 8,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,0 Hz).

- 20 (19d) 3-({6-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1e) usando 3-[2-({4-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-2-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]-2-oxoetoxi]benzoato de metilo producido en el ejemplo (19c) (14,3 g, 24,4 mmol), una solución de ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (24 ml) y 1,4-dioxano (12 ml) para obtener el compuesto del título (10,9 g, 96 %) como un sólido de color marrón pálido.

25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,71 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,42 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28-7,32 (1H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,68-7,75 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz).

(19e) 3-({6-[(5-etilpiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo

- 30 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (2b) usando 3-({6-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (19d) (2,00 g, 4,27 mmol), trietilborano (solución 1,0 M en THF, 8,54 ml, 8,54 mmol), una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalladio (II)-diclorometano (0,17 g, 0,21 mmol), carbonato de potasio (0,89 g, 6,41 mmol) y DMF (21 ml) para obtener el compuesto del título (0,596 g, 34 %) como un sólido de color blanco.

35 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,63 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,41 (2H, s), 7,01-7,05 (2H, m), 7,10-7,13 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,67-7,78 (3H, m), 8,21-8,24 (2H, m).

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

- 40 La reacción y el post-tratamiento se llevaron a cabo de acuerdo con el ejemplo (1g) usando 3-({6-[(5-etilpiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoato de metilo producido en el ejemplo (19e) (0,590 g, 1,41 mmol), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (2,12 ml) y 1,4-dioxano (7,1 ml) para obtener el compuesto del título (0,551 g, 97 %) como un sólido de color blanco.

45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm: 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,83 (3H, s), 5,48 (2H, s), 6,99 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,23-7,25 (1H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56-7,60 (1H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,21 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,10 (1H, s ancho); Anal. Calcd. para C₂₃H₂₁N₃O₄: C, 68,47; H, 5,25; N, 10,42. Descubierto C, 68,28; H, 5,12; N, 10,33.

Ejemplo de ensayo 1: Efecto hipoglucémico

- 50 Ratones KK macho de seis semanas de edad se adquirieron de CLEA Japan, Inc. y a continuación se alimentaron hasta las 15 a 20 semanas de edad para que desarrollaran diabetes. Los ratones fueron alimentados individualmente durante el periodo de adaptación y el periodo de ensayo, y se ingirieron libremente agua y alimentos (FR2, Funabashi Farm).

55 Al comienzo del experimento, después de la medición del peso corporal, se recogió sangre de la vena caudal de los ratones en un tubo de vidrio revestido de heparina y se centrifugó, y a continuación el plasma se separó. La concentración de glucosa en el plasma se midió mediante Glucolader GXT (A&T Corp.), y los individuos que tenían una concentración de glucosa en plasma de aproximadamente 350 mg/dl o más se seleccionaron. Los ratones se agruparon, cada grupo tenía de 3 a 4 ratones, para hacer al peso corporal promedio y la concentración de glucosa

en plasma promedio similares. Cada compuesto se administró a un grupo de compuesto con una mezcla de alimentos que contenía el 0,03 % del compuesto. Un grupo independiente en el que los ratones fueron alimentados solamente con alimentos fue un grupo de control.

- 5 El periodo del experimento (periodo de administración del fármaco) fue de tres días. El día del agrupamiento fue el día 0°. El 3er día, se midió el peso corporal y se recogió sangre de la vena caudal para medir la concentración de glucosa en plasma.

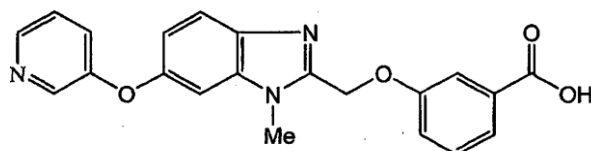
La velocidad de disminución de la glucosa se determinó mediante la siguiente fórmula.

10
$$\text{Velocidad de disminución de la glucosa} = \left[\frac{(\text{concentración de glucosa en plasma del grupo de control} - \text{concentración de glucosa en plasma del grupo al que se le administró el compuesto})}{\text{concentración de glucosa en plasma del grupo de control}} \right] \times 100$$

Cuanto mayor sea la velocidad de disminución de la glucosa del compuesto, más potente será el efecto hipoglucémico del compuesto.

- 15 El siguiente compuesto A descrito como el ejemplo 26 en el documento WO 2008/126732 se usó como compuesto comparativo.

