



DATOS DEL SOLICITANTE

71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZENECA AB sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia

No de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado _____

Dirección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad Södertälje Teléfono 46 8 55326000

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá D C Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

72) Nombre del Inventor(es) Youe-Kong Shue y Daniel Carcanague

Identificación _____

Dirección 7869 Via Teca, Carlsbad, CA 92009 y AstraZeneca R&D Boston, 35 Gatehouse Drive Waltham, MA 02451, Estados Unidos de América

Ciudad Carlsbad y Waltham Teléfono 46 8 55326000

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

54) Título de la Invención "COMPUESTOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNI NISTA ☒

(33) País SE (32) Fecha 09-11-99 (31) No Solicitud 9904045-3

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

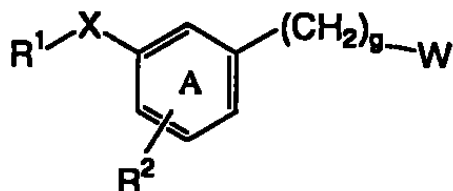
29 MAR 2001

51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61K31/39

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I que tienen actividad anti-Helicobacter pylori



I

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S I C	☐
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina.	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista <u>SI</u>	
Copia certificada de la primera solicitud SE 9904045-3 de fecha 09-11-99	☒
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple No LLC-088-2000 de fecha 19-10-00 de Gabriel Rueda Chadid	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO MOLLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP No 10 784

NIT 800176089-2

INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 00004362 00000000 Folios: 356
Fecha (AND) 2000-11-07 15:36:02
Trámite ONE PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69 031
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
LLORERA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2765410	7 074 000 00

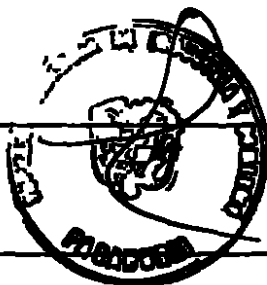
***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
		TOTAL	\$ 608 000

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No



OK

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación**

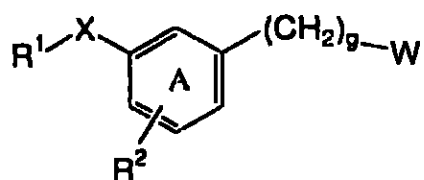
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo**
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena**

COMPUESTOS

Resumen Objeto y Finalidad de la Invención

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I que tienen actividad anti-*Helicobacter pylori*



I

COMPUESTOS

La presente invención se relaciona con compuestos que tienen actividad anti-*Helicobacter pylori*, esto es, compuestos que pueden ser administrados terapéuticamente a un paciente mamífero para tratar la infección por *Helicobacter pylori* en un paciente. La invención también se relaciona con formulaciones farmacéuticas, el uso de un compuesto de la invención en la manufactura de un medicamento, y en procesos para preparar los compuestos.

Antecedentes de la invención

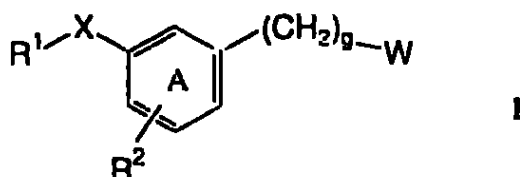
El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa que infecta la mucosa gástrica humana. La infección con la bacteria causa inflamación de la mucosa gástrica. Puede desarrollarse ulceración péptica del duodeno o del estómago así como también adenocarcinomas o linfomas de la pared del estómago. El omeprazol (5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1-H-benzimidazol) es activo contra el *Helicobacter pylori* (ver Vogt, K y Hahn, H (1998), "Bactericidal Activity of Lansoprazol and Omeprazol against *Helicobacter pylori* in vitro", *Drugs Res* 48(1), No 6, 694-697), y es lábil hacia la redistribución en medios ácidos. El omeprazol es un sulfóxido. Este sulfóxido es lábil hacia la redistribución en medios ácidos y la redistribución produce un intermedio que es un potente inhibidor de bomba de protones. De manera que, el compuesto padre no persiste en el ambiente ácido del estómago. Los compuestos relacionados con el omeprazol, en donde el átomo de azufre no está oxidado son también activos contra el *Helicobacter pylori*. Sin embargo, estos compuestos relacionados pueden sufrir oxidación metabólica en

vivo para producir el correspondiente sulfóxido, análogo al omeprazol, y ser propensos hacia la redistribución en un medio ácido en vivo [J Med Chem 1988, 41, 1777-1788]. Los análogos son potentes contra el *Helicobacter pylori*, pero no son lábiles al ácido y por esto es deseable que sean estables en medio ácido. Tales análogos podrían ser administrados terapéuticamente a un paciente mamífero para tratar la infección por *Helicobacter pylori*.

Además, sería preferible que dichos análogos fueran selectivos para el *Helicobacter pylori*, puesto que es deseable evitar la irrupción de la flora gastrointestinal normal, y reducir la incidencia del desarrollo de resistencia bacteriana.

Resumen de la invención

En concordancia, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que son activos contra el *Helicobacter pylori*, pero que carecen del enlace sulfuro bencílico del omeprazol y sus análogos que es necesario para el reposicionamiento en medio ácido. De esta forma, los compuestos de la invención son más estables en medio ácido. La fórmula I es como sigue:



donde

A contiene opcionalmente N como un heteroátomo,

W es un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene N como un heteroátomo y unido por dicho heteroátomo y que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, el anillo es opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S,

X es S, SO, SO₂, NH, N(alquil C₁₋₈), O o CH₂,

R¹ es -(CH₂)_a-R³, -((CH₂)_bO)c-R³, -(CH₂)_d-R³, (CH₂)_e-O-(CH₂)_f-R³, R³ o R^{3'},

R² es alquil C₁₋₈, O(cicloalquil C₃₋₈), O(alquil C₁₋₈), Hal, CHHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno, NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ independientemente representa H o alquil C₁₋₈, o NR⁴R⁵ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, H, COOR' o COR', R' que representa H o alquil C₁₋₈, o CH₂CH,

R³ es H, alquil C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente sustituida con N y S opcionalmente, o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos opcionalmente sustituida de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S,

R^3 es -Z-M donde Z representa O, S o NH y M representa H, una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclico, opcionalmente substituida de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o -Z-M representa $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^6$, $-NC(=O)NR^6R^6$, $-NC(=O)R^6$ o $-NC(=O)OR^6$,

Para R^6 y R^7 , o bien

- (i) R^6 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, Z^2 (alquil C_{1-8})anl, donde Z^2 representa O o un enlace, y el anl es C_{6-10} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un estructura de anillos heterocíclicos C_{5-10} que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida, un heterociclo opcionalmente substituido de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, (alquil C_{1-8})-R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos opcionalmente substituida de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, - $C(=O)O$ (alquil C_{1-8}) opcionalmente substituido, $-C(=O)O$ -fenil opcionalmente substituido, $-C(=O)$ (alquil C_{1-8}) opcionalmente substituido, $-C(=O)$ - fenil opcionalmente substituido, o - $NC(=O)R^6$ y

R^7 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil

C_{1-3})anl donde el anl es C_{6-10} y es opcionalmente substituido, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida, o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o

- (ii) la estructura $-NR^6R^7$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , $-NR^6R^7$ que es opcionalmente substituido,

Para R^8 y R^9 , o bien

- (i) R^8 es H, alquil C_{1-12} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo (alquil C_{1-3})anl, opcionalmente substituido donde el anl es C_{6-10} ; (alquil C_{1-3})R opcionalmente substituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S o R representa un cicloalquil C_{3-13} mono-, bi- o tri-cíclico, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida, un heterociclo opcionalmente substituido mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o $-C(=O)-O-Ar$, donde Ar representa una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida, y

R^9 es H, o

- (ii) la estructura $-NR^bR^g$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, $-NR^bR^g$ que es opcionalmente sustituido,

a representa 1, 2, 3, 4 o 5,

cada b independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5,

cada c independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5,

d representa 1, 2, 3, 4 o 5,

e representa 1, 2, 3, 4 o 5,

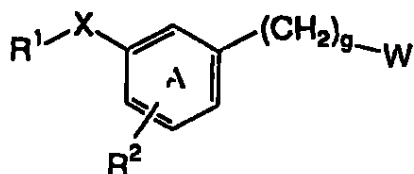
f representa 1, 2, 3, 4 o 5, y

g representa 1, 2, 3, 4 o 5

La invención también se relaciona con formulaciones farmacéuticas, el uso de un compuesto de la invención en la manufactura de un medicamento, el proceso para preparar los compuestos y los intermedios para uso en tal proceso

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo



I

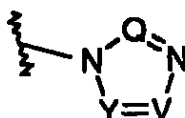
donde

A contiene opcionalmente N como un heteroátomo,

W representa un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene N como un heteroátomo y unido por dicho heteroátomo y que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S. Los ejemplos preferidos del anillo heterocíclico son imidazolil (preferiblemente, imidazol-1-il), tetraazolil (preferiblemente, 1,2,3,4-tetraazol-2-il o 1,2,3,4-tetraazol-1-il), triazolil (preferiblemente, 1,2,3-triazol-1-il o 1,2,3-triazol-2-il), pirrolil (preferiblemente, pirrol-1 -il), pindazinil (preferiblemente, pindazin-3-il), pirimidinil (preferiblemente, pirimidin-2-il) y piperazinil (preferiblemente, piperazin-1-il). El anillo heterocíclico es opcionalmente sustituido. Para sustitución opcional del heterociclo, por lo menos un (p e , uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre nitro, carboxilato, $-\text{COOH}$, $-\text{S}(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C_{3-8} , $-\text{S}(=\text{O})-(=\text{O})-(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C_{3-8} , halógeno (preferiblemente, F o Cl), fenil, $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, preferiblemente, $-\text{O}$ -metil, $-\text{O}$ -etil o $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, preferiblemente, $-\text{S}$ -metil, $-\text{S}$ -etil o $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, OH, OCHF_2 , OCH_2F , OCF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$, donde R y R' son independientemente seleccionados entre H y alquil C_{1-8} (preferiblemente, metil, etil, propil, isopropil, o alquil C_{2-8}), o la estructura NRR' representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y $-\text{NR}'(\text{CO})\text{NHR}''$, o $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}''$, o $-(\text{CH}_2)_j(\text{CO})\text{NHR}''$, o $-(\text{CH}_2)_j(\text{CO})\text{R}''$, o $-\text{NR}'(\text{SO}_2)\text{R}''$, o $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{R}''$, donde R' y R'' independientemente representan alquil C_{1-8} (preferiblemente, C_1 o C_2) j representa un entero 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente, 1 o 2. El anillo heterocíclico es

opcionalmente fusionado a un segundo anillo, el segundo anillo siendo un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3-, 4-, 5- 6-, 7- o 8- miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S. Preferiblemente, el segundo anillo es benzo o imidazol. Para substitución opcional del segundo anillo, por lo menos un (e a , uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre nitro, carboxilato, $-\text{COOH}$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C_{3-8} , $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C_{3-8} , halógeno (preferiblemente, F o Cl), fenil, $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, preferiblemente, $-\text{O}$ -metil, $-\text{O}$ -etil o $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, preferiblemente, $-\text{S}$ -metil, $-\text{S}$ -etil o $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, OH, OCHF_2 , OCH_2F , OCF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$, donde R y R' son independientemente seleccionados entre H y alquil C_{1-8} (preferiblemente, metil, etil, propil, isopropil, o alquil C_{2-8}), o la estructura NRR' representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y $-\text{NR}''\text{C}(=\text{O})\text{NHR}'''$, o $-\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}'''$, o $-(\text{CH}_2)_j(\text{CO})\text{NHR}'''$, o $-\text{NR}''(\text{SO}_2)\text{R}'''$, o $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{R}'''$, donde R'' y R''' independientemente $-(\text{CH}_2)_j(\text{CO})\text{R}'$, o representan alquil C_{1-8} (preferiblemente, C_1 o C_2) y j representa un entero 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente, 1 o 2.

En una realización preferida, W representa



donde

Q es C-R¹⁰ o N,

V es C-R¹¹ o N,

Y es C-R¹² o N

con la condición de que Q = Y = Y = N sea excluida,

R¹⁰ representa H, Hal, alquil C₁₋₈, tioalquil C₁₋₈, estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z² aril, -Z²(alquil C₁₋₈) o Z²(cicloalquil C₃₋₈), donde Z² representa O, NH o S y el aril es C₆₋₁₀ y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, -C(=O)OR¹³ donde R¹³ representa H o alquil- C₁₋₈, o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵ donde o bien R¹⁴ y R¹⁵ independientemente representan H o alquil C₁₋₈ o la estructura -NR¹⁵R¹⁶ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S

Preferiblemente, R¹⁰ es seleccionado entre nitro, carboxilato, -COOH, -S(=O)(alquil C₁₋₈), el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C₃₋₈, -S(=O)₂(alquil C₁₋₈), el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C₃₋₈, halógeno (preferiblemente, F, o Cl), fenil, -O(alquil C₁₋₈), preferiblemente, -O-metil, -O-etil o -O(alquil C₃₋₈), -S(alquil C₁₋₈), preferiblemente, -S-metil, -S-etil o -S(alquil C₃₋₈), OH, OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃, -C(=O)NRR', donde R y R' son independientemente seleccionados entre H y alquil C₁₋₈ (preferiblemente, metil, etil, propil, isopropil, o alquil C₂₋₆), o la estructura NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y -NR''(CO)NHR'', o -NH(CO)NHR'', o -(CH₂)_f-(CO)NHR'', o -(CH₂)_f-(CO)R'', o -NR''(SO₂)R'', o -NH(SO₂)R'', donde R'' y R''' independientemente representa alquil C₁₋₈ (preferiblemente, C₁ o C₂) y j representa un entero 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente, 1 o 2

Para R^{11} y R^{12} , o bien

- (i) R^{11} es H, Hal, alquil C_{1-8} , alquilito C_{1-8} , una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, $-Z^3$ -anil, $-Z^3$ -(alquil C_{1-8}) o Z^3 -(cicloalquil C_{3-8}), donde Z^3 representa O, NH o S y el anil es C_{6-10} y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, $-C(=O)O-R^{16}$ donde R^{16} representa H o alquil C_{1-8} , o $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ donde o bien R^{17} y R^{18} independientemente representa H o alquil C_{1-8} o la estructura $-NR^{17}R^{18}$ representan y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, $-C(=O)OR^{16}$ donde R^{16} representa H o alquil C_{1-8} , o $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ donde o bien R^{17} y R^{18} independientemente representa H o alquil C_{1-8} o la estructura $-NR^{17}R^{18}$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y

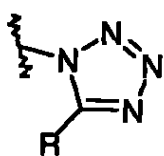
R^{12} es H, Hal, alquil C_{1-8} , alquilito C_{1-8} , una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, $-Z^4$ -anil, $-Z^4$ -(alquil C_{1-8}) o Z^4 -(cicloalquil C_{3-8}), donde Z^4 representa O, NH o S y el anil es C_{6-10} y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, $-C(=O)OR^{19}$ donde R^{19} representa H o alquil C_{1-8} o $-C(=O)NR^{20}R^{21}$ donde o bien R^{20} y R^{21} independientemente representa H o alquil C_{1-8} o la estructura $-NR^{20}R^{21}$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, o

- (ii) R^{11} y R^{12} son tal que Y y V juntos representan un anillo carbocíclico C_{3-8} no saturado opcionalmente substituido que

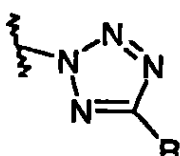
contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos
independientemente seleccionados entre O, N y S Benzo o
imidazol son preferidos por el anillo carbocíclico

Para la opción (i), R^{11} y R^{12} son preferiblemente,
independientemente seleccionados entre nitro, -carboxilato, -COOH, -
 $S(=O)-(alquil\ C_{1-8})$, el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C_{3-8} , -
 $S(=O)_2(alquil\ C_{1-8})$, el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C_{3-8} ,
halógeno (preferiblemente, F o Cl), fenil, -O(alquil C_{1-8}),
preferiblemente, -O-metil, -O-etil o -O(alquil C_{3-8}), -S(alquil C_{1-8}),
preferiblemente, -S-metil, -S-etil o -S(alquil C_{3-8}), OH, OCHF₂, OCH₂F,
OCF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃, -C(=O)NRR', donde R y R' son
independientemente seleccionados entre H y alquil C_{1-8}
(preferiblemente, metil, etil, propil, isopropil, o alquil C_{2-8}), o la
estructura NR R' representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente
sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos
adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y -
NR''(CO)NHR''', o -NH(CO)NHR''', o -(CH₂)_j-(CO)NHR o -(CH₂)_j-(CO)R'
o -NR''(SO₂)R''' o -NH(SO₂)R''' donde R'' y R''' independientemente
representa alquil C_{1-8} (preferiblemente, C_1 o C_2) y j representa un
entero 1 2, 3, 4, 5 o 8, preferiblemente, 1 or 2

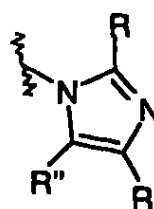
En otra realización prefenda, W es G, H, I, J, K o L,



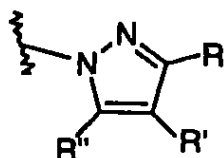
G



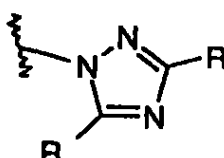
H



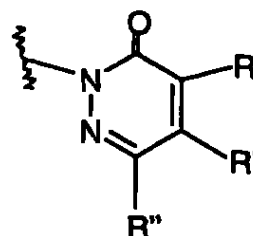
I



J



K



L

donde R, R' y R'' son independientemente seleccionados entre H, Hal, alquil C₁₋₆, tioalquil C₁₋₆, estructura de anillos aromáticos C₆₋₁₀ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z⁵-anil, -Z⁵-(alquil C₁₋₆) o Z⁵-(cicloalquil C₃₋₆), donde Z⁵ representa O, NH o S y el anil es C₆₋₁₀ y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, alquilitio C₁₋₆, -C(=O)OR²² donde R²² representa H o alquil C₁₋₆, o -C(=O)NR²³R²⁴ donde o bien R²³ y R²⁴ independientemente regresen H o alquil C₁₋₆ o la estructura NR²³R²⁴ representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S. Preferiblemente, uno o más de R, R' y R'' son independientemente seleccionados entre nitro, carboxilato, -COOH, -S(=O)(alquil C₁₋₆), el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C₃₋₆, -S(=O)₂(alquil C₁₋₆), el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C₃₋₆, halógeno (preferiblemente, F o Cl), fenil, -O(alquil C₁₋₆), preferiblemente, -O-metil, -O-etil o -O(alquil C₃₋₆), -S(alquil C₁₋₆), preferiblemente, -S-metil, -S-etil o -S(alquil C₃₋₆), OH, OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃, -C(=O)NR¹R², donde R¹ y R² son independientemente seleccionados entre H y alquil C₁₋₆ (preferiblemente, metil, etil, propil, isopropil, o alquil C₂₋₆), o la estructura NR¹R² representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente substituido que contiene opcionalmente, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y -NR^{*}C(=O)NHR^{**}, o -NHC(=O)NHR^{**}, o -(CH₂)_J-(CO)NHR^{**}, o -(CH₂)_J-C(=O)R^{**}, o -NR^{*}(SO₂)R^{**}, o -NH(SO₂)R^{**}, donde R^{*} y R^{**} independientemente representan alquil C₁₋₆ (preferiblemente, C₁ o C₂) y J representa un entero 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente, 1 o 2

I, J y L son opcionalmente fusionados a un anillo carbocíclico C_{3-6} no saturado opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S. Benzo es preferido por el anillo carbocíclico.

X representa S, SO_2 , NH, O o CH_2 . Alternativamente, X representa N(alquil C_{1-6}), más preferiblemente, N-metil o N(alquil C_{2-4}).

R^1 representa $-(CH_2)_a-R^3$, $-((CH_2)_bO)_c-R^3$, $-(CH_2)^d-R^3$, $-(CH_2)_e-O-(CH_2)^f-R^3$, R^3 o R^3 . Preferiblemente, R^1 representa $-(CH_2)_a-CH_3$ o $-((CH_2)_bO)_c-CH_3$. Más preferiblemente, R^1 es seleccionado entre -iso-Bu, $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$, $-(CH_2CH_2-4\text{-morfolinil})$, $-(CH_2CH_2O)_5CH_3$, $(CH_2CH_2)-1-(2\text{-metil-5-nitro-imidazolil})$, $-(CH_2CH_2)-1-(1,2,4\text{-triazolil})$, y $-(CH_2CH_2)OC(=O)NH-Ph$.

R^2 representa alquil C_{1-6} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , y más preferiblemente, metil, O(cicloalquil C_{3-6}), preferiblemente, O-ciclopropil, o O-ciclobutil, o O-ciclopentil, O(alquil C_{1-6}), preferiblemente, O-metil o O(alquil C_{2-4}), Hal, preferiblemente, Cl o F, $CHal_3$, $CHHal_2$, CH_2Hal , $OCHal_3$, $OCHHal_2$ o OCH_2Hal , donde Hal representa halógeno (preferiblemente, F), NR^4R^5 , donde R^4 y R^5 independientemente representan H o alquil C_{1-6} (preferiblemente, metil o alquil C_{2-6} o alquil C_{2-4}), o NR^4R^5 representa un anillo heterocíclico C_{3-6} , preferiblemente, C_{3-6} , opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, H, $COOR'$ or COR' , R' que representa H o alquil C_{1-6} (preferiblemente, metil, etil), o CH_2OH . Para substitución opcional del anillo heterocíclico representado por NR^4R^5 , por lo menos un (p.e., uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-6} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil), fenil, OCF_3 , $OCHF_2$, $-O(alquil C_{1-6})$, preferiblemente, $-O$ -metil, $-O$ -etil o $-O(alquil C_{3-6})$, $-C(=O)O(alquil C_{1-6})$, preferiblemente, $-C(=O)O$ -metil, $-C(=O)O$ -etil, $-C(=O)O$ -terc-butil o

-C(=O)O(alquil C₃₋₆), -C(=O)O-fenil, -O-fenil, -C(=O)(alquil C₁₋₆), preferiblemente, -C(=O)-metil, -C(=O)-etil o -C(=O)(alquil C₃₋₆), -C(=O)OH -S(alquil C₁₋₆), preferiblemente, S-metil -S-etil o -S(alquil C₃₋₆), OH, halógeno (p.e., F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C₁₋₆ (preferiblemente, alquil C₂₋₄, más preferiblemente, metil, más preferiblemente, R=R'=metil), y nitro

R³ representa H, alquil C₁₋₆, C₃₋₆, preferiblemente, C₃₋₆, cicloalquil opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ (p.e., fenil) opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S Preferiblemente, el cicloalquil contiene heteroátomos y es seleccionado entre morfolinil (4-morfolinil), piperazinil (preferiblemente, 1-piperazinil), tetrazolil (preferiblemente, 1,2,3,4-tetrazol-2-il), imidazolil (p.e., 1-imidazolil) y triazolil (p.e., 1-(1,2,4-triazolil)) Los ejemplos preferidos del alquil C₁₋₆ son preferiblemente, alquil C₂₋₄, metil y butil (p.e., isobutil) Los ejemplos preferidos de la estructura de anillos heterocíclicos son imidazopindazina (más preferiblemente, 6-imidazo[1,2-b]pindazina) y imidazolil (más preferiblemente, -imidazolil) Para sustitución opcional del cicloalquil, anil o heterocíclico anillo, por lo menos un (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C₁₋₆ (preferiblemente, alquil C₂₋₄, más preferiblemente, metil) y nitro

R³ representa -Z-M donde Z representa O, S o NH y M representa H, una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente

seleccionados entre O, N y S, o una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} (p.e., fenil) opcionalmente substituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o -Z-M representa $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-C)C(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$

Prefeniblemente, la estructura de anillos heterocíclicos es seleccionada entre imidazopindazina (más prefeniblemente, 6-imidazol[1,2-*b*]pindazina) y imidazolil (más prefeniblemente 1-imidazolil). Para substitución opcional de la estructura aromática o de anillos heterocíclicos, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-8} (prefeniblemente, alquil C_{2-4} , más prefeniblemente, metil) y nitro

Más prefeniblemente, R^3 es seleccionado entre -4-morfolinil, -1-(2-metil-5-nitro-imidazol), -1-(1,2,4-triazolil), y $-OC(=O)NH-Ph$

Para R^6 y R^7 , o bien

- (i) R^6 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, Z^2 (alquil C_{1-8})anil, donde Z^2 representa O o un enlace, y el anil es C_{6-10} , opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos C_{5-10} que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, anil C_{6-10} opcionalmente substituido, un 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros heterociclo opcionalmente substituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, (alquil C_{1-8})-R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, $-C(=O)O$ (alquil C_{1-8}) opcionalmente substituido, $-C(=O)O$ -fenil

opcionalmente sustituido, $-C(=O)(\text{alquil } C_{1-8})$ opcionalmente sustituido, $-C(=O)\text{fenil}$ opcionalmente sustituido, o $-NC(=O)R^6$ y R^7 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil $C_{1-8})\text{anil}$ donde el anil es C_{6-10} y opcionalmente sustituido, anil C_{6-10} opcionalmente sustituido, o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o

- (ii) la estructura $-NR^6R^7$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , $-NR^6R^7$ que es opcionalmente sustituido