[Fórmula 25]



Compuesto A

- 20 Los resultados de la comparación de los compuestos de la presente invención con el compuesto comparativo A se muestran en la tabla 1.

(Tabla 1)

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

- 25 Tal como queda claro a partir de la tabla 1, los compuestos de la presente invención tienen un efecto hipoglucémico igual a o mayor que el del compuesto A descrito en el documento WO 2008/126732. Por consiguiente, se supone que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos para diabetes (especialmente agentes terapéuticos para diabetes de tipo II).

Ejemplo de ensayo 2: medición del efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ

La rosiglitazona usada en los ejemplos es un activador de PPAR γ disponible en el mercado y es un compuesto descrito en la patente de Estados Unidos N.º 5.002.953, y puede producirse de acuerdo con el procedimiento descrito en ese documento.

- 30 Se llevó a cabo un ensayo de acuerdo con el procedimiento de ensayo reportero con referencia a un informe de Kliewer y col. (Journal of Biological Chemistry, 1995, Vol. 270 (22), p. 12953-12956) como un procedimiento para medir la capacidad de un compuesto para activar PPAR γ (en lo sucesivo efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ). Se usaron reactivos y kits disponibles en el mercado de acuerdo con las instrucciones adjuntas. Los

detalles se mostrarán a continuación.

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

El dominio de unión a ligando de PPAR γ humano (correspondiente a aproximadamente 300 aminoácidos en el extremo carboxi) se unió al dominio de unión al ADN del factor de transcripción de levadura GAL4 (correspondiente a 147 aminoácidos en el extremo amino) con referencia al informe de Kliewer y col., para preparar un gen que expresa un receptor GAL4-PPAR γ .

La secuencia de bases del gen de PPAR γ humano se describe en la base de datos GenBank con el N.º de registro X90563.

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

La línea celular HepG2 (Colección americana de cultivos tipo HB-8065) se adquirió de Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. y se cultivó en un matraz de cultivo tisular que tenía un área de cultivo de 75 cm² (fabricado por BD Biosciences). Medio Eagle modificado por Dulbecco (Gibco D-MEM, fabricado por Invitrogen Corporation) suplementado con suero fetal bovino (fabricado por HyClone) a una proporción en volumen del 10 % y una solución antibiótica [Antibiotic Antimycotic Solution, estabilizada (100 x), fabricada por Sigma] a una proporción en volumen del 1 % se usaron como medio.

Las células se cultivaron en una incubadora de dióxido de carbono a 37 °C en dióxido de carbono al 5 % durante tres días. Cuando las células crecieron hasta un estado aproximadamente semiconfluyente, el medio en el matraz se retiró por aspiración. Las células se lavaron añadiendo 10 ml de solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo (Solución salina tamponada con fosfato Dulbecco, de Gibco, fabricada por Invitrogen Corporation), y a continuación la solución salina se retiró por aspiración. Seguidamente, 7,5 ml de reactivo Trizol (reactivo TRIZOL de Gibco, fabricado por Invitrogen Corporation) se añadieron a las células en el matraz, y se pipetearon repetidamente. Las células se lisaron incubando a temperatura ambiente durante particular cinco minutos.

El lisado celular se sometió a precipitación con alcohol isopropílico de acuerdo con las instrucciones del reactivo Trizol. El precipitado de ARN resultante se disolvió en agua pura y se almacenó en un congelador a aproximadamente -20 °C. En este caso, el volumen de la solución de ARN fue de 0,22 ml. Una muestra obtenida diluyendo una parte de la solución de ARN 100 veces con agua pura tenía una absorbancia a 260 nm de 0,562. Se calculó que el rendimiento del ARN total era de $0,562 \times 100 \times 39,5 \times 0,22 = 488 \mu\text{g}$ suponiendo que 39,5 $\mu\text{g/ml}$ de ARN estaban presentes cuando la absorbancia era 1.

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

Dos oligonucleótidos representados por las SEQ ID NO: 1 y 2 en la lista de secuencias descrita más adelante, tal como se diseñaron basándose en la secuencia de genes de PPAR γ humano, se sintetizaron químicamente como cebadores para amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (en lo sucesivo RT-PCR) de ADNc del dominio de unión a ligando de PPAR γ usando Beckman Oligo 1000 (fabricado por Beckman).