Para R^6 en opción (i), preferiblemente, el alquil C_{1-8} o el alquil C_{1-8} en Z^2 (C_{1-8} alquil)anil o el alquil C_{1-8} en (alquil $C_{1-8})-R$ o el alquil C_{1-8} en $-C(=O)O(C_{1-8} \text{ alquil})$ o el alquil C_{1-8} en $-C(=O)(\text{alquil } C_{1-8})$ es seleccionado entre alquil C_{2-8} , metil, etil, propil (p e , isopropil), butil (p e , isobutil o *terc*-butil) y pentil. Preferiblemente, donde $C_{6-10}\text{anil}$ se menciona, el anil es fenil. Preferiblemente, Z^2 (alquil $C_{1-8})\text{anil}$ representa Z^2 (alquil $C_{1-8})\text{benzodioxol}$. Preferiblemente, Para R^6 , donde una estructura de anillos heterocíclicos se menciona, este es seleccionado entre funil (p e , 2-funil), tetrahydrofuranil (p e , tetrahydro-2-furanil), tienil (p e , 2-tienil), morfolinil (p e , 4-morfolinil), isoxazolil (p e , 4-isoxazolil o 5-isoxazolil), dioxoimidazolidinil (p e , 2,5-dioxoimidazolidinil), pirazinil, dioxotetrahydropunnil (p e , 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-punin-7-il), benzofuranil (p e , 2-benzofuranil), pindil (p e , 2-pindil o 3-pindil), quinolil (4-quinolil), pirrolidinil (p e , 2-pirrolidinil), piperazinil (p e , 1-piperazinil), imidazopiridazinil (p e , imidazo[1,2-*b*]pindazinil) y tetrazolil (p e , tetrazol-2-il, 1,2,3,4- tetrazol-2-il). Preferiblemente, para Z^2 (alquil $C_{1-8})\text{anil}$, el anil es opcionalmente fusionado a una estructura de anillos

heterocíclicos seleccionada entre furan, tetrahydrofuran, tiofeno, morfolina, isoxazol, dioxoimidazolidina (p e , 2,5-dioxoimidazolidina), pirazina, dioxotetrahidropunna (p e , 2,6- dioxo- 1,2,3,6-tetrahidropunna), benzofuran, pindina, quinolina, pirrolidina, piperazina, imidazopindazina (p e , imidazol[1,2-*b*] pindazina) y tetrazol (p e , 1,2,3,4-tetrazol) Preferiblemente, el cicloalquil C_{3-8} es seleccionado entre ciclopropil C_{4-8} cicloalquil y ciclopentil Para substitución opcional del cicloalquil, anil, heterociclo o una estructura de anillos heterocíclicos, por lo menos uno (p e , uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil), fenil, -O(alquil C_{1-8}), preferiblemente, -O-metil, -O-etil o -O(alquil C_{3-8}), -C(=O)O(alquil C_{1-8}), preferiblemente, -C(=O)O-metil, -C(=O)O-etil o -C(=O)O(alquil C_{3-8}), -C(=O)O-fenil, -O-fenil, -C(=O)(alquil C_{1-8}), preferiblemente, -C(=O)-metil, -C(=O)-etil o -C(=O)(alquil C_{3-8}), -S(alquil C_{1-8}), preferiblemente, -S- metil, -S-etil o -S(alquil C_{3-8}), OH, halógeno (p e , F, Cl o Br), NR^6R^7 donde R y R' son independientemente H o alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil, más preferiblemente, $R=R'$ =metil), y nitro

Para la opción (ii), el anillo heterocíclico C_{3-8} es preferiblemente, seleccionada entre piperidinil (p e , 1-piperidinil), piperazinil (p e , 1-piperazinil), morfolinil (p e , 4-morfolinil) y tetrazolil (p e , 1,2,3,4-tetrazol-2-il) Preferiblemente, la estructura de anillos C_{6-10} es seleccionada entre ciclohexil y un anillo benzo Para substitución opcional de $-NR^6R^7$, por lo menos uno (p e , uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil), fenil, OCF_3 , $OCHF_2$, -O(alquil C_{1-8}), preferiblemente, -O- metil, -O-etil o -O(alquil C_{3-8}), -C(=O)O(alquil C_{1-8}), preferiblemente, -C(=O)O-metil, -C(=O)O-etil, -C(=O)O-*tert*-butil o -C(=O)O(alquil C_{3-8}), -O-fenil, -C(=O)(alquil C_{1-8}), preferiblemente, -C(=O)-metil, -C(=O)-etil o -C(=O)(alquil C_{3-8}), -C(=O)OH, -S(alquil C_{1-8}),

preferiblemente, -S-metil, -S-etil o -S(alquil C₃₋₆), OH, halógeno F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C₁₋₆ (preferiblemente, alquil C₂₋₄, más preferiblemente, metil, más preferiblemente, R=R'=metil), y nitró

Para R⁸ y R⁹, o bien

- (i) R⁸ es H, alquil C₁₋₂, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C₁₋₆)anil opcionalmente sustituido donde el anil es C₆₋₁₀, (alquil C₁₋₆)R opcionalmente sustituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S o R representa un cicloalquil C₃₋₁₃ mono-, bi- o tri-cíclico, anil C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o -C(=O)OAr, donde Ar representa C₆₋₁₀anil opcional sustituido, y R⁹ es H, o
- (ii) la estructura -NR⁸R⁹ representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcional que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados, de O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C₆₋₁₀, -NR⁸R⁹ siendo opcionalmente sustituido

Para R⁸ en opción (ii), preferiblemente, alquil C₁₋₁₂ es seleccionado entre alquil C₁₋₆, alquil C₂₋₆, metil propil (p e , isopropil), butil (p e , isobutil o *terc*-butil), pentil y adamantil (p e , 1-adamantil)
 Para alquil C₁₋₆ en (alquil C₁₋₆)anil o (alquil C₁₋₆)R, el alquil es seleccionado entre alquil C₂₋₆, metil, propil (p e , isopropil), butil (p e , isobutil o *terc*-butil) y pentil. Preferiblemente, donde anil C₆₋₁₀ se menciona, el anil es fenil. Preferiblemente, Z²(alquil C₁₋₆)anil representa

Z^2 (alquil C_{1-8})benzodioxol. Preferiblemente, donde un heterociclo de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros se menciona, este es seleccionado entre benzofunil (p.e., benzofur-2-il), funil (p.e., 2-funil), tetrahidrofuranil (p.e., tetrahidro-2-furanil), tienil (p.e., 2-tienil), morfolinil (p.e., 4-morfolinil), isoxazolil (p.e., 4-isoxazolil o 5-isoxazolil), dioxoimidazolidinil (p.e., 2,5-dioxoimidazolidinil), pirazinil, dioxotetrahidropuranil (e.o., 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropurin-7-il), benzofuranil (p.e., 2-benzofuranil), pindil (p.e., 2-pindil o 3-pindil), quinolil (p.e., 4-quinolil), pirrolidinil (p.e., 2-pirrolidinil), piperazinil (p.e., 1-piperazinil), imidazopindazinil (p.e., imidazo[1,2-b]pindazinil) y tetrazolil (p.e., tetrazol-2-il, 1,2,3,4-tetrazol-2-il). Preferiblemente, el cicloalquil C_{3-6} es seleccionado entre ciclopropil, cicloalquil C_{4-6} y ciclopentil. Para sustitución opcional del cicloalquil, alquilari, anil o heterociclo, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil), fenil, OCF_3 , $OCHF_2$, $-O$ (alquil C_{1-8}), preferiblemente, $-O$ -metil, $-O$ -etil o $-O$ (alquil C_{3-6}), $-C(=O)O$ (alquil C_{1-8}), preferiblemente, $-C(=O)O$ -metil, $-C(=O)O$ -etil, $-C(=O)O$ -terc-butil o $-C(=O)O$ (C -, (alquil), $-C(=O)O$ -fenil, $-O$ -fenil, $-C(=O)$ (alquil C_{1-8}), preferiblemente, $-C(=O)$ -metil, $-C(=O)$ -etil o $-C(=O)$ (alquil C_{3-6}), $-C(=O)OH$, $-S$ (alquil C_{1-8}), preferiblemente, $-S$ -metil, $-S$ -etil o $-S$ (alquil C_{3-6}), OH , halógeno (e.a., F , Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil, más preferiblemente, $R=R'$ =metil), y nitro.

Para la opción (ii), el anillo heterocíclico C_{3-8} es preferiblemente, seleccionada entre piperidinil (p.e., 1-piperidinil), piperazinil (p.e., 1-piperazinil), morfolinil (p.e., 4-morfolinil) y tetrazolil (p.e., 1,2,3,4-tetrazol-2-il). Preferiblemente, la estructura de anillos C_{6-10} es seleccionada entre ciclohexil y un anillo benzo. Para sustitución opcional de $-NR^aR^b$, por lo menos un (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más

preferiblemente, metil), fenil, OCF_3 , OCHF_2 , $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$,
 preferiblemente, $-\text{O}-$ metil, $-\text{O}-$ etil o $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$,
 preferiblemente, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ metil, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ etil o $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, $-\text{O}-$
 fenil, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, preferiblemente, $-\text{C}(=\text{O})-$ metil], $-\text{C}(=\text{O})-$ etil o $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, preferiblemente, $-\text{S}-$ metil, $-\text{S}-$ etil o $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{3-8})$, OH, halógeno (p e , F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son
 independientemente H o alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más
 preferiblemente, metil, más preferiblemente, $\text{R}=\text{R}'=\text{metil}$), y nitro,

En la fórmula I, a representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente, 1 o 2), cada b independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente, 1 o 2), cada c independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente, 1 o 2), d representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente, 1 o 2), e representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente, 1 o 2), f representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente, 1 o 2), y g representa cero o 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente, 1)

En la presente especificación, a menos que se indique otra cosa, un sustituyente alquil puede ser lineal o ramificado

Donde se menciona substitución opcional de anil o un anillo carbocíclico C_{3-8} no saturado, el sustituyente puede seleccionarse entre alquil C_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , y más preferiblemente, metil), $\text{O}(\text{cicloalquil } \text{C}_{3-8})$, preferiblemente, $\text{O}-$ ciclopropil, o $\text{O}-$ ciclobutil o $\text{O}-$ ciclopentil, $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$, preferiblemente, Ometil o $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{2-4})$, Hal, preferiblemente, Cl o F, CHal_3 , CHHal_2 , CH_2Hal , OCHal_3 , OCHHal_2 o OCH_2Hal , donde Hal representa halógeno (preferiblemente, F), NRR' donde R y R' independientemente representa H o alquil C_{1-8} (preferiblemente metil o C_{2-8} alquil o alquil C_{2-4}) , o NRR' representa un anillo heterocíclico C_{3-8} , preferiblemente, C_{3-8} , opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, H, COOR'' o COR'' , R'' que representa H o alquil C_{1-8} (preferiblemente,

metil, etil), o CH_2OH Para sustitución opcional del anillo heterocíclico representado por NRR' , por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-6} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil), fenil OCF_3 , OCHF_2 , $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, preferiblemente, $-\text{O}$ -metil $-\text{O}$ -etil o $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{3-6})-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, preferiblemente, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -metil, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -etil $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -terc-butil o $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{3-6})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -fenil, $-\text{O}$ -fenil, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, preferiblemente, $-\text{C}(=\text{O})$ -metil $-\text{C}(=\text{O})$ -etil o $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquil } \text{C}_{3-6})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, preferiblemente, $-\text{S}$ -metil, $-\text{S}$ -etil o $-\text{S}(\text{alquil } \text{C}_{3-6})$, OH , halógeno (p.e., F , Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C_{1-6} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil, más preferiblemente $\text{R}=\text{R}'=\text{metil}$), y nitro

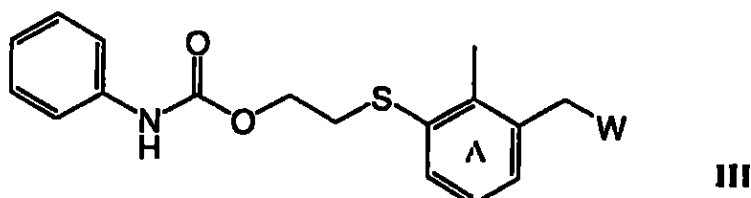
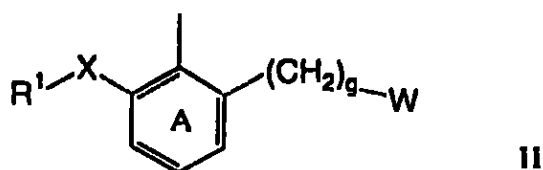
En una realización, a es 2 o 3, b es 2, d es 2 o 3, y g es 1, 2 o 3

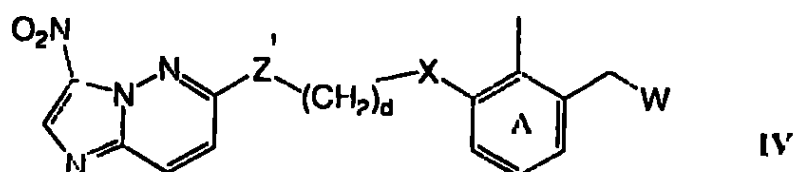
En una realización alternativa, R^1 es $-(\text{CH}_2)_a-\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_b\text{O}-\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^3$ o $-(\text{CH}_2)_e-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-\text{R}^3$, R^2 es alquil C_{1-6} , $\text{O}(\text{cicloalquil } \text{C}_{3-6})$, $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, Hal , CHal_3 , CHHal_2 , CHal_2 , OCHHal_2 o OCH_2Hal , donde Hal representa halógeno, NR^4R^5 , donde R^4 y R^5 independientemente representan H o alquil C_{1-6} , o CH_2OH , R^3 es cicloalquil C_{3-6} opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O , N y S , una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida opcionalmente N y S , o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O , N y S , donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, R^3 es $-\text{Z}-\text{M}$ donde Z representa O , S o NH y M representa H una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi- cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente

seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, o una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida que contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o -Z-M representa -C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁹, -NC(=O)NR⁶R⁹, -NC(=O)R⁸ o -NC(=O)OR⁶; Para R⁶ y R⁷, o bien (i) R⁶ es H, alquil C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, Z²(C₁₋₃ alquil)anil, donde Z² representa O o un enlace, y el anil es C₆₋₁₀, opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos C₅₋₁₀ que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente de O, N y S, una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida, un heterociclo de 5-, 6-, 7- 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, (alquil C₁₋₃)-R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, -C(=O)O(alquil C₁₋₃) opcionalmente substituido, -C(=O)O-fenil opcionalmente substituido, -C(=O)(alquil C₁₋₃) opcionalmente substituido, -C(=O)-fenil opcionalmente substituido, o -NC(=O)R⁶ y R⁷ es H-, alquil C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C₁₋₃)anil donde el anil es C₆₋₁₀ y opcionalmente substituido, una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida, o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o (ii) la estructura -NR⁶R⁷ representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente

fusionado a una estructura de anillos C_{5-10} , $-NR^6R^7$ que es opcionalmente sustituido, y para R^6 y R^7 , o bien (i) R^6 es H, alquil C_{1-12} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C_{1-8}) aril opcionalmente sustituido donde el aril es C_{5-10} , (alquil C_{1-8}) R opcionalmente sustituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, o R representa un cicloalquil mono-, bi- o tri-cíclico C_{3-13} , una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, o $-C(=O)O-Ar$, donde Ar representa una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, y R^8 es H, o (ii) la estructura $-NR^8R^9$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, $-NR^8R^9$ que es opcionalmente sustituido

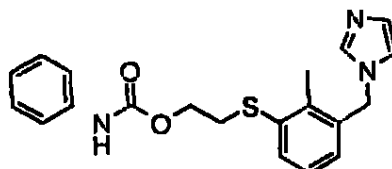
Los compuestos prefendos son seleccionados entre los compuestos II, III y IV





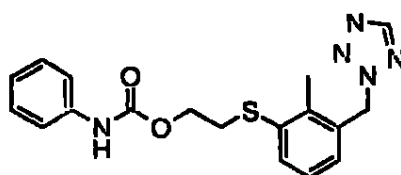
Para la fórmula IV, preferiblemente, Z representa S,
preferiblemente, d representa 3

Ejemplos específicos de los compuestos de acuerdo con la
invención se presentan a continuación. Los datos del ion molecular del
espectro de masa se reportan en unidades de m/z (masa/carga) en
Daltons

Compuesto 1

2-([3-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-2-metilfenil]sulfanil)etil fenilcarbamato

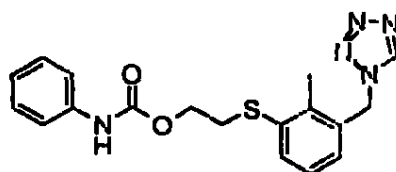
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 368$

Compuesto 2

2-([2-metil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-ylmethyl)fenil]sulfanil)etil

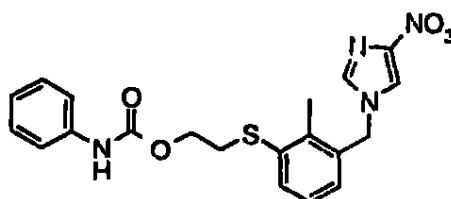
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 370$

Compuesto 3

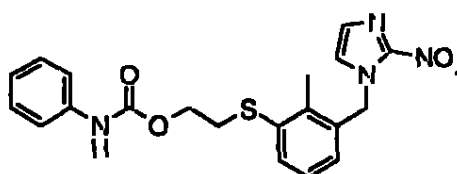
2-[[2-metil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)fenil]sulfanil)etil
fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 370$

Compuesto 4

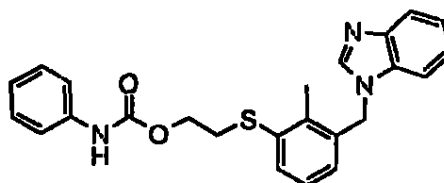
2-[[2-metil-3-[(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil]sulfanil)etil
fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 413$

Compuesto 5

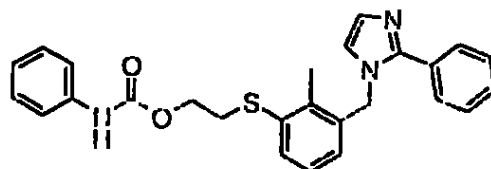
2-({2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil)etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 413$

Compuesto 6

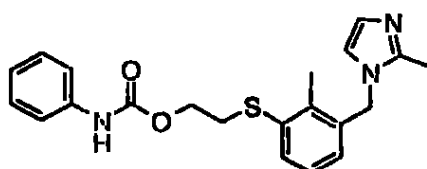
2-[[3-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 418$

Compuesto 7

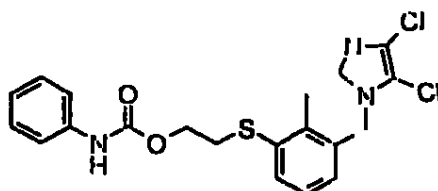
**2-({2-metil-3-[(2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil)etil
fenilcarbamato**

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 444$

Compuesto 8

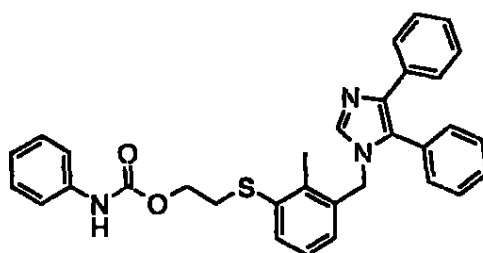
**2-({2-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil)etil
fenilcarbamato**

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 382$

Compuesto 9

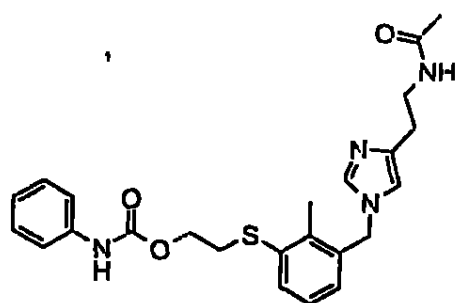
2-((3-((4,5-dicloro-1*H*-imidazol-1-*il*)metil]-2-metilfenil) sulfanil) etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $[M - H]^- = 434$

Compuesto 10

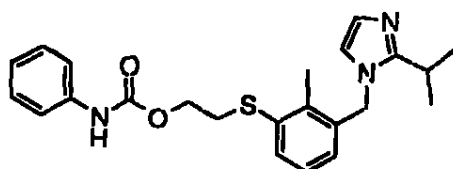
2-((3-((4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-*il*)metil]-2-metilfenil) sulfanil) etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 520$

Compuesto 11

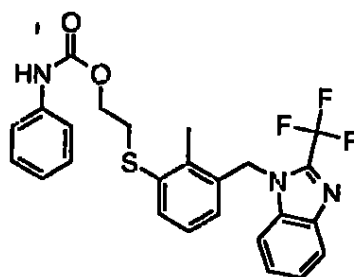
2-([3-({4-[2-(acetilamino) etil]- 1H-imidazol-1-il} metil)-2-metilfenil]sulfanil) etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 453$

Compuesto 12

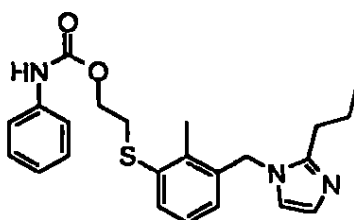
2-([3-({2-isopropil- 1 H-imidazol-1-il} metil)-2-metilfenil) sulfanil)etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 410$

Compuesto 13

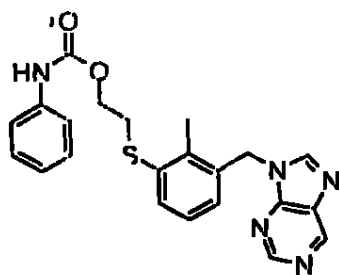
**2-((2-metil-3- ([2-(trifluorometil)- 1*H*-bencimidazol- 1 -
il]metil)fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato**

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 486$

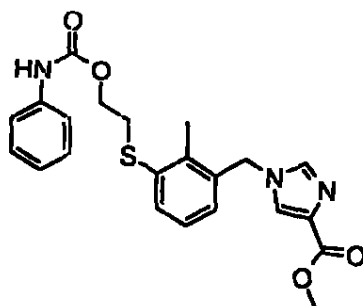
Compuesto 14

**2-((2-metil-3-((2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil)sulfanil)etil
fenilcarbamato**

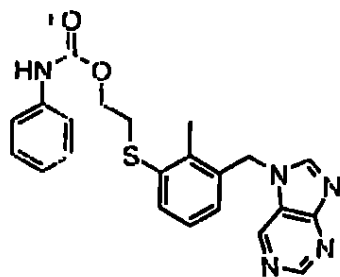
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 410$

Compuesto 15

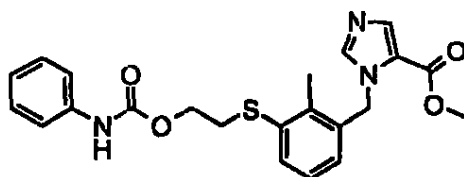
2-([2-metil-3-(9*H*-purin-9-ilmetil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato,
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 420$

Compuesto 16

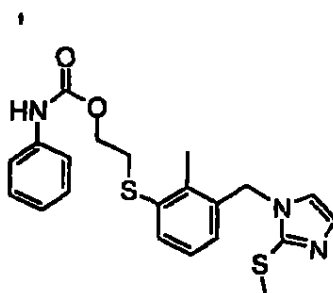
metil 1-[3-({2-[(anilínocarbonil)oxi]etil}sulfanil)-2-metilbencil]-1*H*-
 imidazol-4-carboxilato
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 426$, $M + Na = 448$

Compuesto 17

2-([2-metil-3-(7*H*-purin-7-ilmetil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 420$

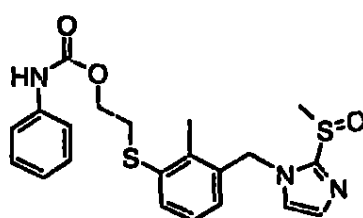
Compuesto 18

metil 1-[3-({2-[(anilino)carboxil]oxi}etil)sulfanil]-2-metilbencil]-1*H*-
 imidazol-5-carboxilato
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 426$, $M + Na = 448$

Compuesto 19

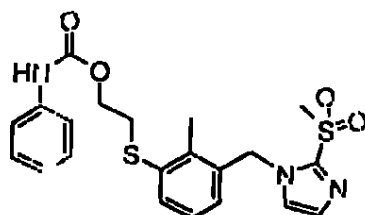
2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + Na = 436$

Compuesto 20

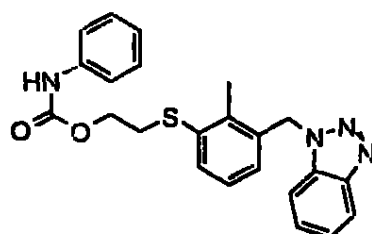
2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfinil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + Na = 452$

Compuesto 21

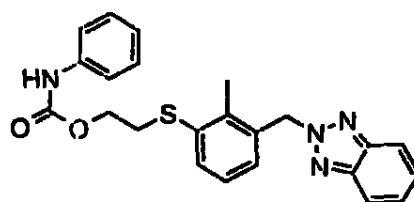
2-((2-metil-3-([2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)fenil)sulfanil)etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + Na = 468$

Compuesto 22

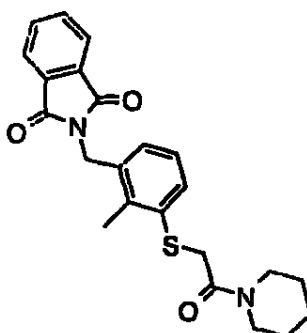
2-([3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)metil]-2-metilfenil)sulfanil)etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + Na = 441$

Compuesto 23

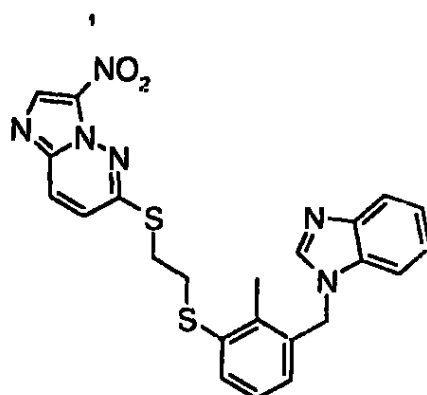
2-[[3-(2*H*-1,2,3-benzotriazol-2-ylmethyl)-2-metilfenil]sulfanil]etil
fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + Na = 441$

Compuesto 24

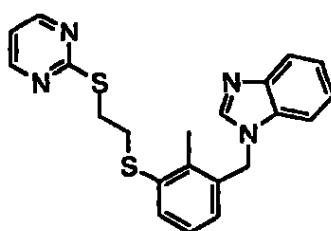
2-(2-metil-3-[[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]sulfanil]bencil)- 1*H*-isindole-
1,3(2*H*)-diona

Datos RMN 1H RMN($dms\text{-}d_6$, ppm), 1.41-1.57 (3 x m, 6H, pip-H), 2.40
(s, 3H, Ph-CH₃), 3.90 (s, 2H, SCH₂), 4.79 (s, 2H, PhCH₂N), 6.97 (d, 1H,
 $J=7.7$ Hz, Ph-H), 7.12 (t, 1H, $J=7.7$ Hz, Ph-H), 7.36 (d, 1H, $J=7.7$ Hz,
Ph-H), 7.88-7.94 (2 x m, 4H, Phth-H)

Compuesto 25

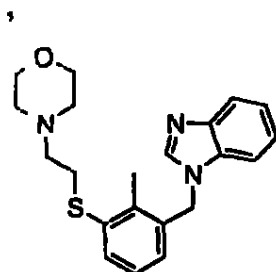
6-[(2-[[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-metilfenil]sulfanil} etil) sulfanil]- 3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 477$

Compuesto 26

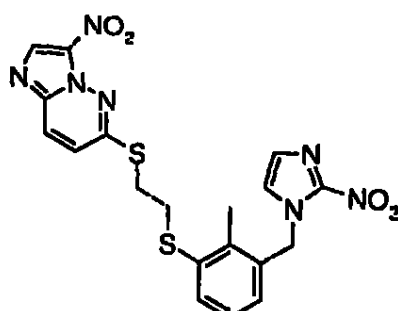
1-(2-metil-3-[[2-(2-pirimidinil)sulfanil}etil]sulfanil}bencil) -1*H*-benzimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 393$

Compuesto 27

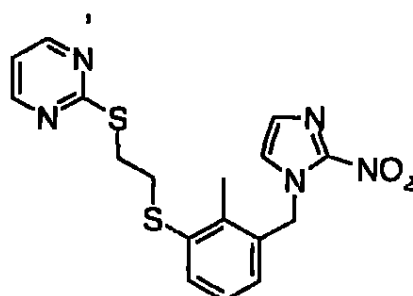
1-(2-metil-3-[[2-(4-morfolinil)etil] sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol

M + H= 368

Compuesto 28

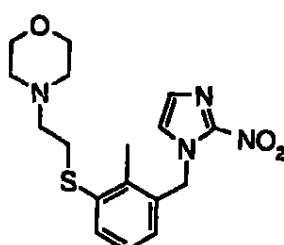
2-metil-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 2-((3-nitroimidazol[1,2-
b]pindazin-6-il) sulfanil]etil sulfuro

Ion molecular de espectro de masa M + H= 472

Compuesto 29

2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 2-(2-pirimidinilsulfanil)etil
sulfuro

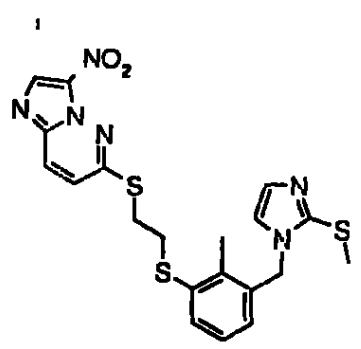
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 388$

Compuesto 30

2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 2-(4-morfolinil)etil sulfuro

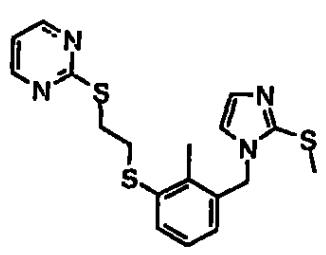
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 363$

Compuesto 31

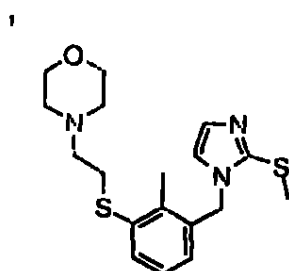


6-({2-[(2-metil-3-[(2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil} sulfanil)-3-nitroimidazol[1,2-b]piridazina
Ion molecular de espectro de masa M + H= 473

Compuesto 32

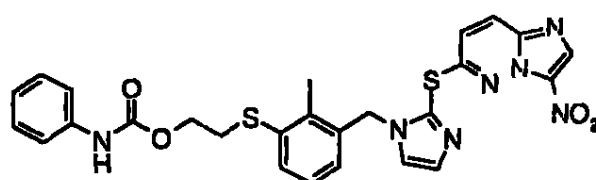


2-({2-[(2-metil-3-[(2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil} sulfanil)pirimidina
Ion molecular de espectro de masa M + H= 389

Compuesto 33

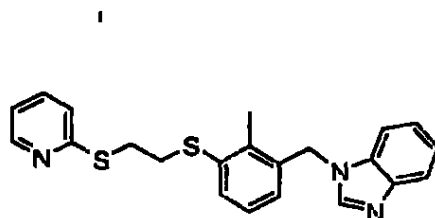
4-{2-[(2-metil-3-[(2-metilsulfanil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil}morfolina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 364$

Compuesto 34

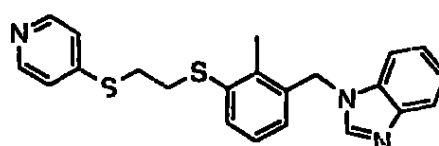
2-[(2-metil-3-[(2-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]piradizina 6-il)sulfanil]-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 562$

Compuesto 35

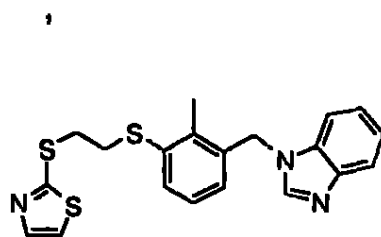
1-2(metil-3-[[2-(2-piridinil)sulfanil]etil]sulfanil)bencil)-1*H*-benzimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 392$

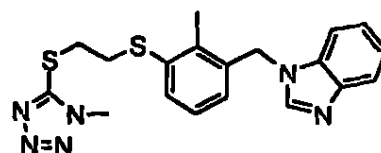
Compuesto 36

1-2(metil-3-[[2-(4-piridinil)sulfanil]etil]sulfanil)bencil)-1*H*-benzimidazol

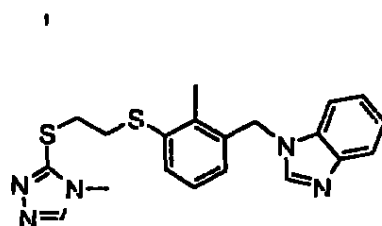
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 392$, $M + Na = 414$

Compuesto 37

1-2(metil-3-[[2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 398$

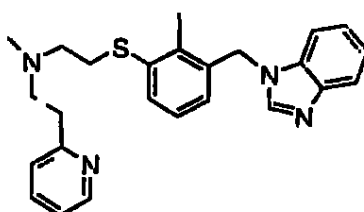
Compuesto 38

3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 2-((1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil)etil sulfuro
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 397$

Compuesto 39

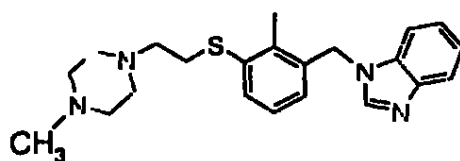
3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-metilfenil 2-[(4-metil-4*H*-1,2,4-tiazol-3-il)sulfanil]etil sulfuro

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 396$

Compuesto 40

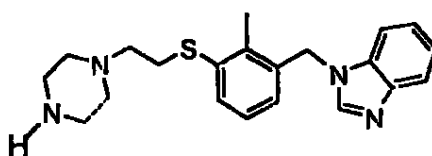
2-[[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-metilfenil[sulfanil]-*N*-metil-*N*-[2-(2-piridinil)etil]-1-etanamina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 417$

Compuesto 41

1-(2-metil-3-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]sulfanil]bencil)-1H-bencimidazol

Ion molecular de espectro de masa M + H= 381

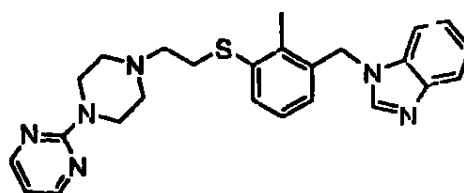
Compuesto 42

1-(2-metil-3-[[2-(1-piperazinil)etil]sulfanil]bencil)-1H-bencimidazol

Ion molecular de espectro de masa M + H= 367

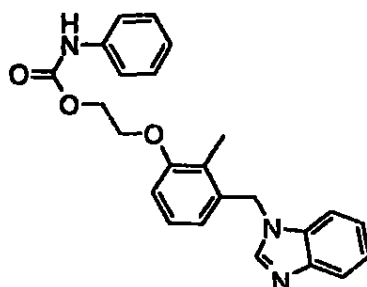
Compuesto 43

1



1-[2-metil-3-({2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]etil}sulfanil)bencil]-1H-benzimidazol

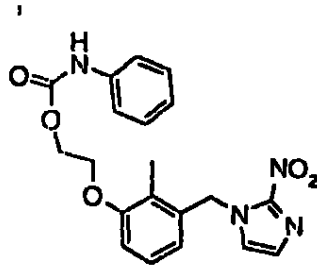
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 445$

Compuesto 44

2-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 402$

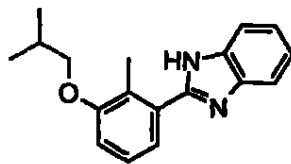
Compuesto 45



2-[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenossi]etil fenilcarbamato

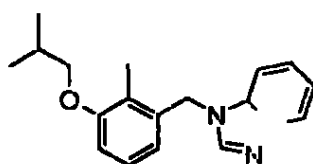
Datos RMN ^1H RMN (dms -d_6 , ppm), 2 17 (s, 3H, Ph-CH $_3$), 4 25 (t, 2H, $J=4.3$ Hz, OCH $_2$), 4 48 (t, 2H, $J=4.3$ Hz, OCH $_2$), 5 64 (s, 2H, PhCH $_2$ N), 6 20 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ar-H), 7 00 (m, 2H, Ar-H), 7 14 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7 29 (m, 3H, Ar-H), 7 49 (d, 2H, $J=7.9$ Hz, Ar-H)

Compuesto 46

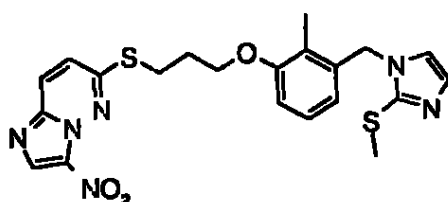


2-(3-isobutoxi-2-metilfenil)-1H-bencimidazol

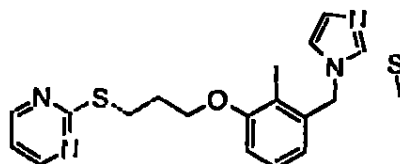
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 281$

Compuesto 47

1-(3-isobutoxi-2-metilbencil)-1*H*-bencimidazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 295$

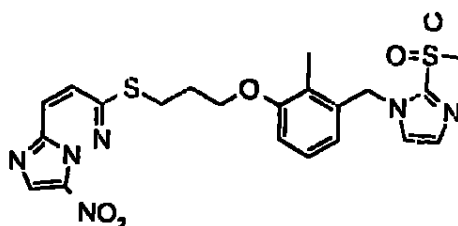
Compuesto 48

**6-([3-(2-metil-3-[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil}
 fenoxi)propil]sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazina**
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 471$

Compuesto 49

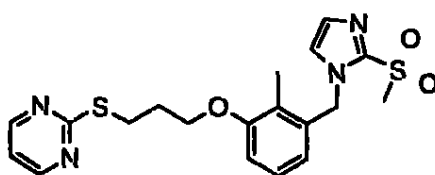
2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil]pirimidina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 387$

Compuesto 50

6-[[3-(2-metil-3-[2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazina

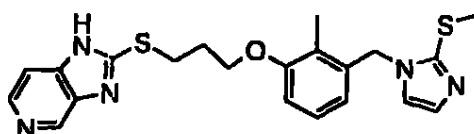
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 503$

Compuesto 51

2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il]metil}

fenoxi)propil]sulfanil} pirimidina

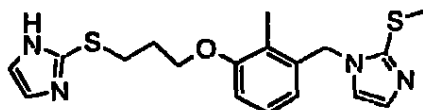
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 419$

Compuesto 52

2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil}

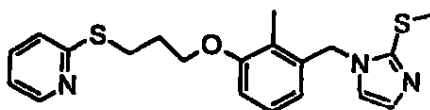
fenoxi)propil]sulfanil)-1*H*-imidazol[4,5-*c*]piridina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 426$

Compuesto 53

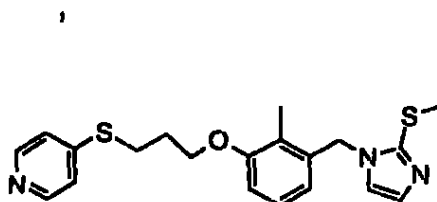
1-{3-[3-(1*H*-imidazol-2-ylsulfanyl)propoxi]-2-metilbencil}-2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 375$

Compuesto 54

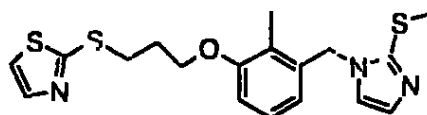
2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenoxi)propil]sulfanil]piridina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 386$

Compuesto 55

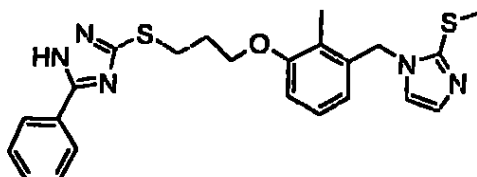
4-([3-(2-metil-3-([2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)fenoxi)propil]sulfanil) pindina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 386$

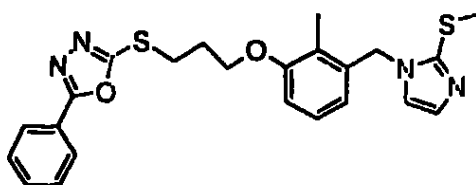
Compuesto 56

2-([3-(2-metil-3-[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)fenoxi)propil]sulfanil)-1,3-tiazol

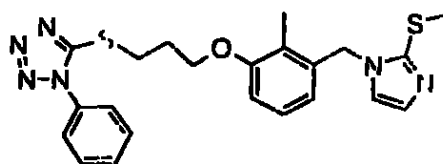
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 392$

Compuesto 57

3-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil) -1*H*-imidazol-1-il]metil]fenoxi)
propil]sulfanil]-5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 452$

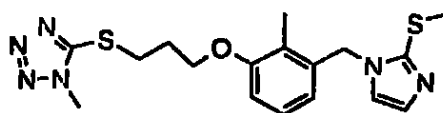
Compuesto 58

2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenoxi)
propil]sulfanil]-5-fenil-1,3,4-oxadiazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 453$

Compuesto 59

5-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoxi)
propil]sulfanil]-1-fenil-1H-1,2,4-tetrazol

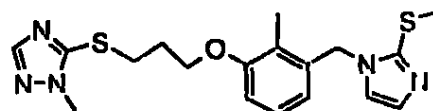
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 453$

Compuesto 60

2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenil 3-[(1-metil-1H-
1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 391$

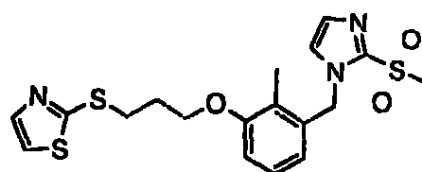
Compuesto 61



2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenil 3-[(1-metil-1H-1,2,4- triazol-5-il)sulfanil]propil eter

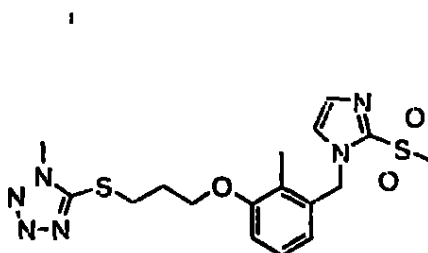
Ion molecular de espectro de masa M + H= 390

Compuesto 62

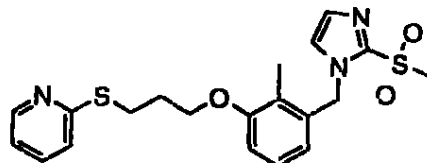


2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoxi)propil]sulfanil]-1,3-tiazol

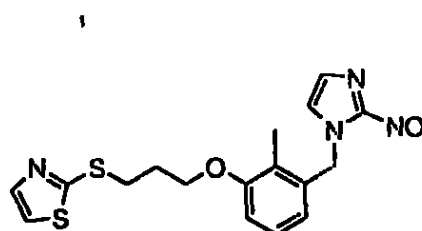
Ion molecular de espectro de masa M + Na= 445

Compuesto 63

metil 1-((2-metil-3-((3-((1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)sulfanil)propoxi)benzil)-1*H*-imidazol-2-il sulfona
ion molecular de espectro de masa $M + H = 423$

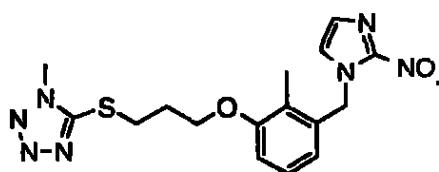
Compuesto 64

2-((3-((2-metil-3-((2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il)metil
fenoxi)propil)sulfanil) pindina
ion molecular de espectro de masa $M + H = 418$

Compuesto 65

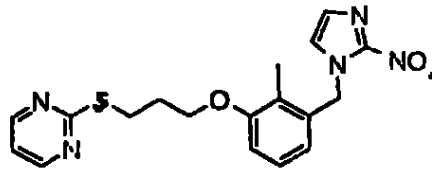
2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-il)sulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 391$

Compuesto 66

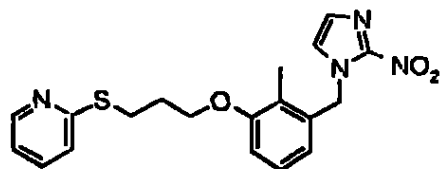
2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 390$

Compuesto 67

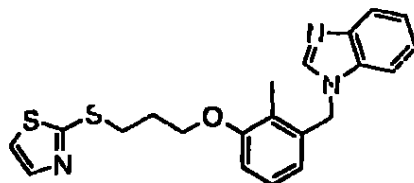
2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pirimidinil sulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 386$

Compuesto 68

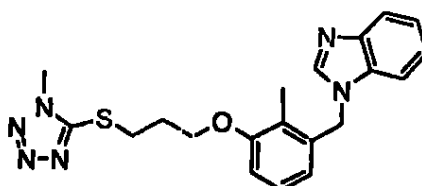
2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-piridinilsulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 385$

Compuesto 69

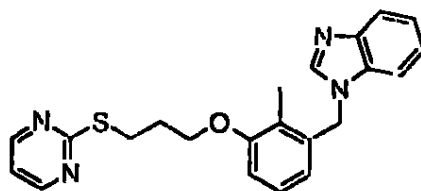
1-[2-metil-3-{3-(1,3-tiazol-2-il)propoxi}bencil]-1*H*-benzimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 396$

Compuesto 70

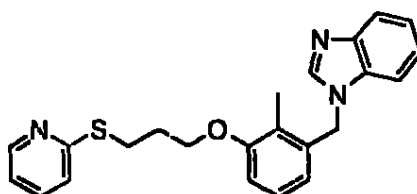
3-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 395$

Compuesto 71

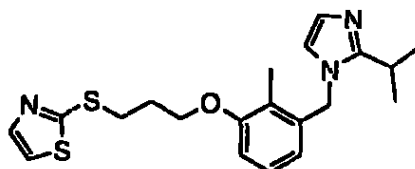
1-((2-metil-3-((3-(2-pirimidinilsulfanil)propoxi)metil)-1*H*-bencimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 391$

Compuesto 72

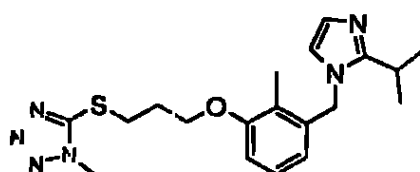
1-((2-metil-3-((3-(2-pindinilsulfanil)propoxi)metil)-1*H*-bencimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 390$

Compuesto 73

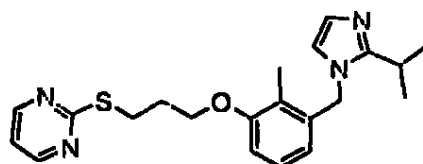
3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 388$

Compuesto 74

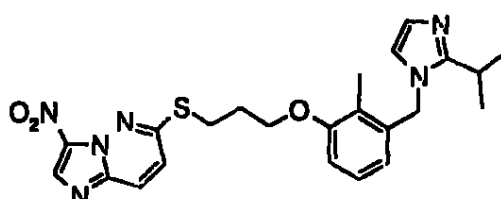
3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 387$

Compuesto 75

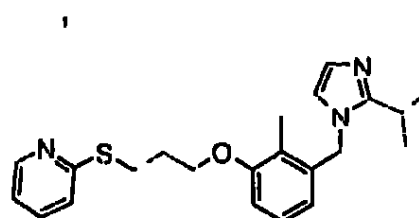
3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-*il*)metil]-2-metilfenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 383$

Compuesto 76

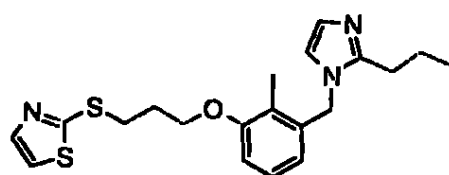
3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-*il*)metil]-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]indazin-6-*il*)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 467$

Compuesto 77

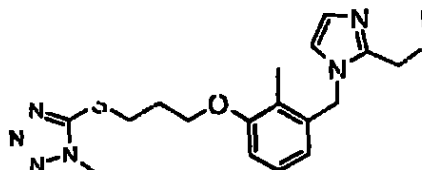
3-((2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-metilfenil 3-(piridinil sulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 382$

Compuesto 78

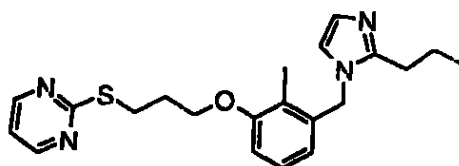
2-metil-3-((2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil 3-(1,3-tiazol-2-il sulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 388$

Compuesto 79

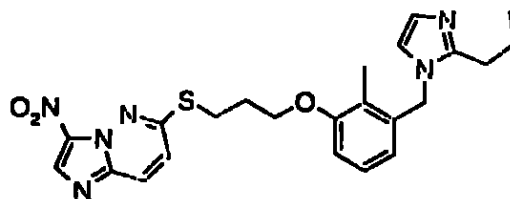
2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 387$

Compuesto 80

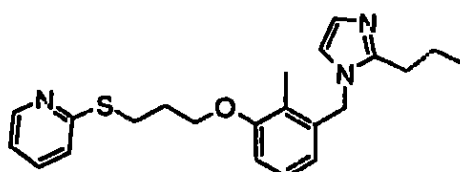
2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 383$

Compuesto 81

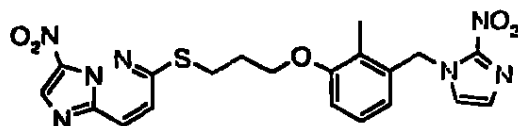
2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)-metil]fenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]indazin-6-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 467$

Compuesto 82

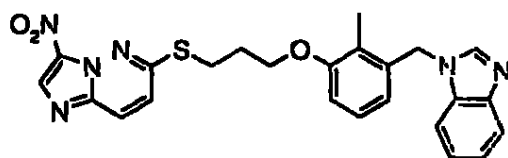
2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)-metil]fenil 3-[(2-piridinil)sulfanil] propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 382$

Compuesto 83

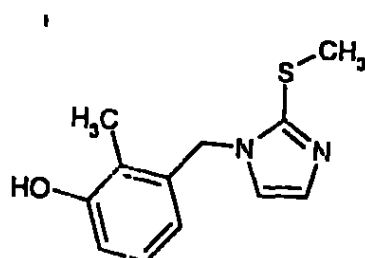
2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)-fenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 470$

Compuesto 84

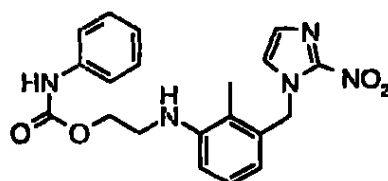
3-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 476$

Compuesto 85

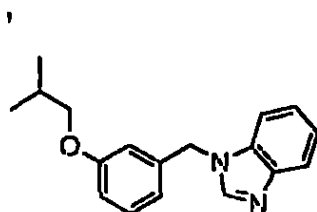
2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)- 1H-imidazol-1-il]metil] fenol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 235$

Compuesto 86

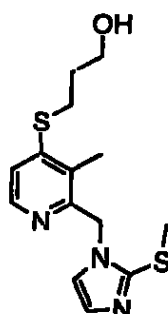
2-{2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]anilino}etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 396$

Compuesto 87

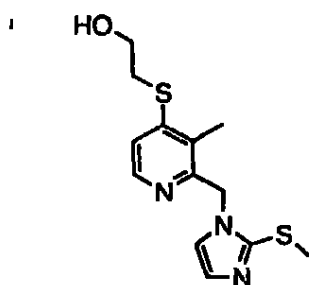
1-(3-isobutoxybenzyl)-1*H*-benzimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 281$

Compuesto 88

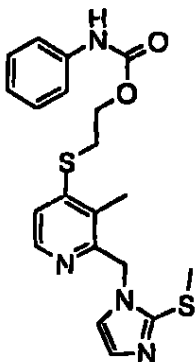
3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-
1-propanol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 310$

Compuesto 89

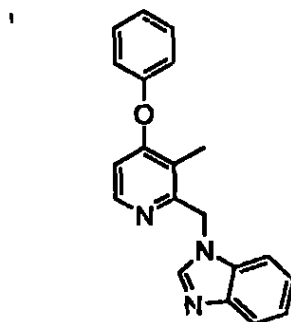
2-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-
1-etanol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 296$

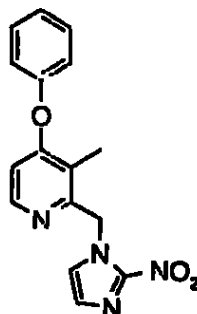
Compuesto 90

2-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-
piridinil)sulfanil]etil fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 415$

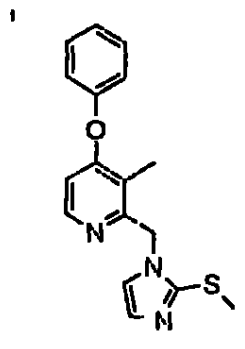
Compuesto 91

1-[(3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]- 1H-bencimidazol
Ion molecular de espectro de masa M + H= 316

Compuesto 92

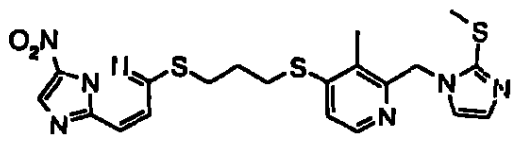
3-metil-2-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il) metil]-4-fenoxipiridina
Ion molecular de espectro de masa M + H= 311

Compuesto 93

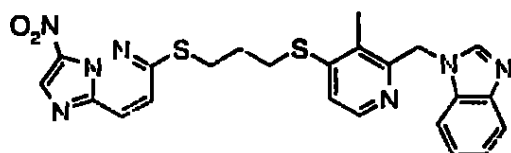


3-metil-2-([2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-il]metil)-4- fenoxipiridina
Ion molecular de espectro de masa M + H= 312

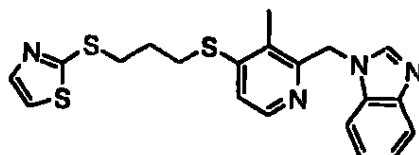
Compuesto 94



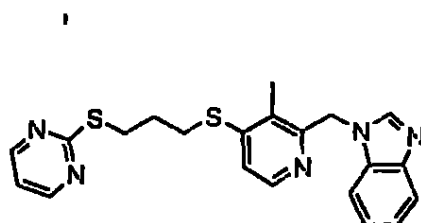
**6-({3-[(3-metil-2-([2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-il]metil)-4-
 piridinil)sulfonil]propil}sulfonil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina**
Ion molecular de espectro de masa M + H= 488