El ADNc de PPAR γ se amplificó mediante RT-PCR usando perlas de RT-PCR Ready-To-Go (fabricadas por Amersham Pharmacia Biotech, Inc.) con el ARN total de HepG2 obtenido previamente como modelo y los dos oligonucleótidos como cebadores. El producto de reacción se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1,5 %. La banda amplificada de aproximadamente 900 pares de bases se cortó, se purificó, y se clonó en el plásmido pCRII (fabricado por Invitrogen Corporation). Se supone que el fragmento de ADN amplificado tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 3 de la lista de secuencias que incluye una secuencia que codifica el dominio de unión a ligando, específicamente, los aminoácidos 175 a 475, de PPAR γ humano, y al que se añaden un sitio de escisión de la enzima de restricción BamHI y un sitio de la enzima de restricción HindIII en el extremo 5' y el 3', respectivamente. El clon del plásmido que contiene correctamente la secuencia representada por la SEQ ID NO: 3 se seleccionó confirmando la secuencia de nucleótidos.

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

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

El plásmido pM-PPAR γ obtenido mediante la operación anterior incluye la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 4 de la lista de secuencias y codifica una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 5 de la lista de secuencias que contiene los aminoácidos 1 a 147 del factor de transcripción de levadura GAL4 en el extremo amino y que contiene los aminoácidos 175 a 475 de PPAR γ humano y un codón de terminación en el extremo carboxi. El plásmido es un gen que puede expresar un receptor quimérico GAL4-PPAR γ en células de

mamífero.

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

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

- 5 La línea celular derivada de riñón de mono COS-7 (Colección americana de cultivos tipo CRL-1651) se sembró en un matraz de cultivo de 75 cm² y se cultivó usando Medio Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero fetal bovino al 10 % (en lo sucesivo, medio) en las condiciones de 37 °C y dióxido de carbono gaseoso al 5 % hasta que se obtuvo un estado confluyente a aproximadamente el 80 %.

- 10 Las células COS-7 se transfectaron con 4,8 microgramos por matraz del plásmido pM-PPAR γ y 19,2 μ g por matraz del plásmido pFR-Luc usando el reactivo de transfección Lipofectamine 2000 (fabricado por Invitrogen Corporation), y las células se cultivaron durante una noche.

- 15 Al día siguiente, las células se recogieron mediante tratamiento con tripsina, se suspendieron en 75 ml de Medio Eagle modificado por Dulbecco libre de rojo fenol que contenía suero fetal bovino al 10 %, se sembraron en una placa de 96 pocillos blanca (fabricada por Costar) usando el medio en un volumen de 95 μ l por pocillo, y se cultivaron durante una noche.

- 20 El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido a una concentración de 4 mM. La solución se diluyó sucesivamente 3,3 veces con dimetilsulfóxido para preparar soluciones del compuesto a concentraciones de hasta 400 nM. Se preparó dimetilsulfóxido para el grupo de control. Se preparó rosiglitazona disuelta en dimetilsulfóxido a una concentración de 4 mM para el grupo de control positivo. Estos se diluyeron 20 veces con el medio, y se añadieron 5 μ l de la dilución a los pocillos en los que las células se cultivaron. Las concentraciones del compuesto de ensayo que trataba las células variaban entre 10 μ M y 1 nM. Después de la adición, las células se cultivaron durante una noche.

- 25 Al día siguiente, el medio se retiró, y se preparó Luc Lite (fabricado por PerkinElmer Inc.) de acuerdo con el documento adjunto y se añadió a 50 microlitros por pocillo. La placa con pocillos en el Luc Lite se agitó durante aproximadamente 30 minutos. La cantidad de luminiscencia en cada pocillo se midió como actividad luciferasa usando Analyst (Molecular Devices) durante 0,5 segundos. Se trazó una curva dependiente de la dosis.

Cuando la actividad luciferasa del grupo de control positivo era del 100 % y la actividad luciferasa del grupo de control era del 0 %, la actividad luciferasa máxima mostrada por el compuesto de ensayo en solitario se calculó como Emax (%) y la concentración del compuesto de ensayo representada por Emax/2 se calculó como EC50.

- 30 Cuanto más pequeño era el valor de EC50 del compuesto, más potente era el efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ del compuesto.

El compuesto A usado en el ejemplo de ensayo 1 se usó como compuesto comparativo.