Compuesto 95

6-[(3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]-3-metil-4-piridinil]sulfanil]propil)sulfanil]-3-nitroimidazol[1,2-*b*]piridazina
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 492$

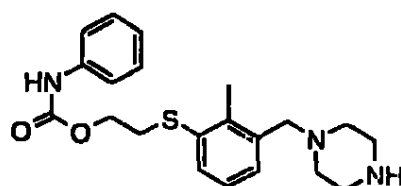
Compuesto 96

1-[(3-metil-4-[[3-(1,3-tiazol-2-yl)sulfanil]propil]sulfanil]-2-piridinil)methyl]-1*H*-benzimidazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 414$

Compuesto 97

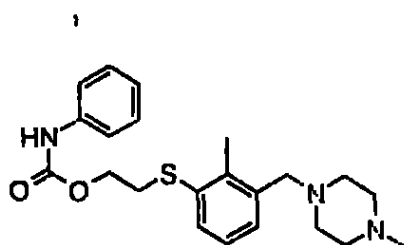
1-[(3-metil-4- ([3-(2-pirimidinilsulfanil)propil]sulfanil) -2-piridinil)metil]-
1*H*- benzimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 409$

Compuesto 98

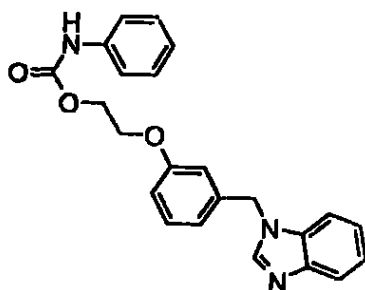
2-[[2-metil-3-(1-piperazinilmetil)fenil]sulfanil]etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 386$

Compuesto 99

2-({2-metil-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil}sulfanil)etil fenilcarbarnato

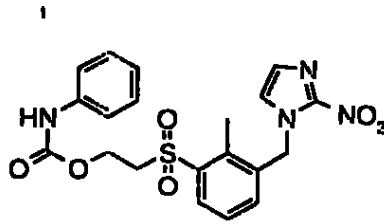
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 400$

Compuesto 100

2-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)fenoxi]etil fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 388$

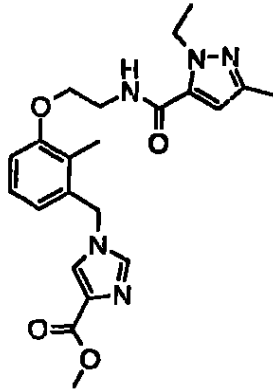
Compuesto 101



**2-(2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil) sulfonil)etil
fenilcarbamato**

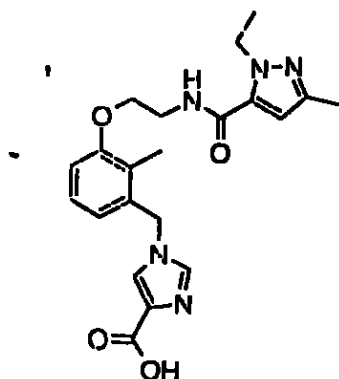
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 445$

Compuesto 102



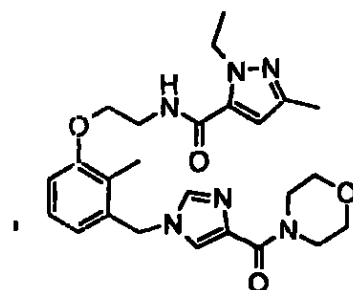
metil 1-[3-(2-[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino)etoksi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 426$

Compuesto 103

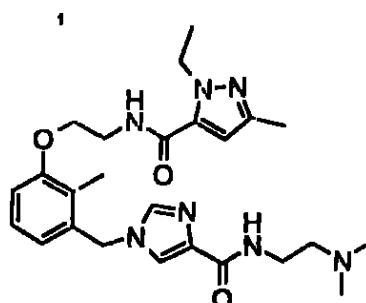
1-[3-(2-[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-*il*)carbonyl]amino)etoxy)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-ácido carboxílico

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 412$

Compuesto 104

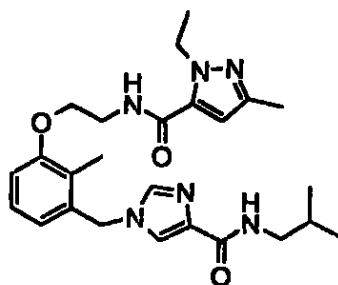
1-etil-3-metil-*N*-[2-(2-metil-3-{[4-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-imidazol-1-*il*]metil}fenoxi)etil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 481$

Compuesto 105

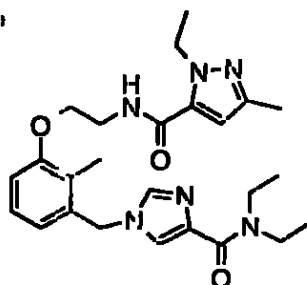
N-[2-(3-([4-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil]- 1*H*-imidazol-1-il]metil)-2-metilfenoxi)etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 482$

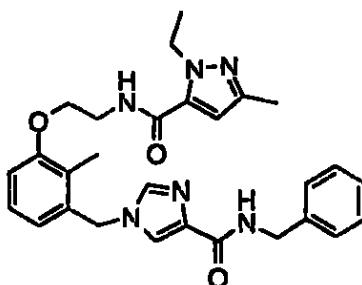
Compuesto 106

1-etil-*N*-[2-[3-([4-([isobutilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil)- 2-metilfenoxi)etil] -3-metil- 1*H*-pirazol-5-carboxamida

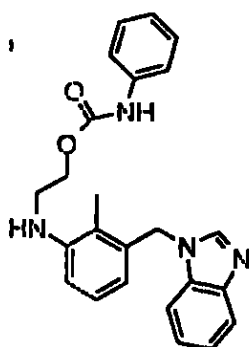
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 467$

Compuesto 107

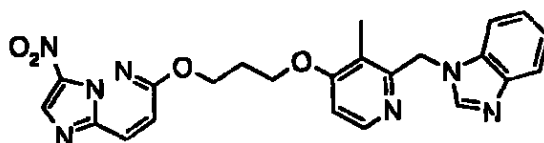
N- {2-[3-({4-[(diethylamino)carbonyl]- 1*H*-imidazol-1-il} metil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil- 1*H*-pirazol-5-carboxamida
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 467$

Compuesto 108

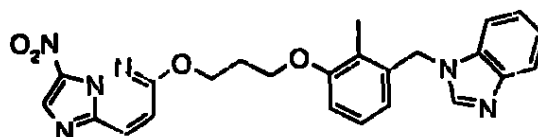
N- {2-[3-({4-[(benzylamino)carbonyl]- 1*H*-imidazol-1-il} metil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 501$

Compuesto 109

2-{3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilanilinoetil} fenilcarbamato
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 401$

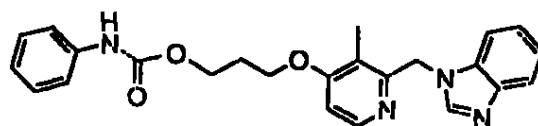
Compuesto 110

2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil 3-[(3-nitroimidazol [1,2-*b*]pindazin-6-il)oxi]propil eter
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 460$

Compuesto 111

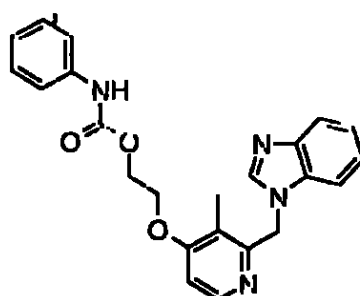
3-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]propil 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazin-6-il eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 459$

Compuesto 112

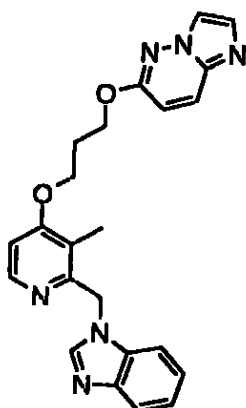
3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]propil
fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 417$

Compuesto 113

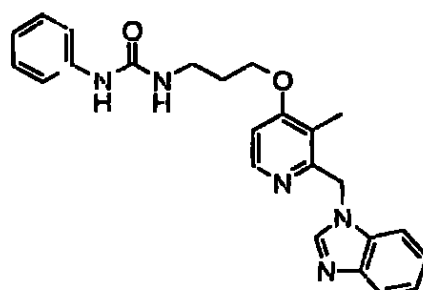
2-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-metil-4-piridinil]oxi]etil
fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 403$

Compuesto 114

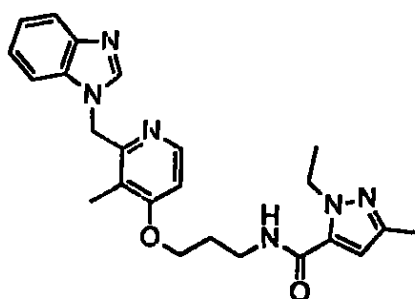
2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-metil-4-piridinil 3-(imidazol[1,2-*b*]piridazin-6-iloxi)propil eter

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 415$

Compuesto 115

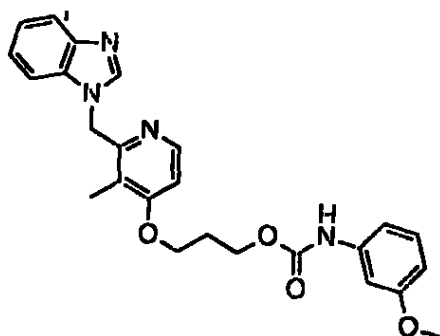
N-(3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi} propil)-*N'*-penilurea

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 416$

Compuesto 116

N-(3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi} propil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

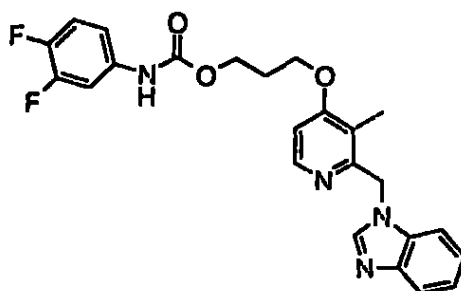
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 434$

Compuesto 117

3- ([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil

3-metoxifenilcarbarnato

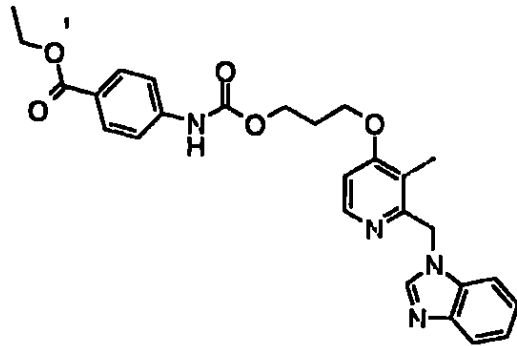
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 448$

Compuesto 118

3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi}propil 3,4-
difluorofenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 453$

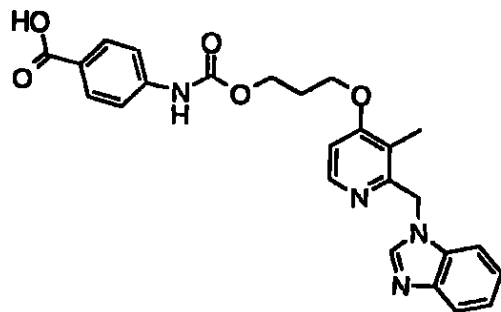
Compuesto 119



etil 4-(((3-((2-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4- pirdinil] oxo) propoxi)carbonil]amino} benzoato

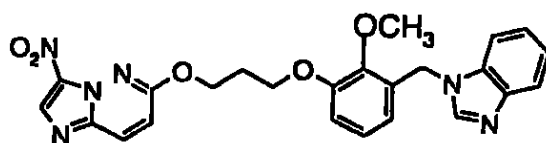
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 490$

Compuesto 120



4-(((3-((2-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4- pirdinil] oxo) propoxi)carbonil]amino)ácido benzóico

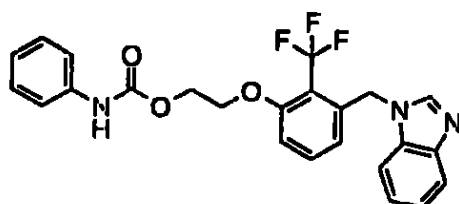
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 461$

Compuesto 121

3-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxi]propil

3-nitroimidazol(1,2-*b*)pindazin-6-il eter

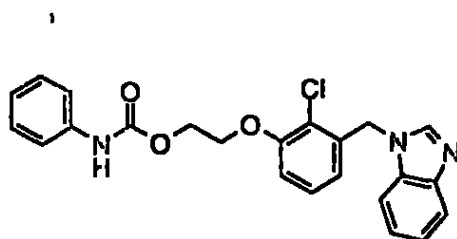
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 475$

Compuesto 122

2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil

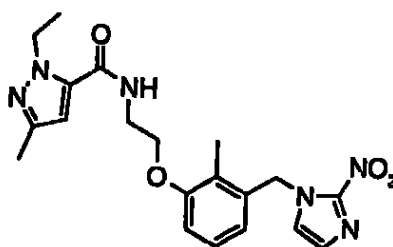
fenilcarbarnato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 456$

Compuesto 123

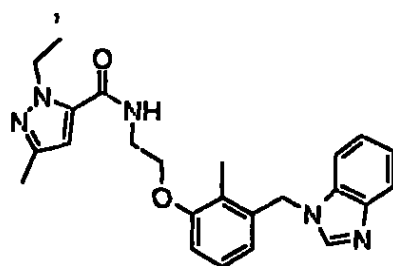
2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-clorofenoxi]etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 422$

Compuesto 124

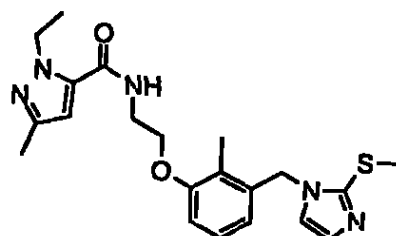
1-etil-3-metil-*N*-(2-{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]fenoxy}etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 413$

Compuesto 125

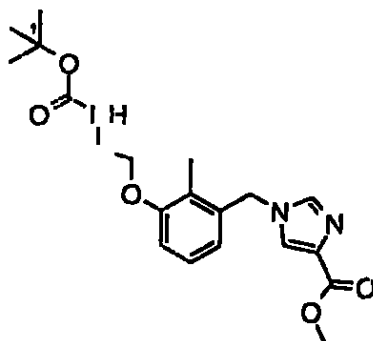
N-(2-{3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-metilfenoxi}etil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 419$

Compuesto 126

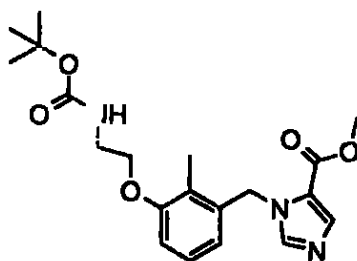
1-etil-3-metil-*N*-(2-(2-metil-3-([2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)fenoxi)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 415$

Compuesto 127

metil 1-(3-(2-((terc-butoxicarbonyl)amino)etoxi)-2-metilbencil)-1H-imidazol-4-carboxilato

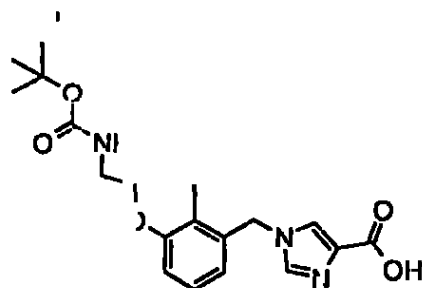
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 390$

Compuesto 128

metil 1-(3-(2-((terc-butoxicarbonyl)amino)etoxi)-2-metilbencil)-1H-imidazol-5-carboxilato

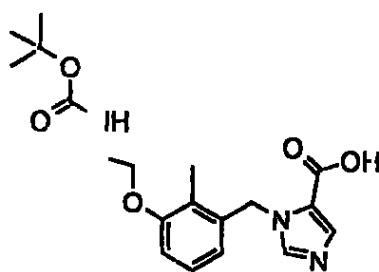
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 390$

90✓

Compuesto 129

1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-metilbencil)- 1*H*-imidazol-4-ácido carboxílico,

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 376$

Compuesto 130

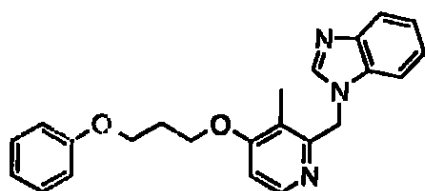
1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-metilbencil)- 1*H*-imidazol-5-ácido carboxílico

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 376$

04

81

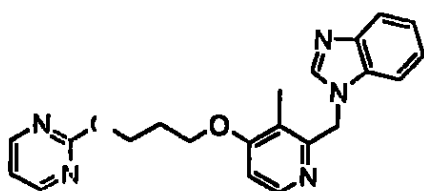
Compuesto 131



1-([3-metil-4-(3-fenoxipropoxi)-2-piridinil]metil) - 1H-benzimidazol

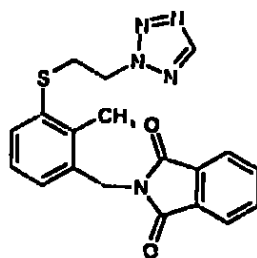
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 374$

Compuesto 132



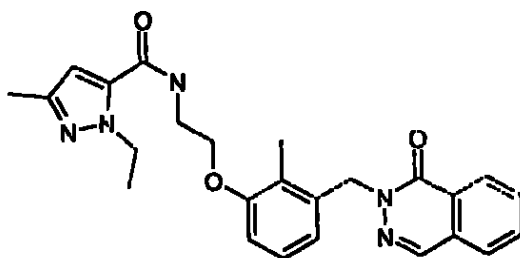
1-([3-metil-4-[3-(2-pirimidinil)propoxi]-2-piridinil] metil)- 1H-benzimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 376$

Compuesto 133

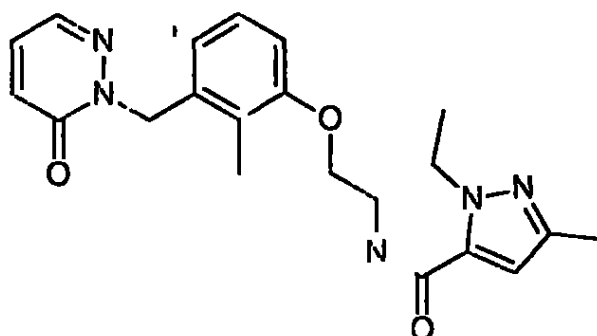
2-(2-metil-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-il)etil]sulfanil) bencil)- 1H-isoindole-1,3(2H)-diona

Datos RMN ¹H RMN (dmso-d₆, ppm), 2.19 (s, 3H), 3.28 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.70 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 6.83 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.69- 7.77 (2 x m, 4H), 8.79 (s, 1H)

Compuesto 134

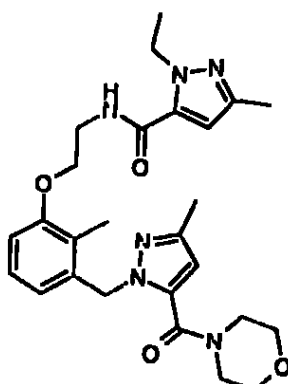
1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-([1-oxo-2(1H)-ftalazínil]metil) fenoxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa M + H= 446

Compuesto 135

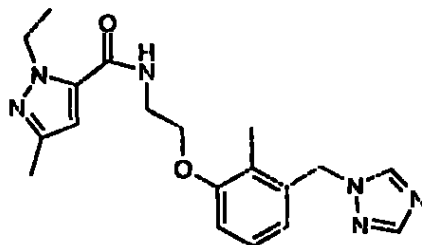
1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-[[6-oxo-1(6H)-pindazínil] metil}
fenoxi)etil]pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 396$

Compuesto 136

1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-[[3-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)- 1H-pirazol-1-il]metil] fenoxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 495$

Compuesto 137

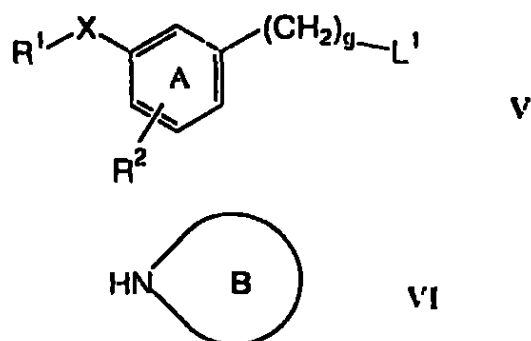
1-etil-3-metil-N-{2-[2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenoxi]etil}-1H-pirazol-5-carboxamida

Espec de Masa M + H=369

Los compuestos de la fórmula I arriba pueden convertirse en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente, una sal de adición ácida tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, malcato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato, o una sal alcalino metálica tal como una sal de sodio o de potasio

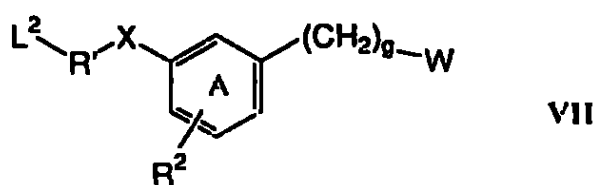
Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por un proceso que comprende cualquiera de los pasos (a) a (e) como sigue

(a) reacción del compuesto V con el compuesto VI



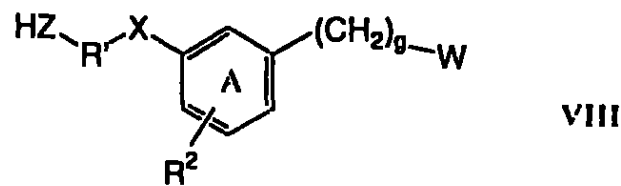
donde L^1 es un grupo saliente y B representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5- o 6-miembros que es opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o

(b) reacción del compuesto VII con $H-R''$



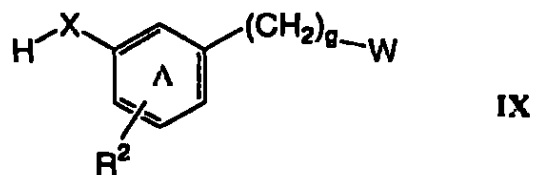
donde L^2 es un grupo saliente, R' representa $(CH_2)_d$ o $(CH_2)_e-O-CH_2$, y R'' representa R^3 con la condición de que R^3 no represente - $C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^9$ o $-NC(=O)OR^9$, o

(c) reacción del compuesto VIII con $R^6-N=C=O$ o R^6-COOH o $R^6-N=C=O$ o L^3-M

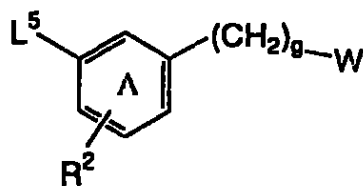


donde R' representa $(CH_2)_d$, L^3 que representa un grupo saliente, y Z y M son como se definió en la reivindicación 1, con la condición de que $Z-M$ no represente $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,

(d) reacción del compuesto IX con R^1-L^4 , donde L^4 representa un grupo saliente, y con la condición de que X no sea CH_2 o SO_2 y que cuando $R^1 = R^3$, $Z-M$ no represente $-OC(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,



(e) reacción del compuesto X con R^1-XH



97

donde L^5 representa un grupo saliente, A contiene N como un heteroátomo en la posición 2- o 4- relativa a L^5 , y con la condición de que X no sea CH_2 o SO_2 y que cuando $R^1 = R^3$, Z-M no represente $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ or $NC(=O)OR^8$

Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxil o amino en los reactivos de inicio o en los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. De esta forma, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la adición y subsecuente remoción de uno o más grupos protectores. De esta manera, en el proceso (a) de arriba, donde R^1 representa $-(CH_2)_4-NHR$ y R es H o un grupo alquil, puede usarse un grupo protector amina adecuado durante la reacción

La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973) y en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2a edición, T W Greene y P G M Wuts, Wiley-Interscience (1991)

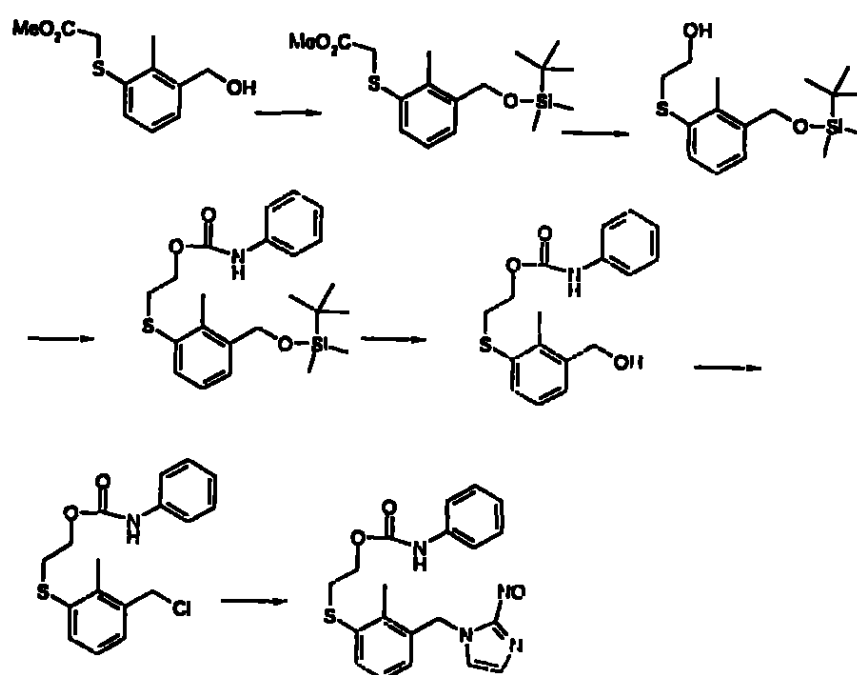
En el proceso (e) de arriba, L^5 es preferiblemente ester sulfonato o halógeno (más preferiblemente, cloro)

Los compuestos de la presente invención tienen actividad anti-*Helicobacter pilori*, esto es, ellos pueden ser administrados a un mamífero paciente terapéuticamente para tratar la infección por *Helicobacter pilori* en el paciente y/o prevenir tal infección. Una ventaja

adicional de los compuestos de la invención es que ellos son particularmente selectivos para el *Helicobacter pylori*

Experimental

Esquema 1



Metil 2-([3-*terc*-butil(dimetil)silil] oxl) metil)-2-metilfenil] sulfanil} acetato

A una solución de 15 mL de DMF, 9.8 g de metil 3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]acetato, y 5 g de imidazol se agregó 8 g de TBS-Cl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 min, se diluyó con acetato de etilo se lavó con HCl 1N, agua, salmuera (2X), se secó sobre MgSO_4 , se evaporó para dar 16 g de metil 2-([3-([*terc*-

95

butil(dimetil)silil}oxi} metil)-2-metilfenil]sulfanil} acetato como un liquido amarillo

2-[[3-*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil]-2-metilfenil]sulfanil]-1-etanol

A una solución en agitación a 0 °C de 14.8 g de metil 2-[[3-((*tert*-butil(dimetil) silil]oxi} metil)-2-metilfenil]sulfanil} acetato en 50 mL de THF se agregó 2 g de LiAlH₄ muy lenta y cuidadosamente. La suspensión resultante se agitó a 0 °C por 30 min, luego se apagó con ~2 mL de agua y ~1 mL de NaOH 4 M. La mezcla se filtró, y los sólidos se lavaron con THF, el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con HCl, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar 11 g de 2-[[3-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-etanol como un líquido amarillo.

2-[[3-((*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi} metil)-2-metilfenil] sulfanil} etil fenilcarbamato

11 g de 2-[[3-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi} metil)-2-metilfenil] sulfanil]-1-etanol se disolvió en 10 mL de THF, se agregaron 6 mL de isocianato de fenilo, y 10 mg de 4-dimetilaminopindina, y la mezcla se agitó 2h a 50 °C. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1N (2X), salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar 2-[[3-((*tert*-butil(dimetil)silil]oxi} metil)-2-metilfenil]sulfanil]-etil fenilcarbamato como un residuo crudo espeso oleoso. Usado sin purificación adicional en el siguiente paso.

2-[[3-(Hidroxi)metil]-2-etilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato

A una solución de 2-[[3-([terc-butil(dimetil) sili]oxi)metil]-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato crudo preparado como arriba, en 20 mL de THF se agregó 17 mL de TBAF ac. al 75% (fluoruro de tetrabutilamonio). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr, se diluyó con HCl 1N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se purificó por cromatografía flash sobre sílica gel, EtOAc/Hexano 10-30%. Un sólido oleoso amarillento se obtuvo, este se trituró con hexano, se colectó en una frnta de vidrio sintenzado y se lavó con hexano para producir 4.43 g de 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato como un polvo blanco.

2-[[3-(Clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato

Una solución de 0.5 g de 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato en 3 mL de THF se enfrió a 0 °C, se agregó 1 mL de SOCl₂, se removió el baño frío, y la mezcla se agitó por 45 min. Evaporación y trituración con hexano dio 0.525 g de 2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato como un sólido blanquecino.

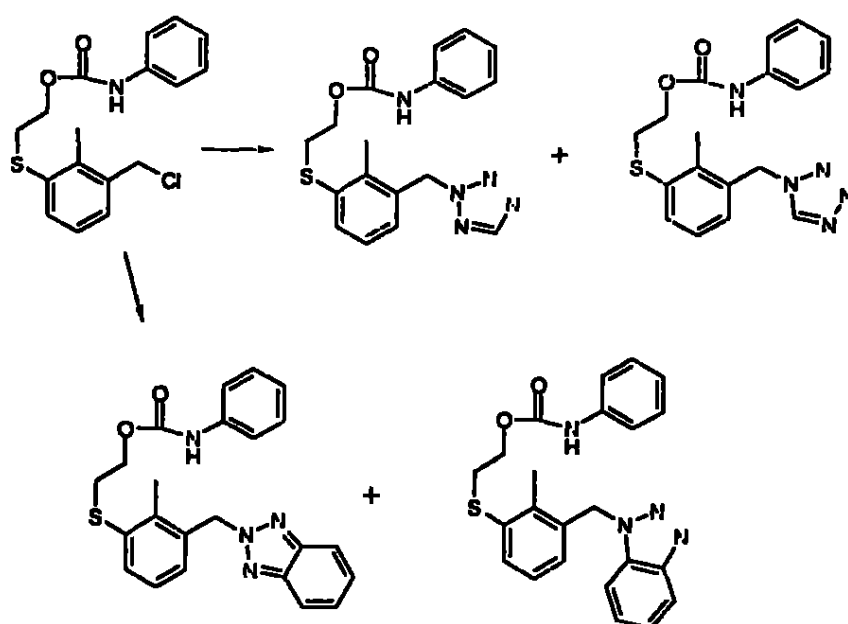
2-[(2-Metil-3-[[2-nitro-1H-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato

0.5 g de 2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato, 0.66 g de 2-nitroimidazol, 2 g K₂CO₃, y 10 mL DMF se combinaron y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión resultante amarilla brillante se diluyó a 100 mL con acetato de etilo, se lavó con 100 mL de agua, 100 mL de salmuera, se secó, se evaporó, y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/Hexano 30 - 60 %. Cristalización de acetato de etilo/Hexano dio 2-[(2-metil-3-

[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbarnato como un sólido cristalino blancuzco, 0.49 g

Espectro de masa, $M+H=413$

Esquema 2



2-[[2-Metil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-il)metil]fenil]sulfanil} etil fenilcarbarnato

2-[[2-Metil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-il)metil]fenil]sulfanil} etil fenilcarbarnato

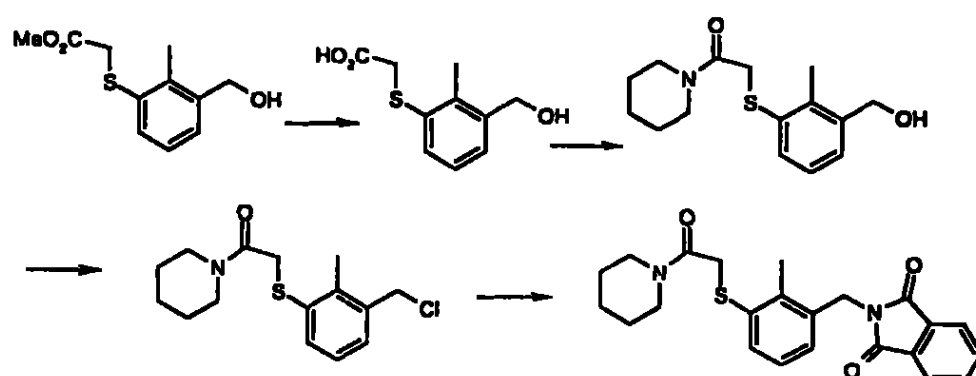
Preparado como se describe en el esquema 5, con 2-nitroimidazol reemplazado por 1*H*-1,2,3,4-tetraazol, la mezcla producto obtenida se separó por HPLC preparativa de fase reversa para dar muestras puras de 2-([2-metil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-ilmetil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato y 2-([2-metil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato

2-1[3-(2*H*-1,2,3-Benzotriazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil) etil fenilcarbamato

2-1[3-(1*H*-1,2,3-Benzotriazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil) etil fenilcarbamato

Preparado como se describe en el esquema 5, con 2-nitroimidazol reemplazado por 1*H*-1,2,3-benzotriazol, la mezcla producto obtenida se separó por HPLC preparativa de fase reversa para dar muestras puras de 2-([2-metil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-ilmetil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato y 2-1[2-metil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato

Esquema 3



ácido 2-[[3-(Hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil] acético

A una solución de 5 g de metil 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]acetato en 50 mL de dioxano se agregó una solución de una cantidad en exceso de hidróxido de litio en 5 mL de agua. La solución se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se diluyó con agua, se acidificó con HCl concentrado, se extrajo exhaustivamente con THF acetato de etilo 1:1, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir ácido 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil] acético, 3.5 g.

2-[[3-(Hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-(1-piperidinil)-1-etanona

A una solución de 2 g de 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil] ácido acético y 1 g de piperidina en DMF, 10 mL, se agregó 10 mL de DMAP y 2.7 g de EDAC-HCl. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con HCl 1N, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-(1-piperidinil)-1-etanona, 2.1 g.

2-[[3-(Clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-(1-piperidinil)-1-etanona

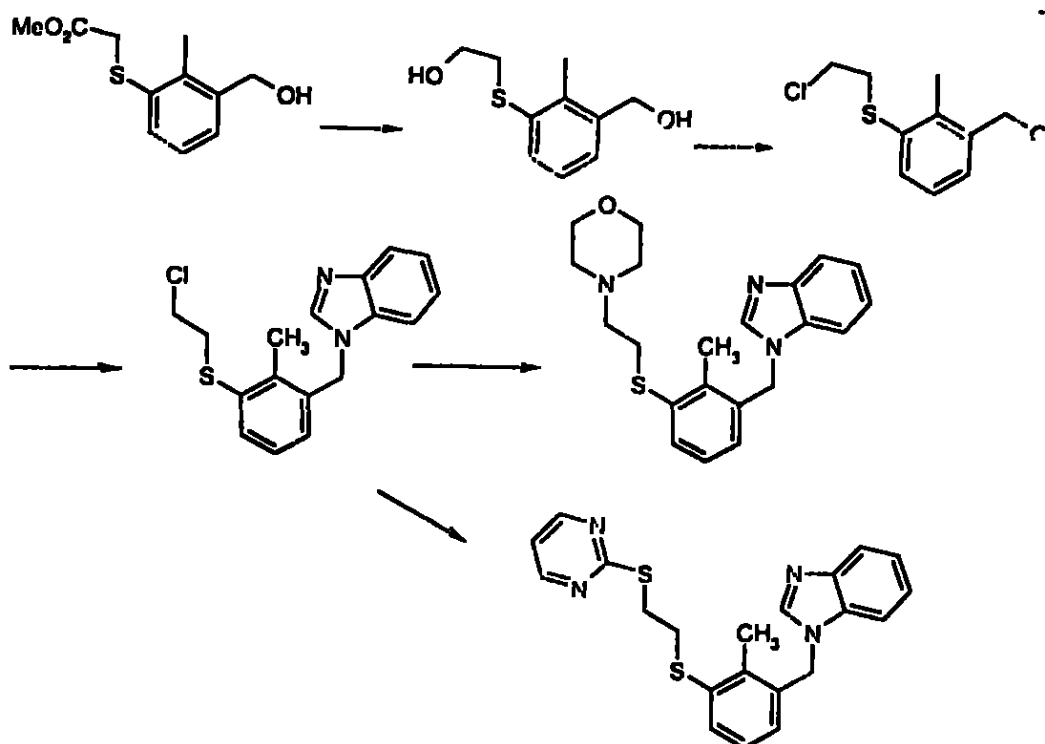
El alcohol preparado como arriba, 1 g se disolvió en 20 mL de THF, se enfrió a 0 °C, se trató con cloruro de tionilo, 0.5 mL, y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Los solventes se evaporaron para producir 0.95 g de 2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-(1-piperidinil)-1-etanona.

2-(2-Metil-3-[[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]sulfanil]bencil)-1H-Isoindol-1,3(2H)-diona

0 95 g de 2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-(1-piperidinil)-1-etanona se combinaron con 0 11 g, italmida y 2 2 g de K_2CO_3 en 5 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para producir 2-(2-metil-3-[[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil] sulfanil]bencil)-1H- Isoindol-1,3(2H)-diona, 0 78 g

1H NMR (dmso- d_6 , ppm), 1 41-1 57 (3 x m, 6H, pip-H), 2 40 (s, 3H, Ph- CH_3), 3 90 (s, 2H, SCH_2), 4 79 (s, 2H, $PhCH_2N$), 6 97 (d, 1 H, $J=7 7$ Hz, Ft), 7 12 (t, 1H, $J=7 7$ Hz, Ph-H), 7 36 (d, 1H, $J=7 7$ Hz, Ph-H), 7 88-7 94 (2 x m, 4H, Ft-H)

Esquema 4



2-[[3-(Hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-etanol

4 65 g de metil 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]acetato se disolvió en 40 mL de THF a 0 °C. Se agregó 1 2 g de hidruro de litio y aluminio y la mezcla se agitó por 10 min. Se agregaron unas pocas gotas de agua, luego unas pocas gotas de NaOH 4 M, y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró para producir 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-etanol como un aceite amarillo espeso, 3 7

1-[[2-Cloroetil]sulfanil]-3-(clorometil)-2-metilbenceno

2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]-1-etanol, 3 7 g, se disolvió en 40 mL de cloruro de metileno, se enfrió a 0 °C, y se agregó SOCl₂, 7 mL, para dar una solución transparente. La mezcla se agitó 1 hr a 0 °C, se concentró, y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, Hexano CH₂Cl₂ 9 1 para producir 1-[[2-cloroetil]sulfanil]-3-(clorometil)-2-metilbenceno como un aceite transparente, 3 8 g

1-(2-Metil-3-[[2-(4-morfolinil)etil]sulfanil] bencil)-1H-benzimidazol

80 mg de 1-[[2-cloroetil]sulfanil]-3-(clorometil)-2-metilbenceno se combinó con 40 mg de benzimidazol, 0 1 g de K₂CO₃, 0 08 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar una solución cruda de 1-{3-[[2-cloroetil]sulfanil]-2-metilbencil}-1H-benzimidazol

A la solución de arriba se agregó 0 15 mL de morfolina y 0 2 g de K₂CO₃. La suspensión se calentó a 70 °C por 1 día, se filtró, y se purificó por HPLC de fase reversa para dar puro 1-(2-metil-3-[[2-(4-

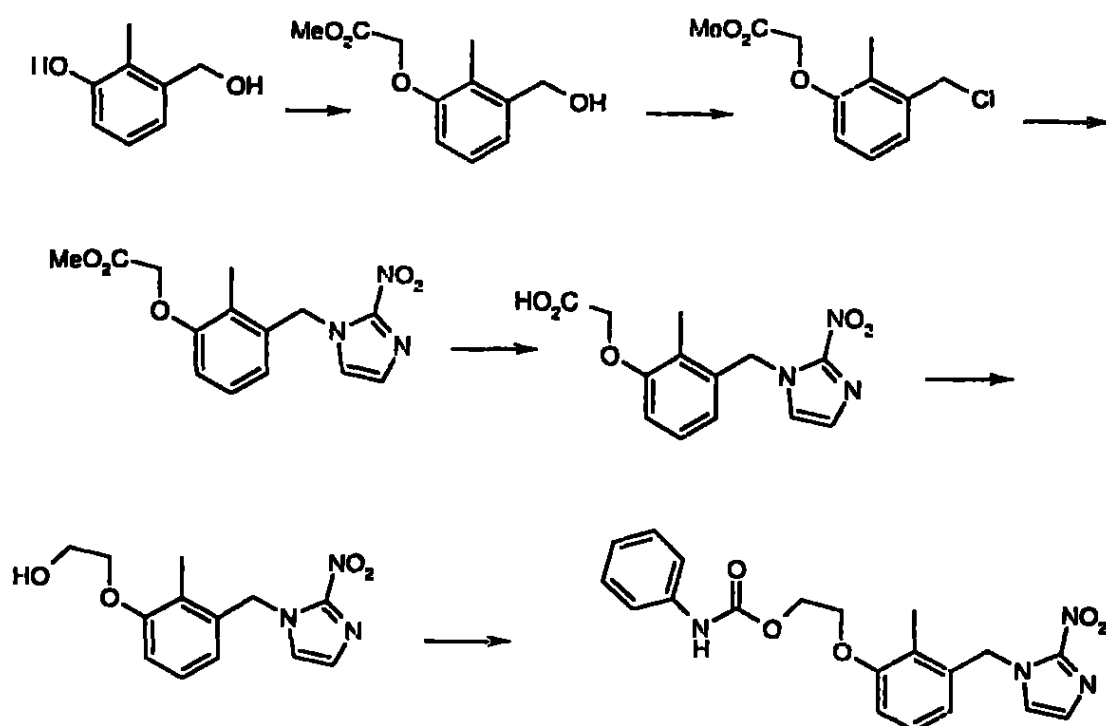
morfolinil) etil[sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol como un aceite espeso, 30 mg

Espectro de masa, $M+H=368$

1-(2-Metil-3-[[2-(2-pirimidinilsulfanil)etil]sulfanil] bencil)-1*H*-bencimidazol

80 mg de 1-[(2-cloroetil)sulfanil]-3-(clorometil)-2-metilbenceno se combinó con 40 mg de bencimidazol, 01 g de K_2CO_3 , 0 08 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante la noche para dar una solución cruda de 1-[3-[(2-cloroetil) sulfanil]-2-metilbencil 1*H*-bencimidazol

A la solución de arriba se agregó 0 04 g de 2-mercaptopirimidina y 0 2 g de K_2CO_3 . La suspensión se calentó a 70 °C por 1 día, se filtró, y se purificó por HPLC de fase reversa para dar 1-(2-metil-3-[[2-(2-pirimidinilsulfanil)etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol puro como 87 mg de aceite espeso

Esquema 5**Metil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxilacetato**

3.5 g de 2-Metil-3-hidroximetilfenol [preparado por reducción de hidruro de litio y aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxibenzóico], 2.9 mL de bromoacetato de metilo, y 10 g de K_2CO_3 , se combinaron en 25 mL de metanol anhi. La suspensión se calentó a 50 °C por 2.5 h, luego se agregó 1 mL adicional de metil bromoacetato, y calentando a 50 °C se continuó por 45 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para dar metil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxilacetato como un aceite amarillo transparente, 2.8 g.

Metil 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxilacetato

Metil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxilacetato, 0.6 g, se disolvió en 3 mL de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0 °C. Se agregó SOCl_2 , 0.9 mL. El baño frío se removió, se continuó agitando por 50 min a temperatura ambiente, y la solución se concentró in vacuo para dar metil 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxilacetato como un residuo sólido amarillento, usado directamente en el siguiente paso.

Metil 2-[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxil]acetato

El metil 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxilacetato crudo preparado como arriba se disolvió en 5 mL de DMF, se agregó 0.28 g de 2-nitroimidazol, 1.4 g de K_2CO_3 , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, luego con salmuera la solución se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó para dar metil 2-[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxil]acetato, 0.87 g.

ácido 2-[2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxil] acético

ácido 2-[2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxil] acético 0.87 g, se disolvió en 8 mL de dioxano, y se agregó una solución de 0.3 g de LiOH en 8 mL de agua. La solución se agitó por 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó con HCl concentrado, se extrajo con acetato de etilo, luego THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se evaporaron para dar 2-[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxil] ácido acético como un sólido amarillo, 0.65 g.

2-[2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxil]-1-etanol

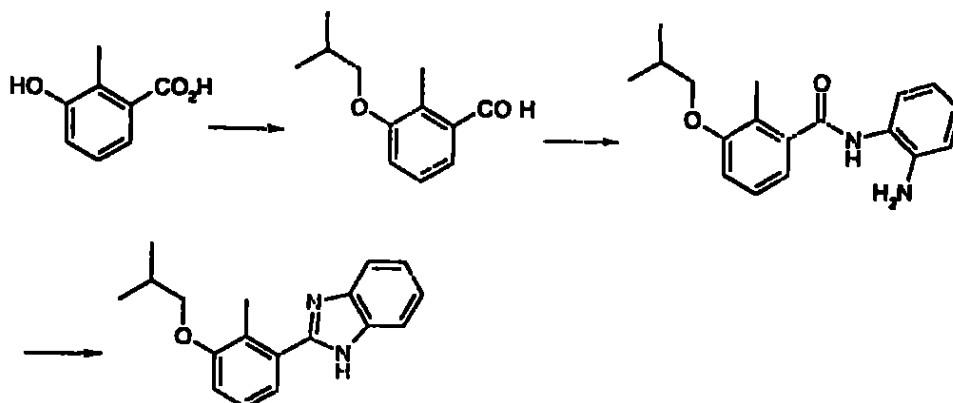
ácido 2- {2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi} acético , 0 65 g, se suspendió en 10 mL de THF, y se enfrió a 0 °C, se agregó 7 mL de BH₃-THF 1M, y la mezcla se agitó 50 min a 0 °C Se agregó 3 mL más de solución BH₃-THF, y se continuó agitando por 50 min más a 0 °C La mezcla se apagó con unas pocas gotas de metanol se vació en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar 2-(2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi)-1-etanol como 0 61 g de aceite amarillo espeso

**2-(2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi)etil
fenilcarbamato**

0 6 g de 2-(2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi)-1-etanol se disolvió en 3 mL de THF, y se agregó 0 4 mL de DMF 0 35 mL de isocianato de fenilo La solución se agitó a temperatura ambiente por 15 min, luego 50 °C por 1,5 hr La mezcla se evaporó, y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/Hexano 40 - 80%

2-(2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi)etil
fenilcarbamato se obtuvo como una espuma amarilla clara, 0 38 g

¹H NMR (dmsO-d₆, ppm), 2 17 (s, 3H, Ph-CH₃) 4 25 (t, 2H, *J*=4 3 Hz, OCH₂), 4 48 (t, 2H, *J*=4 3 Hz, OCH₂), 5 64 (s, 2H, PhCH₂N), 6 20 (d, 1H, *J*=7 7 Hz, Ar-H), 7 00 (m, 2H, Ar-H), 7 14 (t, 1H, *J*=8 0 Hz, Ar-H), 7 29 (m, 3H, Ar-H), 7 49 (d, 2H, *J*=7 9 Hz, Ar-H)

Esquema 6**ácido 3-Isobutoxi-2-metilbenzólico**

1g de ácido 2-metil-3-hidroxibenzóico, 3.6 mL de bromuro de isobutilo, y 9 g de K_2CO_3 se combinaron en 7.5 mL de DMF. La mezcla se agitó a 70 °C por 3 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para producir el intermedio isobutilester como un aceite amarillo transparente, 1.73g. El ester, 1.17 g se combinó con 25 mL de dioxano y exceso de KOH acuoso para dar una solución transparente. La mezcla se calentó a 55 °C por 2h, se diluyó con agua, se acidificó con HCl concentrado, se extrajo con CH_2Cl_2 (2X), se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para dar ácido isobutoxi-2-metilbenzólico como un sólido blanquecino, 0.94g.

***N*-(2-Aminofenil)-3-Isobutoxi-2-metilbenzamida**

Ácido 3-Isobutoxi-2-metilbenzólico, 0.94 g, 1,2-fenilenodiamina, 2.4 g, EDAC-HCl, 1.7 g, DMAP, 10 mg y 5 mL de CH_2Cl_2 se

111

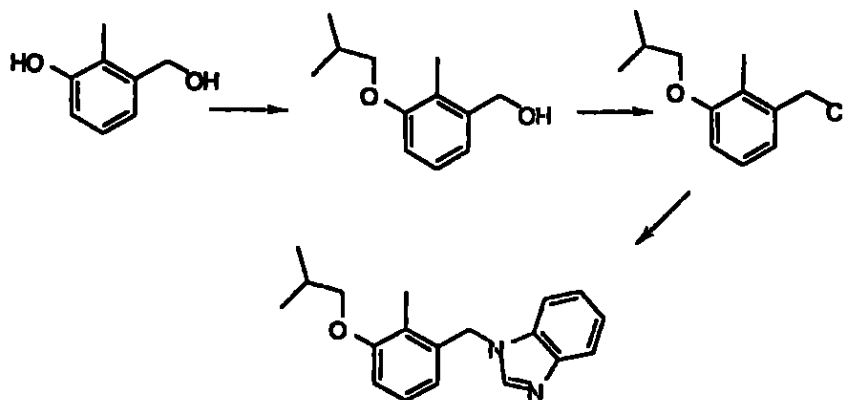
combinaron y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, salmuera se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. Cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/hexano 20-50% dio *N*-(2-aminofenil)-3-isobutoxi-2-metilbenzamida como un sólido amarillo, 0.72 g.

2-(3-isobutoxi-2-metilfenil)-1*H*-benzimidazol

0.1 g de *N*-(2-aminofenil)-3-isobutoxi-2-metilbenzamida se combinó con 2 mL de ácido acético y se calentó a 100 °C por 3 h. La mezcla se evaporó y el residuo se disolvió en 2 mL de etanol, se trató con 3 gotas HCl concentrado, se evaporó, y se cristalizó de acetato de etilo para dar 2-(3-isobutoxi-2-metilfenil)-1*H*-benzimidazol como un sólido rosado claro, 95 mg.

Espectro de masa, $M+H=281$

Esquema 7



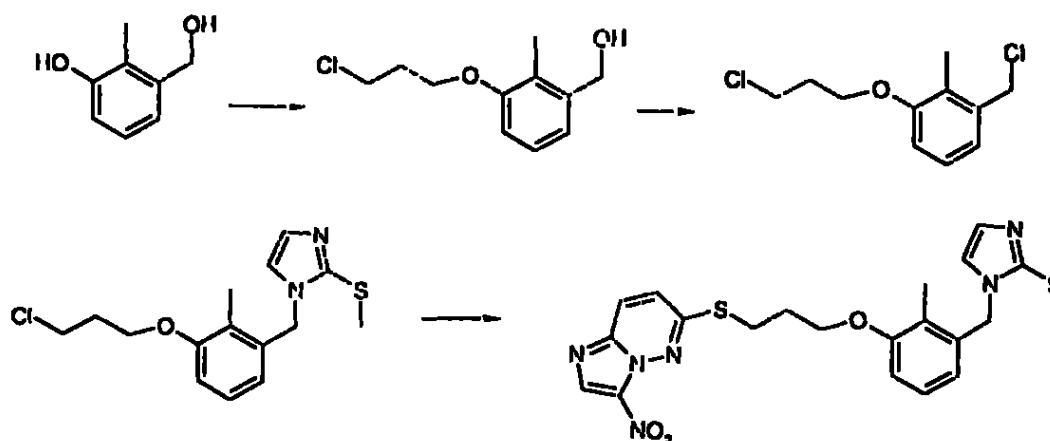
(3-Isobutoxi-2-metilfenil)metanol

2-Metil-3-hidroximetilfenol [preparado por reducción con hidruro de litio y aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxi-benzóico], 1 g, bromuro de isobutilo, 1.6 mL, y K_2CO_3 , 3g, se combinaron en 10 mL de DMF y se agitó a 70 °C por 1 día. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para dar (3-isobutoxi-2-metilfenil)metanol como un sólido ceroso amarillo, 1.15 g

1-(3-Isobutoxi-2-metilbencil)-1H-benzimidazol

0.5 g de (3-isobutoxi-2-metilfenil)metanol se disolvió en 3 mL de CH_2Cl_2 , y se agregó 0.7 mL de $SOCl_2$ cuidadosamente. La mezcla se agitó por 30 min, luego se concentró para dar 1-(clorometil)-3-isobutoxi-2-metilbenceno crudo. La muestra de cloruro crudo se disolvió en 3 mL de DMF, y se agregaron 0.26 g de benzimidazol y 0.6 g de K_2CO_3 . La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/Hexano 20-50%. 1-(3-isobutoxi-2-metilbencil)-1H-benzimidazol se obtuvo así como un sólido blanquecino, 0.6g

Espectro de masa, $M+H=295$

Esquema 8**[3-(3-Cloropropoxi)-2-metilfenil]metanol**

2-Metil-3-hidroximetilfenol [preparado por reducción con hidruro de litio y aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxibenzóico], 2.03 g, 1-bromo-3-cloropropano, 4 mL, y K_2CO_3 , 10 g, se combinaron en 20 mL de etanol abs y se calentó a 60 °C por 3 h. La mezcla se filtró a través de celita, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, CH_2Cl_2 /acetato de etilo 98:2 para dar [3-(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]metanol como un sólido blanco, 2.9 g.