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

- 35 (Tabla 2)

Ejemplo	EC ₅₀ (nM)	Emax (%)
2	180	73
4	180	81
5	24	79
8	100	100
9	43	74
10	51	60
11	260	82
12	71	83
14	69	67
15	120	94
16	190	110
17	100	110
18	160	100
Compuesto A	6800	66

Tal como se muestra en la tabla 2, los compuestos de la presente invención tienen efecto de activación/actividad moduladora de PPAR γ igual a o mayor que el del compuesto A descrito en el documento WO 2008/126732. Por consiguiente, se supone que los compuestos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos o agentes profilácticos para una enfermedad basada en dislipidemia, arteriosclerosis, hiperlipidemia, diabetes, osteoporosis involutiva, obesidad, cáncer, o similares.

Ejemplo de formulación 1: Cápsulas

Compuesto del ejemplo 1 o 2	50 mg
Lactosa	128 mg
Almidón de maíz	70 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	250 mg

El polvo formulado anteriormente se mezcla y se deja que pase a través de un tamiz de malla 60. A continuación, el polvo se introduce en cápsulas de gelatina de 250 mg para preparar cápsulas.

Ejemplo de formulación 2: Comprimidos

Compuesto del ejemplo 1 o 2	50 mg
Lactosa	126 mg
Almidón de maíz	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg
	200 mg

El polvo formulado anteriormente se mezcla, se granula usando una pasta de almidón de maíz, se seca y a continuación se introduce en comprimidos usando una máquina de fabricación de comprimidos para preparar comprimidos que tienen un peso de 200 mg. Los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar, según sea necesario.

Aplicabilidad industrial

Los compuestos representados por la fórmula general (I) o ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos, o sales farmacológicamente aceptables de los compuestos o ésteres de acuerdo con la presente invención tienen excelentes efectos hipoglucémicos y son útiles como agentes terapéuticos y/o agentes profilácticos para el síndrome metabólico, específicamente, una enfermedad tal como diabetes, hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa (ITG), resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas (AGA), hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía), arteriosclerosis, diabetes mellitus gestacional (DMG) o síndrome de ovario poliquístico (SOP), enfermedad inflamatoria (tal como osteoartritis, dolor o enteritis inflamatoria), acné, quemaduras solares, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, enfermedad autoinmunitaria (tal como lupus eritematoso sistémico, reumatismo crónico, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, enfermedad de tejido conectivo mixto, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad idiopática de Addison, esterilidad masculina, síndrome de Goodpasture, glomerulonefritis de progresión rápida, miastenia grave, polimiositis, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Behcet o síndrome CREST), pancreatitis, caquexia, cáncer (tal como cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático o cáncer de hígado), leucemia, sarcoma (tal como liposarcoma), osteoporosis, osteoporosis involutiva, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, hiperuricemia, o xeroftalmia.

Texto de libre acceso del listado de secuencias

- SEQ ID NO: 1: cebador sentido de PCR
- SEQ ID NO: 2: cebador antisentido de PCR
- SEQ ID NO: 3: Secuencia de nucleótidos de ADNc de PPAR γ humano sintético
- SEQ ID NO: 4: Secuencia de nucleótidos del gen del receptor quimérico GAL4-PPAR γ
- SEQ ID NO: 5: Secuencia de aminoácidos del receptor quimérico GAL4-PPAR γ