1-(Clorometil)-3-(3-cloropropoxi)-2-metilbenceno

1 g de [3-(3-cloropropoxi)-2-metilfenil]metanol se disolvió en 10 mL de THF. Se enfrió a 0 °C, y se agregó 1 mL de $SOCl_2$. La solución se agitó 1 h a 0 °C, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash, sílica gel, CH_2Cl_2 /Hexano 5 a 10%, para dar 1-

114

(clorometil)-3-(3-cloropropoxi)-2-metilbenceno como un sólido blanco ceroso, 700 mg

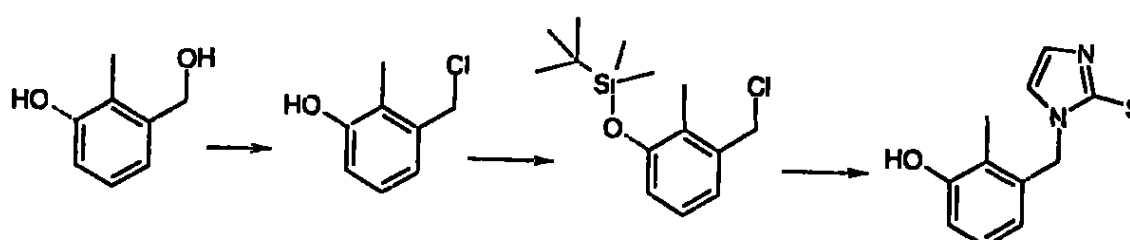
1-[3-(3-Cloropropoxi)-2-metilbencil]-2-(metilsulfanil)-1H-imidazol

1-(clorometil)-3-(3-cloropropoxi)-2-metilbenceno, 0.3 se combinó con 2-tometilimidazol, 0.146g, y K_2CO_3 , 0.55 en 3 mL de DMF y se agitó 6 h a temperatura ambiente. La suspensión se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para dar 1-[3-(3-cloropropoxi)-2-metilbencil]-2-(metilsulfanil)-1H-imidazol como un aceite amarillo transparente, 0.387 g

6-([3-(2-Metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoxi)propil]-sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina

1-[3-(3-Cloropropoxi)-2-metilbencil]-2-(metilsulfanil)-1H-imidazol, 0.6 g, se combinó con 3-nitroimidazol [1,2-b]piridazina-6-tol (preparado de acuerdo con WO 9828299), 0.474 g, y K_2CO_3 , 1.3 g en 6 mL de DMF. La mezcla se calentó a 60 °C por 18 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo / CH_2Cl_2 30-50%. 6-([3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoxi)propil]-sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina se obtuvo como un sólido cristalino verde claro, 0.54

Espectro de masa, $M+H=471$

Esquema 9**2-Metil-3-(clorometil)fenol**

1 g de 2-metil-3-(hidroximetil)fenol [preparado por reducción con hidruro de litio y aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxibenzóico] se disolvió en 10 mL de THF, y se enfrió a 0 °C. Se agregó 1.1 mL de SOCl_2 , la mezcla se agitó 1.5 h a 0 °C, se evaporó y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, hexano / acetato de etilo 9/1 para dar 2-metil-3-(clorometil)fenol como un sólido blanco, 0.74 g.

tert-Butil(dimetil)silil 3-(clorometil)-2-metilfenil eter

0.74 g de 2-metil-3-(clorometil)fenol, 1.4 g de tert-butildimetilsilil cloruro, 1.1 mL de piridina, 10 mg de DMAP, y 3 mL de DMF se combinaron para dar una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 0.5N, NaHCO_3 sat, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. Purificación por cromatografía flash sílica gel, acetato de etilo / hexano 5 a 50% dio tert-butil(dimetil)silil 3-(clorometil)-2-

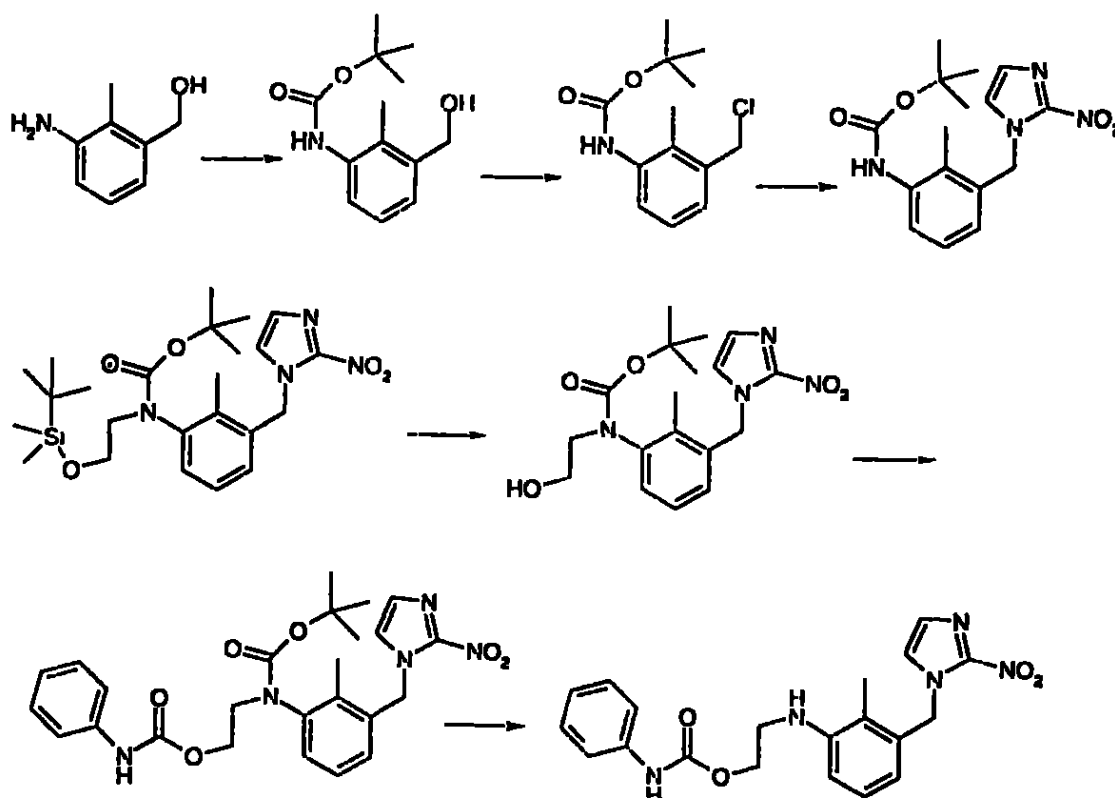
metilfenil eter como un aceite transparente, 0.2 g, y el material de inicio fenol no reaccionado, 0.2 g

2-Metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenol

0.195 g de *tert*-butil(dimetil)silil 3-(clorometil)-2-metilfenil eter, 82 mg de 2-tometilimidazol, 0.3 g de K₂CO₃, y 2 mL de DMF se combinaron y se agitó a temperatura ambiente por 4 días, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. Purificación por HPLC prep de fase reversa dio 2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenol como un polvo blanco, 65 mg

Espectro de masa, M+H=235

127

Esquema 10**terc-Butil 3-(hidroximetil)-2-Metilfenilcarbamato**

2-Metil-3-(hidroximetil)anilina, 5 g, se combinó con 100 mL de THF, 50 mL de acetona, 10 mL de agua, y 2.2 g de NaOH. Se agregó di-*t*-butil-dicarbonato, 9.6 g, y la mezcla se calentó a 50 °C por 3 h, se agregó 3g adicionales de di-*t*-butil-dicarbonato, seguido por 0.72 g de NaOH, y 5 mL de agua. La mezcla se mantuvo a 50 °C por 2 h más, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con HCl 1M, y se secó sobre MgSO₄. Evaporación dio una mezcla, se agregó hexano para precipitar los sólidos adicionales. Filtración dio

terc-butil 3-(hidroximetil)-2-metilfenil carbamato como un sólido blanco cristalino, 7.02 g

***terc*-Butil 3-(clorometil)-2-metilfenilcarbamato**

5 g de *terc*-Butil 3-(hidroximetil)-2-metilfenilcarbamato se disolvió en 40 mL de THF y se enfrió a 0 °C. Se agregó SOCl₂, 5 mL, y el baño de hielo se removió después de 5 min. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 1 hora, se concentró y se co-evaporó con tolueno para producir *terc*-butil 3-(clorometil)-2-metilfenilcarbamato como un aceite amarillo espeso, 4.8 g

***terc*-Butil 2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenilcarbamato**

terc-Butil 3-(clorometil)-2-metilfenilcarbamato, 1 g, se combinó con 0.45 g de 2-nitroimidazol y 5 g de K₂CO₃ en 10 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se cristalizó de hexano/acetato de etilo para dar *terc*-butil 2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenilcarbamato como un sólido blanco, 0.6 g

***terc*-Butil 2-[(*terc*-butil(dimetil)silil)oxi]etil-2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenilcarbamato**

terc-Butil 2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenilcarbamato, 0.2 g, se disolvió en 2.5 mL de DMF y se enfrió a 0 °C. Se agregó NaH al 60%, 0.05 g, y la suspensión se agitó 15 min a 0 °C. 0.25 mL de (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano se agregó, y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente sobre 4 h. La mezcla

carmelita oscura verdosa se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 , se evaporó y se cromatógrafió sobre 25 mL de flash sílica gel, Hexano EtOAc 8:2 para dar *terc*-butil 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil] carbamato como un aceite amarillo espeso 0.145 g

***terc*-Butil 2-hidroxi[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil]- carbamato**

terc-Butil 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil] carbamato, 0.14 g, se disolvió en 3 mL de THF y se agregó 0.2 mL de fluoruro tetrabutlamonio ac. 2.73 M. La reacción se agitó 45 min, se vació en agua, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre MgSO_4 , se evaporó y se cromatógrafió sobre 20 mL de flash sílica gel, acetato de etilo, para dar *terc*-butil 2-hidroxi[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil] carbamato como un aceite transparente, 0.075 g

***terc*-Butil 2-(anilino-carbonil)oxi[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil]carbamato**

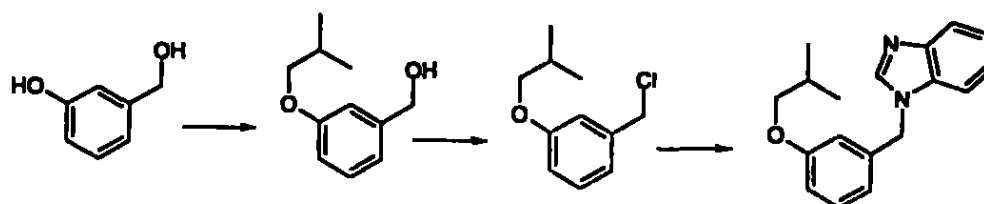
terc-Butil 2-hidroxi[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil]-carbamato, 70 mg, se disolvió en 3 mL de THF, 3 mg de DMAP, y se agregaron 0.04 mL de isocianato de fenilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3.5 h. Se agregó 0.05 mL adicionales de isocianato de fenilo, y la mezcla se agitó por 1.5 hr más. Evaporación y purificación sobre flash sílica gel, acetato de etilo / hexano 20 - 50%, dio *terc*-butil 2-[(anilino-carbonil)oxi]etil[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil] carbamato como un aceite espumoso blanco, 55 mg

**2-{2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]anilino}etil
fenilcarbamato**

tert-Butil 2-[(anilincarbonil)oxi]etil(2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol- il)metil]fenil)carbamato, 55 mg, se disolvió en 2 mL de CH₂Cl₂, y 2 mL de ácido trifluoroacético se agregó. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró para dar un residuo. Purificación sobre flash sílica gel, acetato de etilo / Hexano 20 - 100% dio 2-{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]anilino} etil fenilcarbamato como un polvo amarillo, 40 mg.

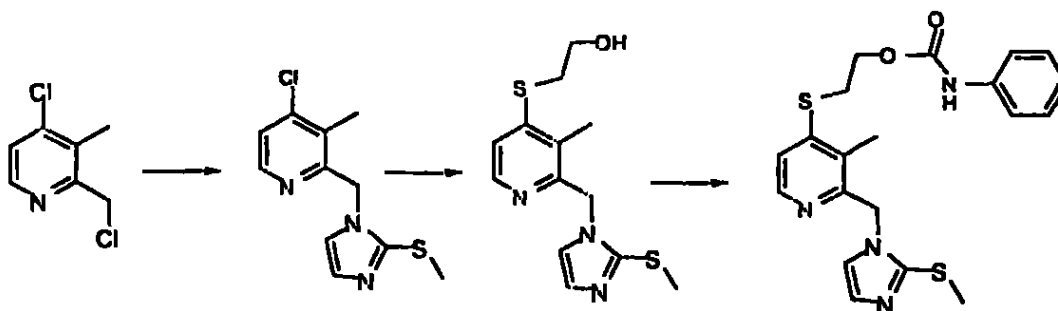
El compuesto 109 puede prepararse por un esquema similar, reemplazando 2-nitroimidazol con bencimidazol.

Esquema 11



El procedimiento se realizó como en el Esquema 7, con la siguiente excepción:

Se usó 3-(hidroximetil)fenol en lugar de 2-metil-3-(hidroximetil)fenol.

Esquema 12**4-Cloro-3-Metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il] metil]piridina**

A una solución de 4-cloro-3-metil-2-(clorometil)piridina clorhidrato [preparada de acuerdo con WO 9854172], 0 46 g, y 2-tiometilimidazol, 0 3 g, en 5 mL de DMF se agregó 1 5 g de K_2CO_3 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para producir 4-cloro-3-metil- 2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]piridina como un aceite caramelito claro, 467 mg

2-[(3-Metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-1-etanol

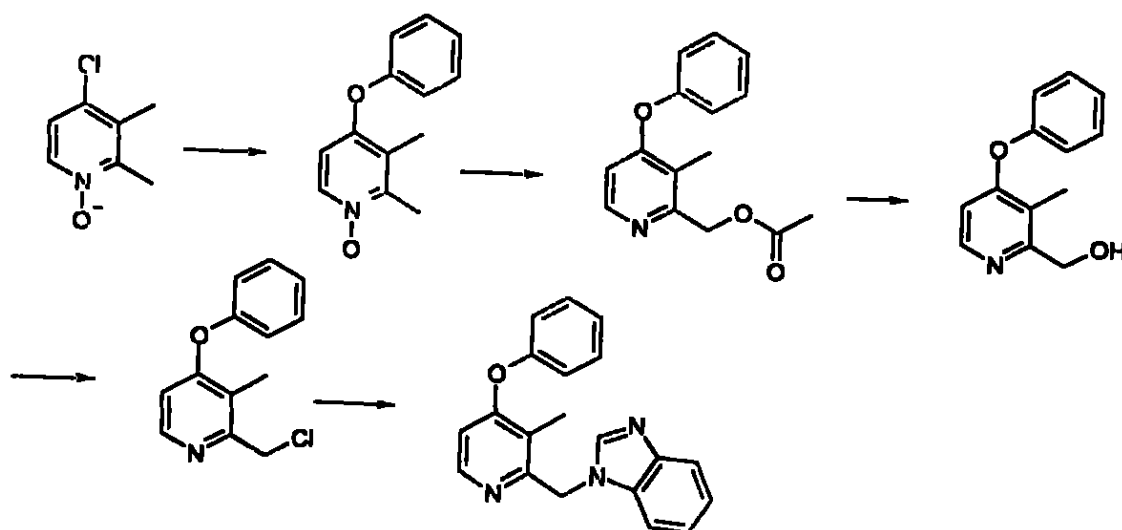
4-Cloro-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil] piridina, 0 13 g, 2-mercaptoetanol, 0 14 mL, y K_2CO_3 , 0 35 g se combinaron en 3 mL de DMF y se calentó a 80 °C por 1 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se evaporó, y se trituró con hexano/eter para dar 2-[(3-metil- 2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-1-etanol como un sólido blanquecino, 0 11 g

2-[(3-Metil-2-[(2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil)-4-piridinil)sulfanil]etil fenilcarbamato

85 mg de 2-[(3-metil-2-[(2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil)-4-piridinil)sulfanil]-1-etanol, 0.1 mL de isocianato de fenilo, 5 mg de DMAP, 3 mL de THF, y 0.5 mL de DMF se combinaron y se calentó a 50 °C por 45 min. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/acetona/acetonitrilo 4:4:2, seguido por preparativa HPLC de fase reversa para dar 2-[(3-metil-2-[(2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil)-4-piridinil)sulfanil]etil fenilcarbamato como 60 mg de sólido oleoso.

Espectro de masa, $M+H=415$

Esquema 13



4-Fenoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido

0.5 g de 4-cloro-2,3-dimetilpiridina-1-óxido (Agrawal, Krishna C, Booth, Barbara A., DeNuzzo, Suzanne M, Sartorelli, Alan C *J Med Chem* (1976), 19(10), 1209), 0.59 g de fenol, 1.5 g de K_2CO_3 , y 3 mL de DMF se combinaron y se calentó a 100 °C por 4 días. La mezcla se filtró, se evaporó y se cromatografió sobre flash sílica gel, (EtOAc:acetona CH_3CN CH_3OH 4:4:2:1) para dar 4-fenoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido como un sólido carnalito claro, 0.155 g (23 %).

(3-Metil-4-fenoxi-2-piridinil)metanol

57 mg de 4-fenoxi-2,3-dimetilpiridina-1-óxido se disolvió en 0.5 mL de anhídrido acético, y se calentó a 90 °C por 12 h. La mezcla de reacción se evaporó para producir (3-metil-4-fenoxi-2-piridinil) metil acetato crudo. El (3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metilacetato se disolvió en 1 mL de MeOH, se agregó 2 mL de KOH 1M, y la solución se agitó por 15 min, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, se evaporó y se purificó por cromatografía flash, sílica gel, (acetato de etilo hexano 1:1) para producir (3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metanol como un sólido blanco. 32 mg.

Espectro de masa, $M+H=238$

2-(Clorometil)-3-metil-4-fenoxipiridina

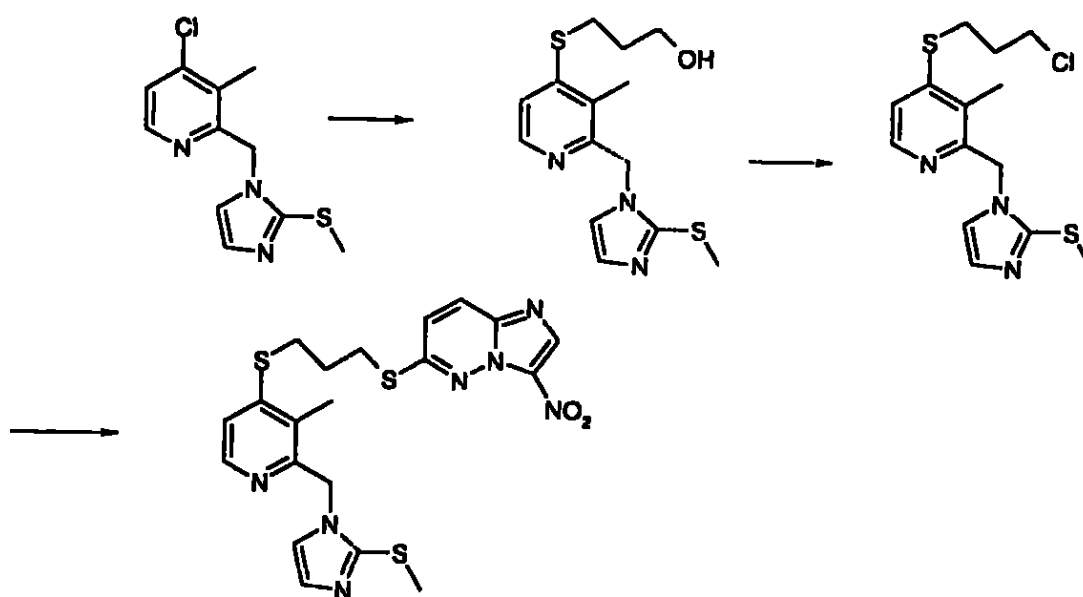
80 mg de (3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metanol se disolvió en 5 mL de THF a 0 °C, luego 0.5 mL de $SOCl_2$ se agregó. El baño se removió, y la reacción se agitó a temperatura ambiente 30 min. La mezcla luego se evaporó, y se trituró con eter Hexano para dar 2-(clorometil)-3-metil-4-fenoxipiridina como un sólido blanco, 78 mg.

1-[(3-Metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol

A una solución de 78 mg de 2-(clorometil)-3-metil-4-fenoxipiridina en 0.8 mL de DMF se agregó 21 mg de benzimidazol, y 50 mg de K_2CO_3 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se filtró, se evaporó, y se purificó por HPLC de fase reversa para dar 20 mg de 1-[(3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol.

Espectro de masa, $M+H=316$

Esquema 14



3-[(3-Metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-1-propanol

4-Cloro-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil] piridina, 0.2 g se combinó con 0.27 mL de 3-mercapto-1-propanol, 0.54 g de K_2CO_3 , y 5 mL de DMF y se calentó a 80 °C por 4 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se evaporó y se purificó por cromatografía flash, 1 sílica gel, acetona acetato de etilo acetonitrilo 45:45:10 para dar 3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-1-propanol como un sólido blanquecino ceroso, 173 mg.

4-[(3-cloropropil)sulfanil]-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]piridina

3-[(3-Metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-1-propanol, 125 mg, se disolvió en 10 mL de THF, se enfrió a 0 °C, y se agregó 0.5 mL de $SOCl_2$. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente sobre 1.5 h, se concentró y se trituró con hexano/ Et_2O , luego Et_2O para dar 4-[(3-cloropropil)sulfanil]-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]piridina como un polvo gris, 158 mg.

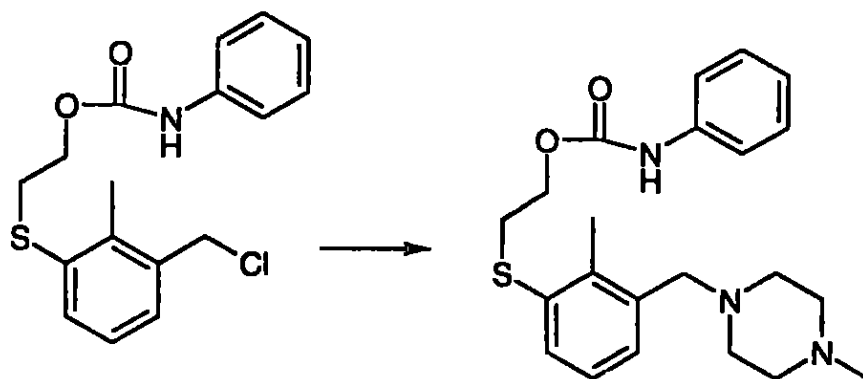
6-({3-[(3-Metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]propil}sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina

A una solución de 140 mg de 4-[(3-cloropropil)sulfanil]-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil] piridina en 5 mL de DMF se agregó 0.11 g de 3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina-6-tol, y 0.4 g de K_2CO_3 . La mezcla se calentó a 60 °C por 24 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo acetona acetonitrilo 45:45:10, para dar 6-({3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]propil}sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina como un polvo gris, 158 mg.

(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)-4-piridinil)sulfanil]propil) sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazina como una espuma caramelita clara, 85 mg

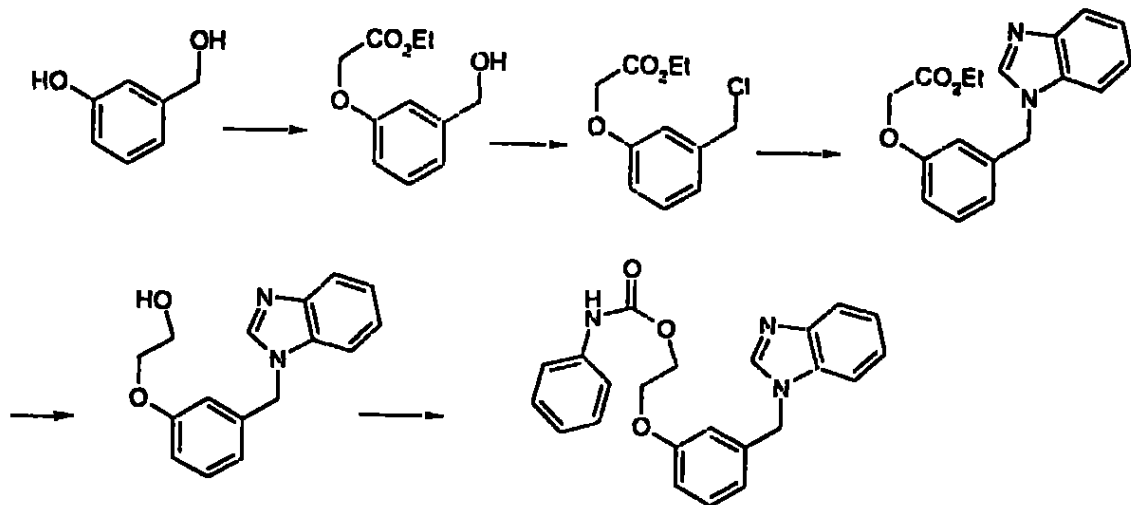
Espectro de masa, $M+H=488$

Esquema 16

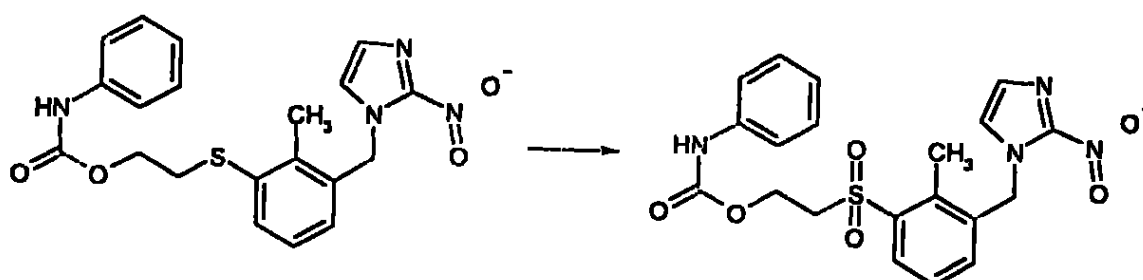


**2-((2-Metil-3-((4-metil-1-piperazinil)metil]fenil) sulfanil) etil
fenilcarbamato**

50 mg de 2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil
fenilcarbamato, 0.16 mL de 1-metilpiperazina, y 0.5 mL de DMF se
combinaron y se calentó a 80 °C por 2 h. La mezcla se evaporó y se
purificó por HPLC preparativa de fase reversa para dar 2-((2-metil-3-
[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato como
48 mg de aceite espeso.