Listado de secuencias

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> Derivado de piridina

<130> DSPCT-FP1018
 <150> JP2009-51820
 <151> 05-03-2009
 5 <160> 5
 <170> PatentIn versión 3.3
 10 <210> 1
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Artificial
 15 <220>
 <223> Inventor: Shinozuka, Tsuyoshi; Tsukada, Tomoharu Inventor: Fujii, Kunihiko; Mori, Makoto
 <220>
 <223> Cebador sentido de PCR
 20 <400> 1
 ggatccataa tgccatcagg ttggggcgg 29
 <210> 2
 25 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Cebador antisentido de PCR
 <400> 2
 aagcttctag tacaagtcct ttagatctc 30
 <210> 3
 35 <211> 917
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ADNmc que codifica el dominio de unión a ligando de PPAR gamma humano
 <400> 3
 ggatccataa tgccatcagg ttggggcggg tgccacaggg cgagaaggag aagctgttgg 60
 cgggatcttc cagtgatatc gaccagctga atccagagtc cgctgacctc cgggccctgg 120
 caaacattt gtatgactca tacataaagt ccttcccgtc gaccaaagca aaggcgaggg 180
 cgatcttgac aggaaagaca acagacaaat caccatttgt tatctatgac atgaattcct 240
 taatgatggg agaagataaa atcaagttca aacacatcac cccctgcag gagcagagca 300
 45

```

aagaggtggc catccgcac tttcagggct gccagtttgc ctccgtggag gctgtgcagg 360
agatcacaga gtatgccaaa agcattcctg gttttgtaaa tcttgacttg aacgaccaag 420
taactctcct caaatatgga gtccacgaga tcatttacac aatgctggcc tccttgatga 480
ataaagatgg ggttctcata tccgagggcc aaggcttcat gacaaggag tttctaaaga 540
gcctgcgaaa gccttttggt gactttatgg agcccaagtt tgagtttgct gtgaagttca 600
atgcactgga attagatgac agcgacttgg caatatttat tgctgtcatt attctcagtg 660
gagaccgccc aggtttgctg aatgtgaagc ccattgaaga cattcaagac aacctgctac 720
aagccctgga gctccagctg aagctgaacc accctgagtc ctcacagctg tttgccaagc 780
tgctccagaa aatgacagac ctcagacaga ttgtcacgga acacgtgcag ctactgcagg 840
tgatcaagaa gacggagaca gacatgagtc ttcacccgct cctgcaggag atctacaagg 900
acttgtaacta gaagctt 917

```

<210> 4
 <211> 1365
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Receptor quimérico GAL4-PPAR γ

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1365)

<400> 4

```

atg aag cta ctg tct tct atc gaa caa gca tgc gat att tgc cga ctt 48
Met Lys Leu Leu Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

aaa aag ctc aag tgc tcc aaa gaa aaa ccg aag tgc gcc aag tgt ctg 96
Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

aag aac aac tgg gag tgt cgc tac tct ccc aaa acc aaa agg tct ccg 144
Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

ctg act agg gca cat ctg aca gaa gtg gaa tca agg cta gaa aga ctg 192
Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

gaa cag cta ttt cta ctg att ttt cct cga gaa gac ctt gac atg att 240
Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

ttg aaa atg gat tct tta cag gat ata aaa gca ttg tta aca gga tta 288
Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

ttt gta caa gat aat gtg aat aaa gat gcc gtc aca gat aga ttg gct 336
Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala

```


100	105	110	
tca gtg gag act gat atg cct cta aca ttg aga cag cat aga ata agt Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser 115 120 125			384
gcg aca tca tca tcg gaa gag agt agt aac aaa ggt caa aga cag ttg Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu 130 135 140			432
act gta tcg ccg gaa ttc ccg ggg atc cat aat gcc atc agg ttt ggg Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly 145 150 155 160			480
cgg atg cca cag gcc gag aag gag aag ctg ttg gcg gag atc tcc agt Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser 165 170 175			528
gat atc gac cag ctg aat cca gag tcc gct gac ctc cgg gcc ctg gca Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala 180 185 190			576
aaa cat ttg tat gac tca tac ata aag tcc ttc ccg ctg acc aaa gca Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala 195 200 205			624
aag gcg agg gcg atc ttg aca gga aag aca aca gac aaa tca cca ttc Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe 210 215 220			672
gtt atc tat gac atg aat tcc tta atg atg gga gaa gat aaa atc aag Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys 225 230 235 240			720
ttc aaa cac atc acc ccc ctg cag gag cag agc aaa gag gtg gcc atc Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile 245 250 255			768
cgc atc ttt cag ggc tgc cag ttt cgc tcc gtg gag gct gtg cag gag Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu 260 265 270			816
atc aca gag tat gcc aaa agc att cct ggt ttt gta aat ctt gac ttg Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu 275 280 285			864
aac gac caa gta act ctc ctc aaa tat gga gtc cac gag atc att tac Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr 290 295 300			912
aca atg ctg gcc tcc ttg atg aat aaa gat ggg gtt ctc ata tcc gag Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu 305 310 315 320			960
ggc caa ggc ttc atg aca agg gag ttt cta aag agc ctg cga aag cct Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro 325 330 335			1008
ttt ggt gac ttt atg gag ccc aag ttt gag ttt gct gtg aag ttc aat Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn 340 345 350			1056
gca ctg gaa tta gat gac agc gac ttg gca ata ttt att gct gtc att			1104