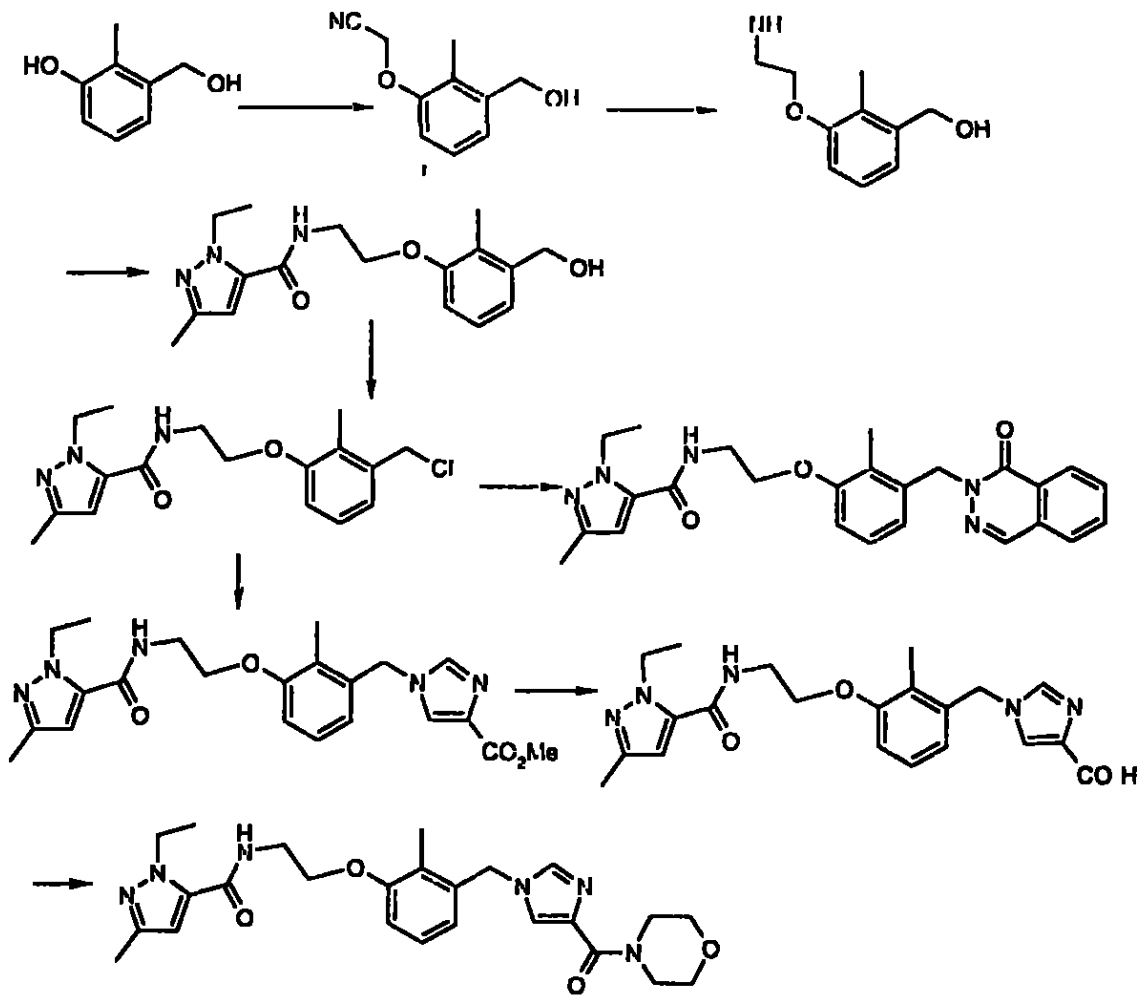
Esquema 16**2-[3-(1H-Benzimidazol-1-ylmetil)fenoxietil fenilcarbamato**

El procedimiento fue el mismo que se usó para realizar el esquema 5, con los siguientes cambios 3-hidroximetil fenol se usó en lugar de 2-metil-3-hidroximetil fenol, y benzimidazol se usó en lugar de 2-nitroimidazol

Esquema 17

**2-((2-Metil-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil] fenil) sulfonil) etil
fenilcarbamato**

22 mg de 2-((2-metil-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil] fenil) sulfanil)etil fenilcarbamato se disolvió en 0.5 mL de THF / 1 mL de MeOH / 1 mL de agua. 65 mg de OXONE® se agregó y la suspensión se agitó por 3 h. Se agregó un 65 mg adicionales de OXONE® / 1 mL de agua. La mezcla se calentó a reflujo por 5 minutos para disolver más de los sólidos y se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h más. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. El residuo se trituró con cloruro de metileno éter hexano (1:1:1) para dar 2-((2-metil-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfonil)etil fenilcarbamato como un sólido blanco, 19 mg.

Esquema 18**129****2-[3-(Hidroximetil)-2-metilfenoxi]acetoniitrilo**

3,5 g de 2-metil-3-hidroximetilfenol [preparado por reducci3n con hidruro de litio y aluminio de 1cido 2-metil-3-hidroxibenz3ico], 5 mL de bromoacetoniitrilo, y 10 g de K_2CO_3 , se combinaron en 25 mL de metanol anhi. La suspensi3n se calent3 a 50 $^{\circ}C$ por 2,5 h. La mezcla se diluy3 con acetato de etilo, se lav3 con salmuera, se sec3 sobre $MgSO_4$, y se evapor3 para dar 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]acetoniitrilo, 2,8 g.

[3-(2-Aminoetoxi)-2-metilfenil]metanol

2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]acetoniitrilo, 2,8 g, se disolvi3 en 100 mL de THF. Se agreg3 hidruro de litio y aluminio, 0,5 g, y la mezcla se agit3 a 65 $^{\circ}C$ por 18 h. Despu3s del enfriamiento, se agregaron 10

gotas de NaOH 4M, y 5 gotas de agua. La mezcla se agitó por 5 minutos, se filtró a través de celita, y los sólidos se lavaron con THF. El filtrado se evaporó para dar [3-(2-aminoetoxi)-2-metilfenil]metanol, 2.5 g.

1-Etil-N-(2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

[3-(2-Aminoetoxi)-2-metilfenil]metanol, 1.04 g, se combinó con ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico, 0.88 g, y se disolvió en 40 mL de cloruro de metileno. Se agregaron EDAC-HCl, 1.59 g, trietilamina, 2 mL de y 4-dimetilaminopiridina catalítica y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, HCl 1N, NaHCO₃ sat., y NaCl sat. luego se secó sobre MgSO₄. Evaporación dio 1-etil-N-(2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida como un aceite espumoso, 1.19 g.

N-(2-[3-(Clorometil)-2-metilfenoxi]etil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

Cloruro de tionilo, 1 mL, se agregó a una solución de 1.19 g de 1-etil-N-(2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]etil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida en 10 mL de cloruro de metileno a 0 °C. Después de 30 minutos, la solución se concentró para producir N-(2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco espumoso, 1.38 g.

1-Etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-[[1-oxo-2(1H)-ftalazolinil]metil]fenoxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida

50 mg de *N*-{2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida se disolvió en 1 mL de DMF. Se agregaron 35 mg de 1(2*H*)-ftalazinona, y 100 mg K_2CO_3 , y la mezcla se calentó a 80 °C por 5 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetona, y el filtrado se evaporó. Purificación por HPLC preparativa de fase reversa produjo 1-etil-3-metil-*N*-[2-(2-metil-3-[[1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil]fenoxi)etil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida puro, 32 mg.

Metil 1-[3-(2-[[[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino} etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato

1 g de *N*-{2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida se disolvió en 5 mL de DMF. Se agregaron 0.5 g de metil 1*H*-imidazol-4-carboxilato, y 2 g de K_2CO_3 , y la mezcla se calentó a 80 °C por 6 h. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetona, y el filtrado se evaporó. Purificación por cromatografía de columna (SiO_2 , EtOAc) produjo metil 1-[3-(2-[[[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino} etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato puro, 1.1 g.

Ácido 1-[3-(2-[[[(1-Etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino} etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico

0.13 g de metil 1-[3-(2-[[[(1-Etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino} etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato se disolvió en 5 mL de dioxano / 2 mL de agua. Se agregó 0.8 mL de LiOH 2M y la solución se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. Se agregó 2 mL de HCl 1N, y la suspensión se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar ácido 1-[3-(2-[[[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-

9

El compuesto 136 puede prepararse por un esquema similar reemplazando (3-metil-1*H*-pirazol-5-il)(4-morfolinil)metanona en lugar de 1(2*H*)-ftalazinona

1-[(4-Cloro-3-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol

A una solución de 4-cloro-3-metil-2-(clorometil)piridina clorhidrato clorhidrato [preparado de acuerdo con WO 9854172], 1 g, benzimidazol, 0.66 g, en 10 mL de DMF se agregó 2 g de K₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se filtró, y se evaporó para producir un residuo que se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, acetona al 20% en acetato de etilo). Se obtuvo 1-[(4-cloro-3-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol como un sólido dorado, 1.23 g.

3-[[2-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil]-4-piridinil]oxi]-1-propanol

0.08 g de dispersión de NaH al 60% se agregó a una solución de 0.7 mL de 1,3-propano diol en 5 mL de DMF. Después de 10 minutos, se agregó 0.25 g de 1-[(4-cloro-3-metil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol. La mezcla se calentó a 80 °C por 20 h, se evaporó y se purificó por cromatografía de columna (acetona:acetonitrilo:metanol 6:4:1). Se obtuvo 3-[[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil]-4-piridinil]oxi]-1-propanol como un aceite espeso 0.14 g.

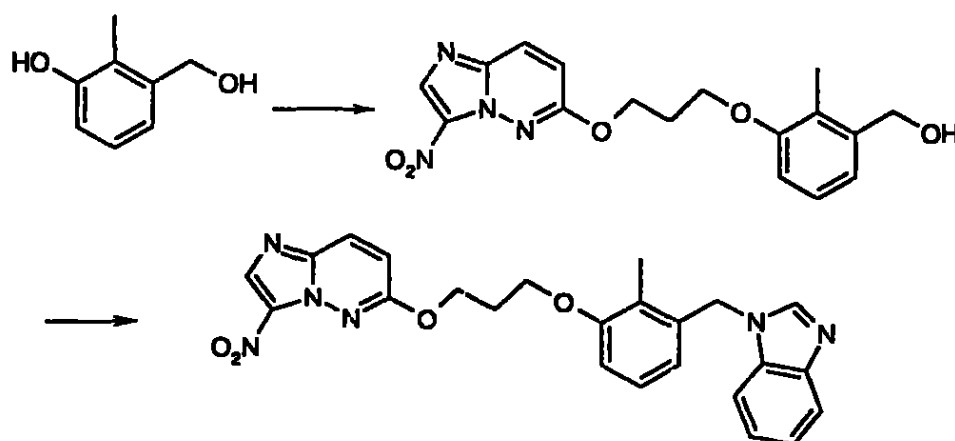
2-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil

3-[[3-Nitroimidazol[1,2-b]piridazin-6-il]oxi]propil éter

A una solución de 330 mg de 3-[[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil]-4-piridinil]oxi]-1-propanol en 30 mL de DMF se agregó 160 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%), la suspensión se agitó por 30 min, luego se agregó 199 mg de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina (Kobe, J., Stanovnik, B., Tisler, Miha. *Tetrahedron* (1968), 24(1), 239). Después de agitar la suspensión durante la noche a temperatura ambiente, se agregó 5 mL de agua cuidadosamente,

luego la mezcla se concentró bajo vacío para dejar un residuo sólido camellito. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para producir 2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)oxipropil]eter, 140 mg

Esquema 20



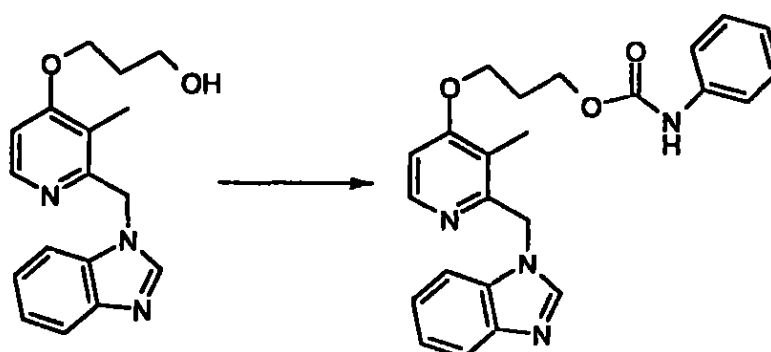
(2-Metil-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*] piridazin-6-il)oxi]propoxi} fenil)metanol

0 23 g de 2-metil-3-hidroximetilfenol [preparado por reducción con hidruro de litio y aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxibenzóico], 0 4 g de 6-(3-bromopropoxi)- 3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazina [preparado por reacción la sal desodio de 1,3-propano-diol con 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazina Kobe, J , Stanovnik, B , Tisler, Milba Tetrahedron (1968), 24(1), 239 , luego tratando el producto con trifenilfosfina y *N*- bromosuccinimida], y se combinó 1 g de K₂CO₃ en 6 mL de DMF. La suspensión se calentó a 70 °C por 2 5 h. La mezcla se filtró, se evaporó, y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, acetato de etilo / hexano 1 1) para dar (2-metil-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*] piridazin-6-il)oxipropoxi] fenil)metanol como un sólido amarillo claro, 0 18 g

3-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]propil 3-nitroimidazo-[1,2-*b*]piridazin-6-il eter

0 095 g de (2-metil-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)oxi]propoxi} fenil)- metanol, y 0 21 g de trietilfosfina se combinaron en 5 mL de DMF a 0 °C. Se agregó 0 35 g de tetrabromuro de carbono y la solución oscura se agitó por 1 5 horas a 0 °C. Se agregaron 0 06 g de bencimidazol, y 0 23 g de K₂CO₃, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se filtró, se evaporó, y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para dar 3-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]propil 3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il eter como un sólido blanquecino, 30 mg.

Esquema 21

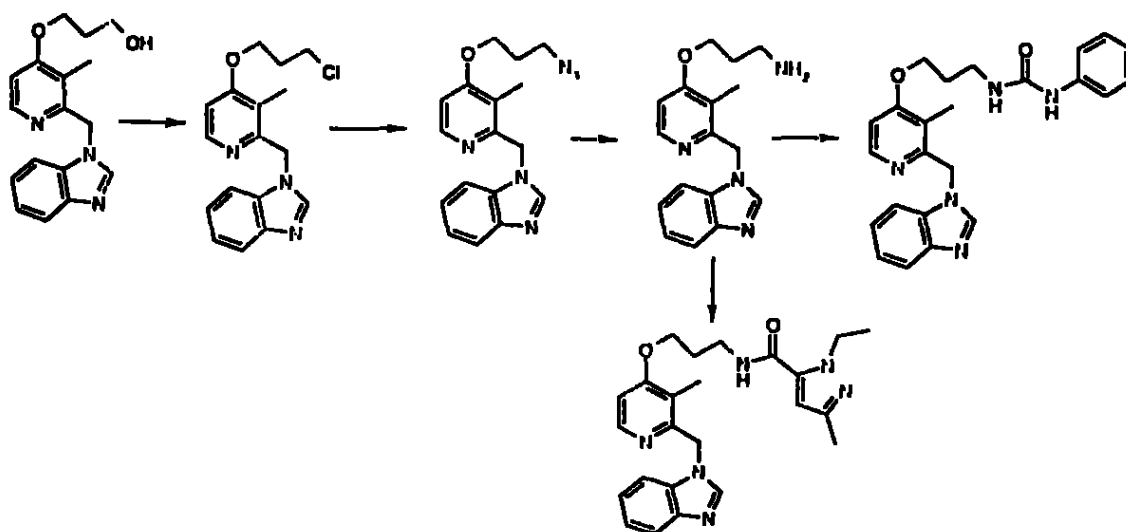


3-[(2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propil fenilcarbarnato

3-[(2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]-1-propanol, 0 13 g, se disolvió en 5 mL de THF. Se agregaron isocianato de fenilo, 0 15 mL, y 4-dimetilamino-piridina catalítica. Después de 45 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó

por cromatografía de columna (SiO_2 , acetona-acetonitrilo-metanol 60:35:5) para producir 125 mg de 3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi] propil'fenilcarbamato como una espuma blanca

Esquema 22



1-[[4-(3-Cloropropoxi)-3-metil-2-piridinil] metil]-1*H*-bencimidazol

3-[[2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]-1-propanol, 1.01 g, se disolvió en 15 mL de THF se agregó 1 mL de cloruro de tionilo y la suspensión se calentó a 50 °C por 5 h. La mezcla se concentró y se disolvió en una cantidad mínima de metanol, la adición del éter precipitó un sólido. El sólido se colectó y se lavó con éter para dar 0.93 g de sal clorhidrato 1-[[4-(3-cloropropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]-1*H*-bencimidazol como un sólido blanquecino.

1-([4-(3-Azidopropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil)-1*H*-bencimidazol

La sal clorhidrato 1-([4-(3-Cloropropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil)-1*H*-bencimidazol, 0.25 g, se disolvió en 5 mL de DMF / 2 mL de agua / mL de trietilamina. Se agregó 0.48 g de azida de sodio, y la mezcla se calentó a 90 °C por 3 h. La solución se dejó enfriar, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3X), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trató con HCl etéreo, y los sólidos se colectaron y se lavaron con éter para dar la sal clorhidrato 1-([4-(3-azidopropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil) bencimidazol como un sólido blanco, 0.23 g.

3-([2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi)-1-propanamina

La sal clorhidrato 1-([4-(3-Azidopropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil)-1*H*-bencimidazol, 0.1 g, se disolvió en 6 mL de etanol / 1 mL de agua. Se agregó paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se agitó bajo una cantidad catalítica de atmósfera de hidrógeno por 40 minutos. Filtración y evaporación produjo 3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi)-1-propanamina como 95 mg de aceite transparente espeso.

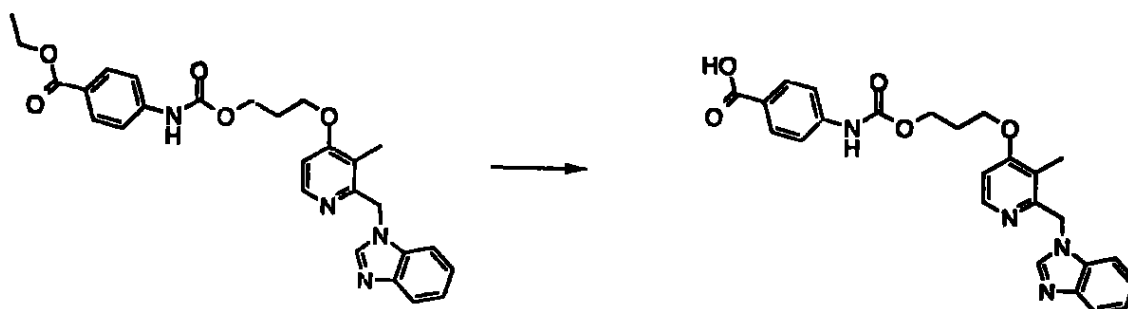
***N*-(3-([2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi)propil)-*N'*-fenilurea**

45 mg de 3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi)-1-propanamina, 1 mL de THF, 0.5 mL de DMF, 0.06 mL de isocianato de fenilo y 4-dimetilaminopiridina catalítica se combinaron. La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para producir 47 mg de *N*-(3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi)propil)-*N'*-fenilurea como un aceite espumoso.

***N*-(3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi] propil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida**

45 mg de 3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]-1-propanamina 42 mg de ácido 1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico, 1 mL de THF, 0.5 mL de DMF, 0.1 g de BOP-CL y 0.25 mL de trietilamina se combinaron. La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para producir 23 mg de *N*-(3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un aceite espumoso.

Esquema 23

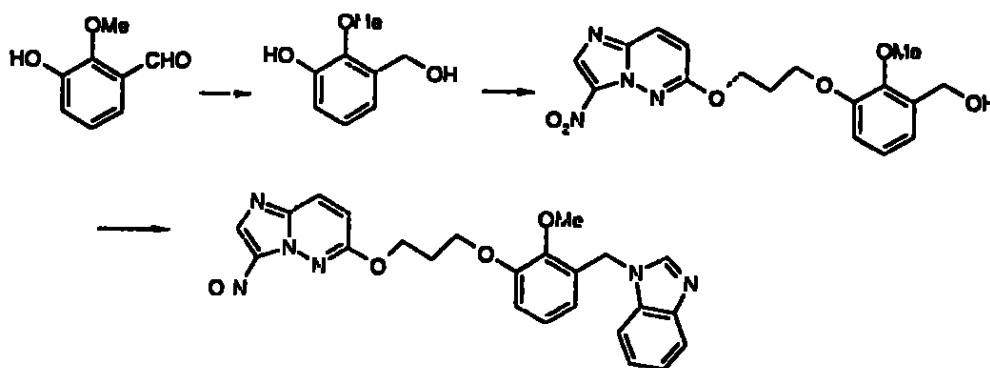


ácido 4-[[[3-[[2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi] propoxi]-carbonil]amino]benzóico

25 mg de etil 4-[[[3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]-propoxi]carbonil]amino]benzoato se combinó con 0.1 mL de KOH 1M, y 0.5 mL de dioxano para dar una solución transparente.

Después de agitación por 1 h a temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa ac. se acidificó con HCl concentrado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para producir a aceite transparente. Tinturación con éter/hexano 1:1 dio ácido 4-[[[3-[[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propoxi]carbonil]amino]benzoico como un sólido blanco. 20 mg

Esquema 24



2-Metoxi-3-(hidroximetil)fenol

2 g de 2-metoxi-3-hidroxibenzaldehído (Kessar, Satinder Y, Gupta, Yash P, Mohammad, Taj, Goyal, Manju, Sawal, Kewal K J *Chem Soc Chem Commun* (1983) (7), 400) se disolvió en 30 mL de THF / 10 mL de metanol / 20 mL de KOH 1N. 1 g de NaBH_4 se agregó. Después de agitación a temperatura ambiente por 1.5 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (2X). La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado, y se extrajo con acetato de etilo (2X). La capa combinada de acetato de etilo se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para dar 2-metoxi-3-(hidroximetil) fenol como un sólido blanco, 2.02 g

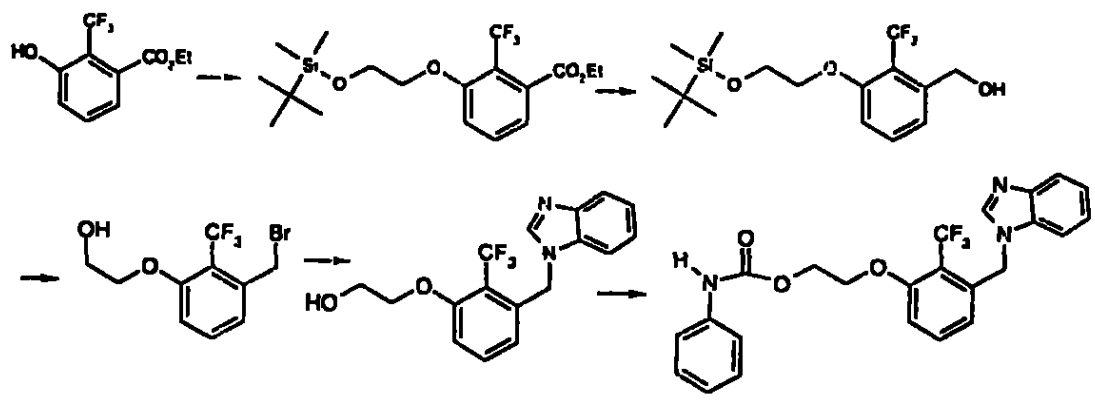
**(2-Metoxi-3-[3-[(3-nitroimidazo [1,2-b] piridazin-6-il)oxil propoxil
fenil)metanol**

0 23 g de 2-metoxi-3-hidroximetilfenol, 0 4 g de 6-(3-bromopropoxi)-3-nitroimidazol[1,2-b]pindazina, y 1 g de K_2CO_3 se combinaron en 6 mL de DMF. La suspensión se calentó a 70 °C por 2 5 h. La mezcla se filtró, se evaporó, y se purificó por cromatografía de columna (SiO_2 , acetato de etilo / hexano) para dar (2-metoxi- 3-[3-[(3-nitroimidazol[1,2-b] pindazin-6-il)oxi]propoxi]fenil)metanol como un sólido amarillo claro, 0 2 g.

**3-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-2-etoxifenoxi]propil 3-
nitroimidazol-[1,2-b]piridazin-6-il eter**

0 095 g de (2-metoxi-3-[3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pindazin-6-il)oxi]propoxi]fenil)-metanol, y 0 21 g de trifenilfosfina se combinaron en 5 mL de DMF a 0 °C. Se agregó 0 35 g de tetrabromuro de carbono y la solución oscura se agitó por 1 5 horas a 0 °C. Se agregaron 0 06 g de bencimidazol, y 0 23 g de K_2CO_3 , y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se filtró, se evaporó, y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para dar 3-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxi]propil 3-nitroimidazol[1,2-b]pindazin-6-il eter como un sólido blanquecino, 42 mg.

Esquema 25



Etil 3-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etoxi)-2-(trifluorometil) benzoato

Etil 3-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoato [Barlow, Michael G , Suliman, Nadia N E , Tipping, Anthony E *J Fluorine Chem* (1995), 70(1), 59], 0 184 g, K₂CO₃, 0 12 g, y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano, 0 221 g, se combinaron en 5 mL de acetonitrilo. La suspensión se sometió a reflujo por 18 h, se filtró, y se evaporó para dar etil 3-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etoxi)-2-(trifluorometil) fenil] benzoato, 0 24 g

[3-([2-([*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)etoxi)-2-(trifluorometil) fenil]metanol

0 24 g de etil 3-(2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etoxi)-2-(trifluorometil) benzoato se disolvió en 10 mL de THF. Se agregó 0 1 g de hidruro de litio y aluminio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Después de la adición secuencial de agua, 0 1 mL,

NaOH 5 M, 0.1 mL, agua, 0.3 mL, y Na₂SO₄, la mezcla se filtró y se evaporó para dar [3-{2-[(*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi]etoxi}-2-(trifluorometil)fenil]metanol como un aceite transparente, 0.14 g

2-[3-(Bromometil)-2-(trifluorometil)fenoxil]-1-etanol

N-Bromosuccinimida, 0.157 g, se disolvió en 5 mL de cloruro de metileno y se enfrió a 0 °C. Dimetilsulfuro, 0.071 mL, se agregó lentamente y la mezcla se agitó por 30 minutos a 0 °C. Se agregó una solución de 0.14 g de [3-{2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]etoxi}-2-(trifluorometil)fenil]metanol en 2 mL de cloruro de metileno, y la reacción se dejó proceder a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía para dar el producto desililado, 2-[3-(bromometil)-2-(trifluorometil)fenoxil]-1-etanol, 60 mg.