Ala	Leu	Glu	Leu	Asp	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Ile	Phe	Ile	Ala	Val	Ile		
		355					360					365					
att	ctc	agt	gga	gac	cgc	cca	ggt	ttg	ctg	aat	gtg	aag	ccc	att	gaa	1152	
Ile	Leu	Ser	Gly	Asp	Arg	Pro	Gly	Leu	Leu	Asn	Val	Lys	Pro	Ile	Glu		
	370					375				380							
gac	att	caa	gac	aac	ctg	cta	caa	gcc	ctg	gag	ctc	cag	ctg	aag	ctg	1200	
Asp	Ile	Gln	Asp	Asn	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Leu	Gln	Leu	Lys	Leu		
385					390					395					400		
aac	cac	cct	gag	tcc	tca	cag	ctg	ttt	gcc	aag	ctg	ctc	cag	aaa	atg	1248	
Asn	His	Pro	Glu	Ser	Ser	Gln	Leu	Phe	Ala	Lys	Leu	Leu	Gln	Lys	Met		
				405				410						415			
aca	gac	ctc	aga	cag	att	gtc	acg	gaa	cac	gtg	cag	cta	ctg	cag	gtg	1296	
Thr	Asp	Leu	Arg	Gln	Ile	Val	Thr	Glu	His	Val	Gln	Leu	Leu	Gln	Val		
			420					425					430				
atc	aag	aag	acg	gag	aca	gac	atg	agt	ctt	cac	ccg	ctc	ctg	cag	gag	1344	
Ile	Lys	Lys	Thr	Glu	Thr	Asp	Met	Ser	Leu	His	Pro	Leu	Leu	Gln	Glu		
		435					440					445					
atc	tac	aag	gac	ttg	tac	tag										1365	
Ile	Tyr	Lys	Asp	Leu	Tyr												
	450																

<210> 5
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética

<400> 5

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala

100					105					110					
Ser	Val	Glu	Thr	Asp	Met	Pro	Leu	Thr	Leu	Arg	Gln	His	Arg	Ile	Ser
		115					120					125			
Ala	Thr	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Ser	Ser	Asn	Lys	Gly	Gln	Arg	Gln	Leu
	130					135					140				
Thr	Val	Ser	Pro	Glu	Phe	Pro	Gly	Ile	His	Asn	Ala	Ile	Arg	Phe	Gly
145					150					155					160
Arg	Met	Pro	Gln	Ala	Glu	Lys	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Glu	Ile	Ser	Ser
				165					170					175	
Asp	Ile	Asp	Gln	Leu	Asn	Pro	Glu	Ser	Ala	Asp	Leu	Arg	Ala	Leu	Ala
			180					185					190		
Lys	His	Leu	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Ile	Lys	Ser	Phe	Pro	Leu	Thr	Lys	Ala
	195						200					205			
Lys	Ala	Arg	Ala	Ile	Leu	Thr	Gly	Lys	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Pro	Phe
	210					215					220				
Val	Ile	Tyr	Asp	Met	Asn	Ser	Leu	Met	Met	Gly	Glu	Asp	Lys	Ile	Lys
225					230					235					240
Phe	Lys	His	Ile	Thr	Pro	Leu	Gln	Glu	Gln	Ser	Lys	Glu	Val	Ala	Ile
				245					250					255	
Arg	Ile	Phe	Gln	Gly	Cys	Gln	Phe	Arg	Ser	Val	Glu	Ala	Val	Gln	Glu
			260					265					270		
Ile	Thr	Glu	Tyr	Ala	Lys	Ser	Ile	Pro	Gly	Phe	Val	Asn	Leu	Asp	Leu
		275					280					285			
Asn	Asp	Gln	Val	Thr	Leu	Leu	Lys	Tyr	Gly	Val	His	Glu	Ile	Ile	Tyr
	290					295					300				
Thr	Met	Leu	Ala	Ser	Leu	Met	Asn	Lys	Asp	Gly	Val	Leu	Ile	Ser	Glu
305					310					315					320
Gly	Gln	Gly	Phe	Met	Thr	Arg	Glu	Phe	Leu	Lys	Ser	Leu	Arg	Lys	Pro
				325					330					335	
Phe	Gly	Asp	Phe	Met	Glu	Pro	Lys	Phe	Glu	Phe	Ala	Val	Lys	Phe	Asn
			340					345					350		

Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile
355 360 365

Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu
370 375 380

Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu
385 390 395 400

Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met
405 410 415

Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val
420 425 430

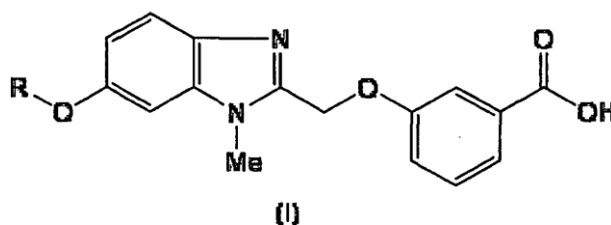
Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu
435 440 445

Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr
450

REIVINDICACIONES

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

[Fórmula 1]



5 [en la que

R representa un grupo piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes A, el grupo de sustituyentes A representa un grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo alcoxi C₁-C₆, y Me representa un grupo metilo]
 10 o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster.

2. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo de sustituyentes A es un grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo metoxi.

15 3. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es un grupo 2-piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes A.

20 4. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es un grupo 3-piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes A.

5. El compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R es un grupo 4-piridilo sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes A.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

25 Ácido 3-({6-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(6-metoxi-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 30 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 35 Ácido 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,6-difluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 40 Ácido 3-({1-metil-6-[(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o
 45 Ácido 3-({6-[(5-etilpiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico
 o un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

Ácido 3-({6-[(3-etilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5,6-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-fluoro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(5-etil-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(3-etil-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico, ácido 3-({1-metil-6-
 [(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)oxi]-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxipiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico,
 Ácido 3-({6-[(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o
 Ácido 3-({6-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico
 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 3-({6-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 3-({6-[(5-cloro-3-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 3-({6-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 3-({6-[(3,5-dimetilpiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 3-({6-[(3,6-difluoropiridin-2-il)oxi]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}metoxi)benzoico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como ingrediente activo.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso para rebajar la glucemia.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes de tipo II.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso para activar el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ .

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso para mejorar el metabolismo de carbohidratos o de lípidos, para mejorar la resistencia a insulina, para inhibir la inflamación o para inhibir el crecimiento de células cancerosas.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad causada por el síndrome metabólico.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad mediada por el receptor activado el por proliferador de peroxisomas (PPAR) γ .

21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento, mejoría, alivio y/o prevención de síntomas activando el receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ y mejorando la resistencia a insulina.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedad inflamatoria, cáncer, osteoporosis, osteoporosis involutiva, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer o hiperuricemia.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la composición farmacéutica es una composición para su uso en el tratamiento y/o la prevención de acné, quemaduras solares, psoriasis, eczema, enfermedad alérgica, asma, úlcera péptica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular, neuropatía diabética, cardiopatía isquémica, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, enfermedad autoinmunitaria, pancreatitis, caquexia, leucemia, sarcoma o xerofthalmia.

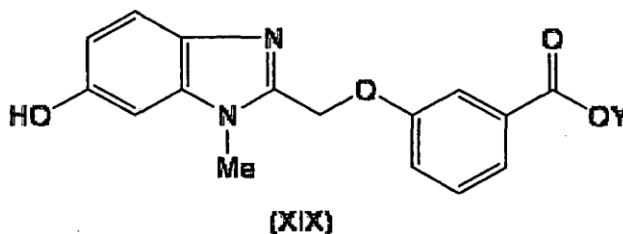
25. Un activador/modulador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) γ que comprende el compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como ingrediente activo.

26. Uso del compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para producir una composición farmacéutica.

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la composición farmacéutica es una composición para el tratamiento y/o la prevención de la diabetes, hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico.

28. Un compuesto o éster farmacológicamente aceptable del mismo, o sal farmacológicamente aceptable del compuesto o éster de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes, hiperglucemia, hiperlipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, alteración de la glucosa en ayunas, hipertensión, hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, complicaciones diabéticas, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus gestacional o síndrome de ovario poliquístico.

29. Un compuesto representado por la fórmula general (XIX):



[en la que

Y representa un grupo alquilo C₁-C₆ o grupo aralquilo].

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en el que el compuesto representado por la fórmula general (XIX) es:

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