2-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxil]-1-etanol

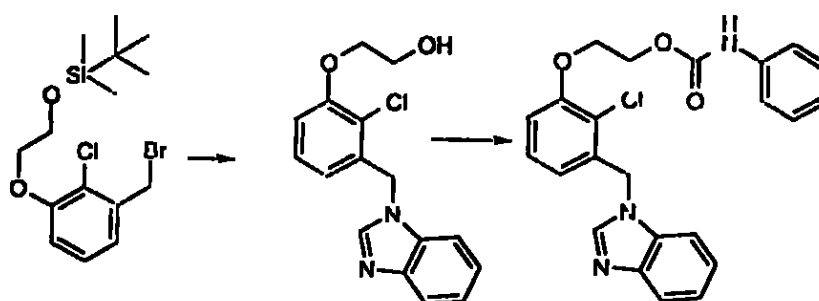
60 mg de 2-[3-(bromometil)-2-(trifluorometil)fenoxil]-1-etanol se combinó con 24 mg de bencimidazol y 55 mg de K₂CO₃ en 2 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre MgSO₄ para dar 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxil]-1-etanol como un aceite transparente, 50 mg.

2-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxil]etil]fenilcarbamato

50 mg de 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxil]-1-etanol se combinó con 20 mg de isocianato de fenilo en 3 mL de

cloruro de metileno La solución se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para dar 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxietil]fenilcarbarnato como un sólido blanco, 30 mg

Esquema 28



2-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxil-1-etanol

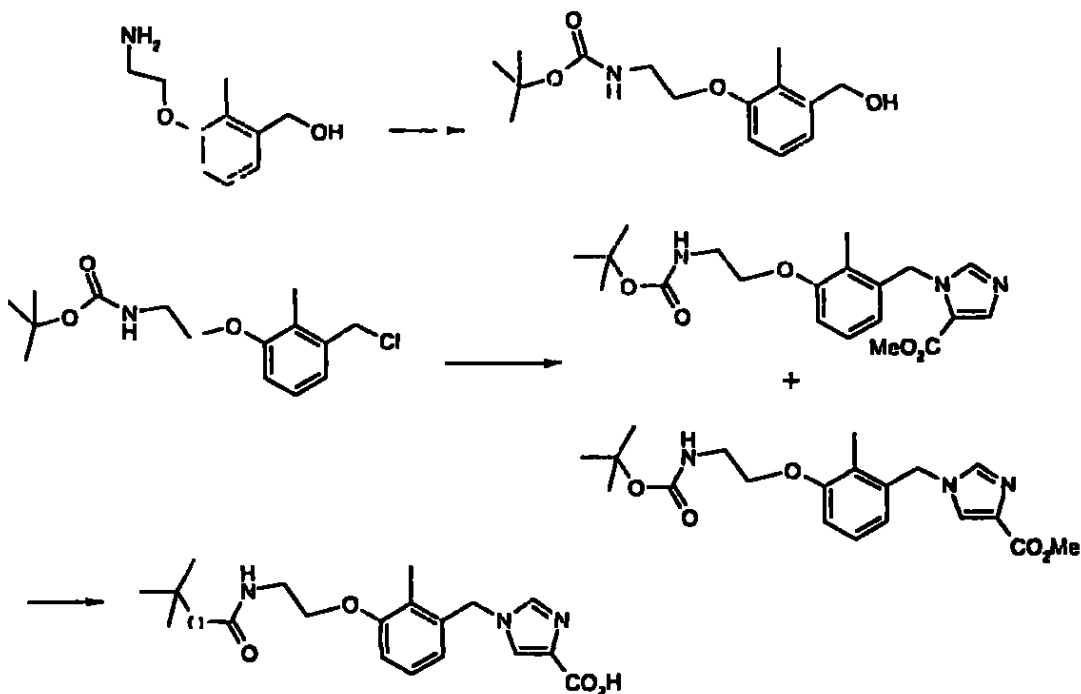
1.2 g de {2-[3-(bromometil)-2-clorofenoxietoxi](*tert*-butil)dimetilsilano}, 0.372 g de bencimidazol, 0.87 g de K_2CO_3 y 10 mL de DMF se combinaron y se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa usando una fase móvil que contenía ácido trifluoroacético al 0.1 %. Se obtuvo así 0.18 g del producto desililado 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxil-1-etanol].

2-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxil-1-etanol]fenilcarbarnato

0.1 g de 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxil-1-etanol] se disolvió en 2 mL de cloroformo y se agregó 0.05 mL de isocianato

de fenilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para producir 2-[3-(1H-benzotriazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxietil]fenilcarbama o como 75 mg de sólido blanco

Esquema 27



tert-Butil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]etilcarbama to

1.28 g de [3-(2-aminoetoxi)-2-metilfenil]metanol [preparado por reacción de 1-metil-3-(hidroximetil)fenol con bromoacetronitrilo seguido por reducción del producto con hidruro de litio y aluminio] se disolvió en 15 mL de THF / 15 mL de acetonitrilo. 2 mL de di-tert-butil-dicarbonato y una solución de 5 g de K_2CO_3 en 20 mL de agua se agregaron, y la mezcla se agitó vigorosamente por 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, HCl 1 N, y NaCl sat, se secó sobre $MgSO_4$, se evaporó y se secó in vacuo. Se obtuvo tert-Butil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]etilcarbama to como un sólido amarillo caroso, 2.1 g.

terc-Butil 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etilcarbamato

2.08 g de *N*-clorosuccinimida se disolvió en 50 mL de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. Se agregó 1.03 mL de dimetilsulfuro por gotas sobre 30 min para dar una suspensión blanca turbia. Después de 10 minutos a 0 °C, se agregó una solución de 1.98 g de terc-butil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]etilcarbamato en 20 mL de CH₂Cl₂. El baño frío se removió y la mezcla se agitó por 1 hora. La solución transparente resultante se concentró y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, acetato de etilo al 5% / cloruro de metileno). Se obtuvo terc-Butil 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etilcarbamato como un sólido blanco, 1.5 g.

Metil 1-(3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato, metil 1-(3-{2-[(terc-butoxi carbonil)amino]etoxi}-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato

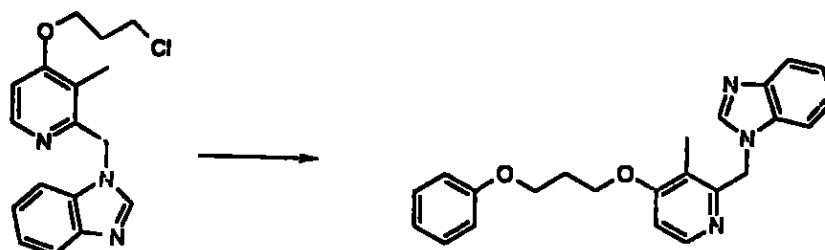
0.5 g de terc-butil 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etilcarbamato, 0.265 g de metil 1*H*-imidazol-4-carboxilato, 1.2 g de K₂CO₃, y 5 mL de DMF se combinaron y se agitó a 80 °C por 45 minutos. La mezcla se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía de columna para dar 0.17 g de metil 1-(3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-5-carboxilato, y 0.32 g de metil 1-(3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato.

ácido 1-(3-{2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico

0.13 g de metil 1-(3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato se disolvió en 5 mL de dioxano /

2 mL de agua. Se agregó 0.8 mL de LiOH 2M y la solución se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. Se agregó 2 mL de HCl 1 M y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó para dar ácido 1-(3-(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etoxi)-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico como un sólido blanco, 0.119 g.

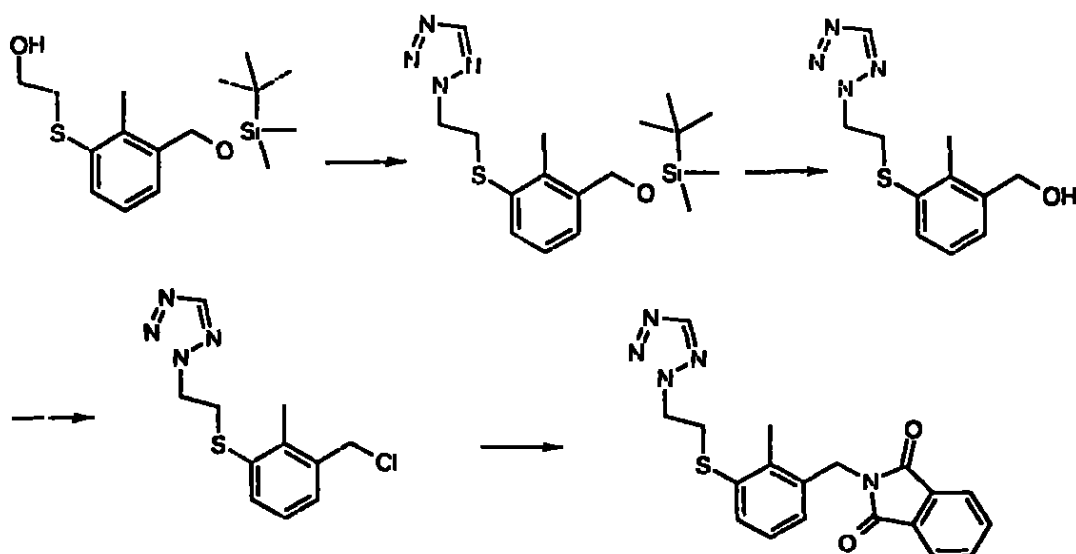
Esquema 28



1-([3-Metil-4-(3-fenoxipropoxi)-2-piridinil]metil)-1*H*-bencimidazol

La sal clorhidrato 1-([4-(3-cloropropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil)-1*H*-bencimidazol, 50 mg, fenol, 45 mg, K_2CO_3 , 500 mg, y DMF, 3 mL, se combinaron y se agitó a 80 °C por 3 días. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por HPLC de fase reversa para dar 1-([3-metil-4-(3-fenoxipropoxi)-2-piridinil]metil)-1*H*-bencimidazol como 27 mg de aceite espeso.

147

Esquema 29

2-(2-([3-([[(*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2*H*-1,2,3,4-tetrazol

2-([3-([[(*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil]sulfanil]-1-etanol, 1 2 g, trifenilfosfina, 1 6 g, y tetrazol, 0 42 g, se combinaron en 10 mL de THF para dar una solución transparente. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se agregó 0 94 mL de dietilazodicarboxilato. La reacción se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. Evaporación y purificación por cromatografía flash, sílica gel, hexano/acetato de etilo 9/1, dio 2-(2-([3-([[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2*H*-1,2,3,4-tetrazol como un aceite, 770 mg.

(2-Metil-3-[(2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil] sulfanil] fenil) metanol

2-(2-[[3-([*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil] sulfanil] etil)-2H-1,2,3,4-tetrazol, 770 mg, se disolvió en 20 mL de THF y se trató con 3 mL de TBAF ac. al 75%. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico al 10%, luego con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Evaporación y purificación por cromatografía flash, sílica gel, hexano acetato de etilo 1:1, dio (2-metil-3-[(2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil] fenil)metanol, 500 mg

2-(2-[[3-(Clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2H-1,2,3,4-tetrazol

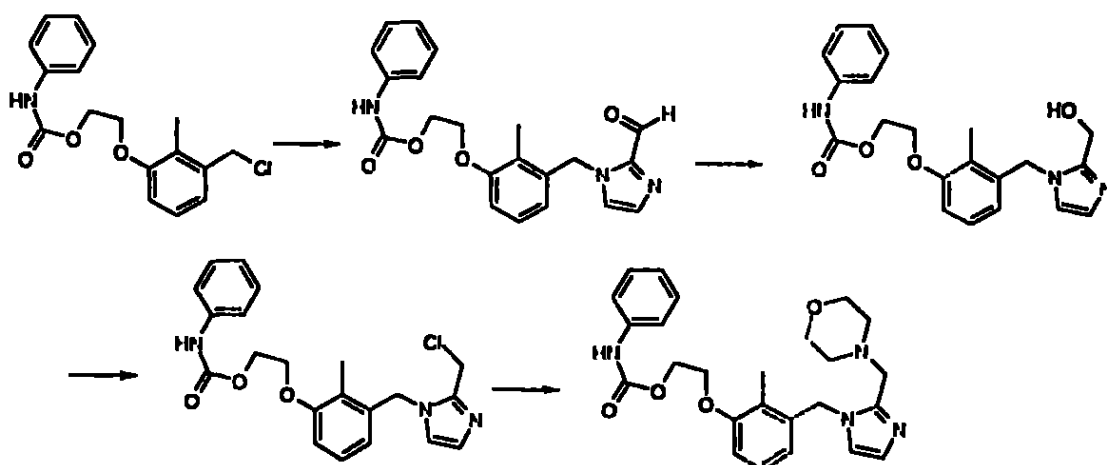
A una solución de 100 mg de (2-metil-3-[(2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il) etil]sulfanil]fenil)metanol en 4 mL de cloruro de metileno a 0 °C se agregó 1 mL de cloruro de tionilo. El baño frío se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. Evaporación hasta sequedad dio 2-(2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2H-1,2,3,4-tetrazol, 105 mg

2-(2-Metil-3-[(2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil]bencil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

0.95 g de 2-(2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2H-1,2,3,4-tetrazol se combinó con 0.11 g de ftalimida y 2.2 g de K₂CO₃ en 5 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir 2-(2-metil-3-[(2-(2H-

1,2,3,4-tetrazol-2-il) etil] sulfanil]bencil)-1*H*-isoindol-1 3(2*H*)-diona,
0.78 g

Esquema 30



2-{3-[(2-Formil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenoxi}etil fenilcarbamato

A una solución de 0.5 g de 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etil fenilcarbamato (preparado como se describe en el esquema 1, reemplazando metil 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]acetato con metil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxilacetato) en 3 mL de DMSO se agregó 0.23 g de 1*H*-imidazol-2-carbaldehído y 2 g de carbonato de potasio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, se filtró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa. Se obtuvo 2-{3-[(2-

150

formil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbamato como un sólido blanco, 0.4 g

2-(3-[[2-(Hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il] metil]-2-metil fenoxi)etil fenilcarbamato

0.2 g de 2-(3-[(2-formil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbamato se disolvió en 5 mL de THF, 3 mL de metanol, 2 mL de agua, y 0.5 mL de 1 M KOH se agregaron. Sodio borohidruro, 95 mg, se agregó y la mezcla se agitó por 30 minutos. La reacción se neutralizó con HCl 1M, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa fase reversa. 2-(3-[[2-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbamato se obtuvo como un sólido blanco, 0.16 g

2-(3-[[2-(Clorometil)-1*H*-imidazol-1-il] metil]-2-metil fenoxi)etil fenilcarbamato

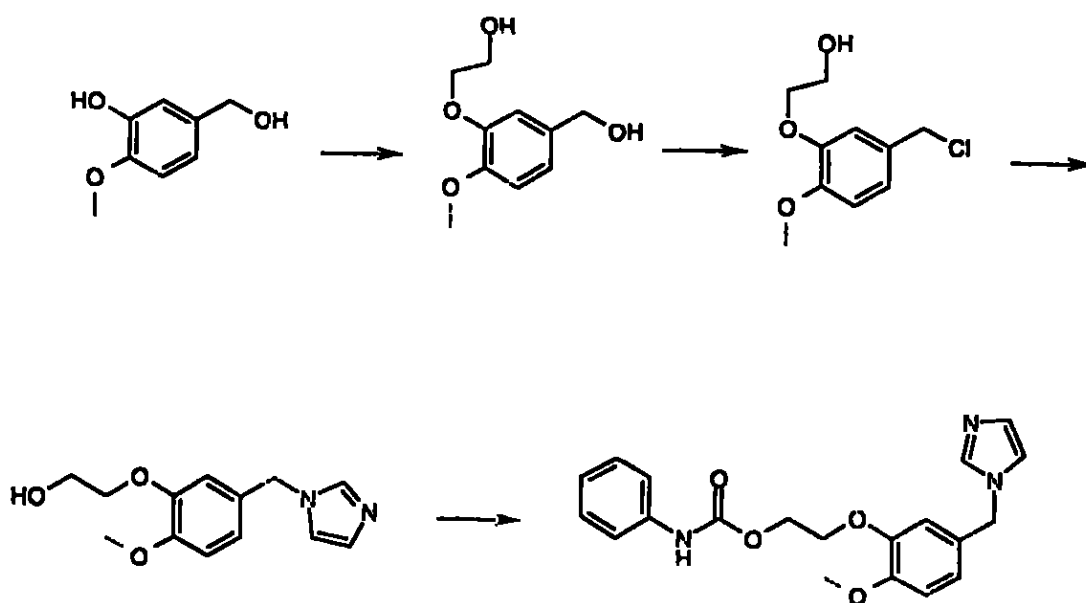
A una solución helada de 2-(3-[[2-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbamato, 0.27 g, en 10 mL de THF se agregó cloruro de tionilo, 1 mL. La mezcla se agitó bajo baño de hielo para enfriamiento por 20 minutos, luego se concentró in vacuo. El residuo se trituroó con hexano dietil eter para producir 2-(3-[[2-(clorometil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbamato como un sólido blanco, 0.24 g

2-(2-Metil-3-[[2-(4-morfolinilmetil)-1*H*-imidazol-1-il] metil] fenoxi)etil fenilcarbamato

A una solución de 2-(3-[[2-(clorometil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbamato, 50 mg, en 0.75 mL de DMF se agregó

morfolina 0.15 mL. La solución se calentó a 80 °C por 1.5 h. Purificación por HPLC de fase reversa dio 2-(2-metil-3-[[2-(4-morfolinilmetil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoxi)etil fenilcarbamato como un sólido blanquecino, 32 mg.

Esquema 31



2-[5-(Hidroximetil)-2-metoxifenoxil]-1-etanol

5-(Hidroximetil)-2-metoxifenol, 5g, carbonato de etileno, 3.43 g, carbonato de potasio, 5g, y DMF, 20 mL se combinaron y se calentó a 100 °C por 4 horas. La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía (sílica, hexano/acetato de etilo) para dar 2-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenoxil]-1-etanol como un aceite amarillo espeso transparente, 4.98 g.

5-(Clorometil)-2-metoxifenol

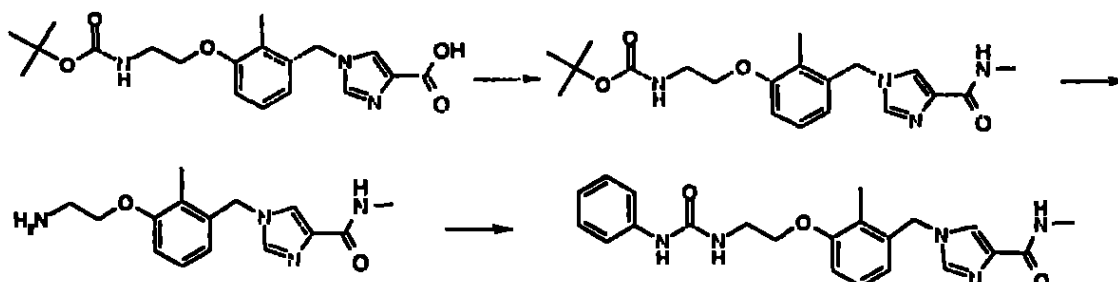
1.15 g de 2-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenoxil]-1-etanol se disolvió en 5.8 mL de HCl 4M en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas, se concentró in vacuo, y se purificó por cromatografía (sílica, hexano/etil acetato). Se obtuvo 5-(clorometil)-2-metoxifenol como un sólido blanco, 1 g.

2-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxil]-1-etanol

0.5 g de 5-(clorometil)-2-metoxifenol se combinó con 0.24 g de imidazol, 1.6 g de carbonato de potasio, y 5 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró, se evaporó, y se purificó por cromatografía (sílica, acetato de etilo / metanol / acetonitrilo). Se obtuvo 2-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxil]-1-etanol como un aceite amarillo espeso, 0.64 g.

2-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxil]etil fenilcarbamato

0.118 g de 2-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxil]-1-etanol se disolvió en 1 mL de THF. Se agregaron fenilisocianato, 0.1 mL, y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)-píridina. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se purificó por cromatografía (sílica, acetato de etilo / acetonitrilo / metanol). Se obtuvo 2-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxil]etil fenilcarbamato como un sólido blanco, 50 mg.

Esquema 32

tert-Butil 2-[2-metil-3-({4-[(metilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}metil)fenoxiletilcarbamato

A una solución de 100 mg de ácido 1-(3-{2-[(tert-butoxicarbonil) amino]etoxi}-2-metilbencil)-1H-imidazol-4- carboxílico, 0.2 mL de metilamina (2M THF solution) y 34 mg de diisopropiletil amina en 5 mL de diclorometano se agregó 25 mg de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi) [tr(1-pirrolidinil)]fosfonio hexafluorofosfato (PyBop). La mezcla se agitó durante la noche, se sometió a un tratamiento acuoso y purificación por HPLC de fase reversa para producir 78 mg *tert*-butil 2-[2-metil-3-({4-[(metilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il} metil) fenoxiletilcarbamato como un sólido blanco.

1-[3-(2-Aminoetoxi)-2-metilbencil-N-metil-1H-imidazol-4-carboxamida

A una solución de 100 mg de *tert*-butil 2-[2-metil-3-({4-[(metilamino) carbonil]-1H-imidazol-1-il} metil)fenoxiletilcarbamato en 1 mL de dioxano se agregó 0.16 mL de HCl 4M en dioxano. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente y se concentró in vacuo.

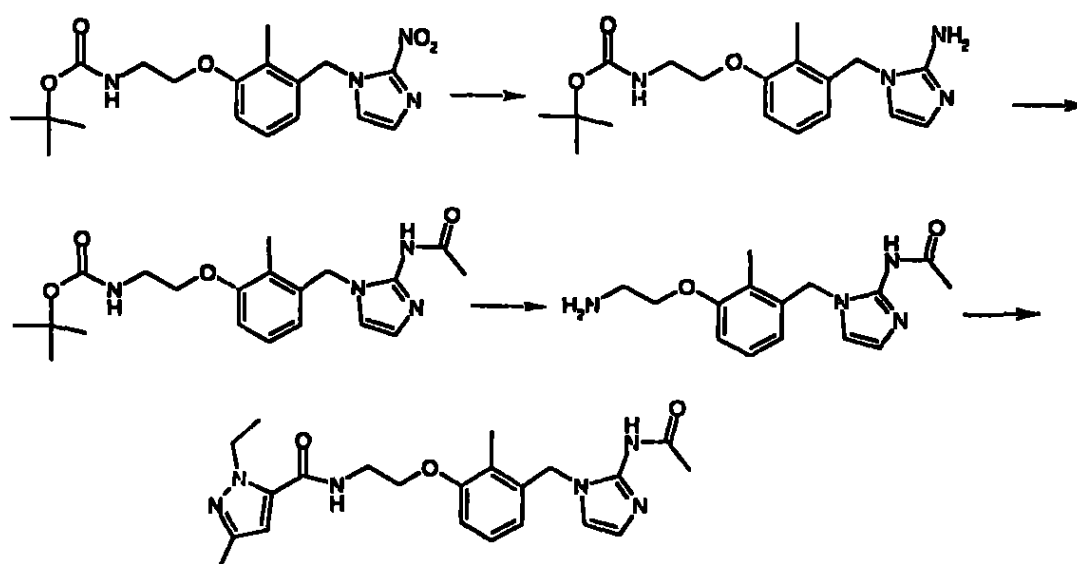
para producir 1-[3-(2-aminoetoxi)-2-metilbencil]-*N*-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida como un sólido blanco, 70 mg

1

1-[3-(2-[(Anilnocarbonil)amino]etoxi)-2-metilbencil]-*N*-metil-1*H*-imidazol-4- carboxamida

A una solución de 1-[3-(2-aminoetoxi)-2-metilbencil]-*N*-metil- 1*H*-imidazol-4- carboxamida, 20 mg, y diisopropietil amina, 54 mg, en cloruro de metileno, 2 mL, se agregó isocianida de fenilo, 8 mg. La mezcla se agitó durante la noche y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa. 1-[3-(2-[(anilnocarbonil)amino]etoxi)-2-metilbencil]-*N*-metil-1*H*-imidazol-4-carboxamida se obtuvo como un sólido blanco, 20 mg.

Esquema 33



terc-Butil 2-(3-(2-amino-1H-imidazol-1-yl)methyl)-2-metilfenoxi}etilcarbamato

A una solución de 380 mg de terc-butil 2-{2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]fenoxi}etilcarbamato (esquema 27) en 10 mL de etanol se agregó 100 mg de paladio sobre carbono al 10%. La suspensión se hidrógeno bajo gas hidrógeno a presión 65 psi en una licuadora por 2 horas. La mezcla se filtró y se evaporó para producir terc-butil 2-{3-[(2-amino-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-metilfenoxi}etilcarbamato como un sólido blanco, 310 mg.

terc-Butil 2-(3-[(2-(acetilamino)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-metilfenoxi)-etilcarbamato

62 mg de terc-butil 2-{3-[(2-amino-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-metilfenoxi}-etilcarbamato, 19 mg de anhídrido acético, y 0.1 mL de diisopropil etilamina se combinaron en 1 mL de diclorometano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó con HPLC preparativa de fase reversa para producir terc-butil 2-{3-[(2-(acetilamino)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-metilfenoxi}etilcarbamato como un sólido blanco, 40 mg.

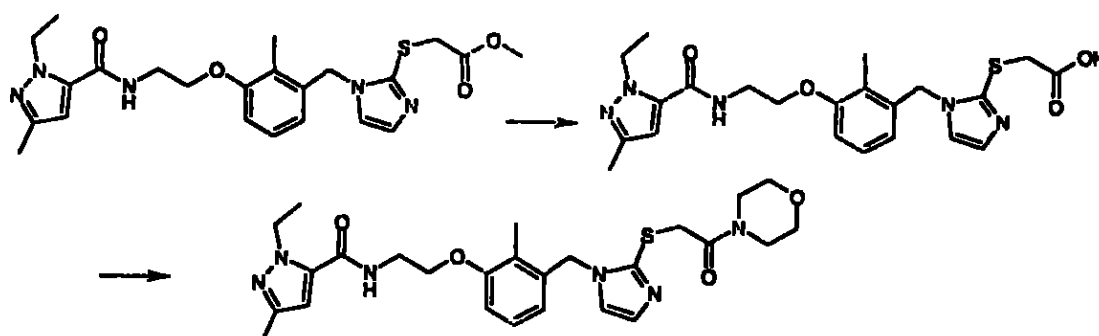
N-{1-[3-(2-Aminoetoxi)-2-metilbencil]-1H-imidazol-2-yl}acetamida

A una solución de 78 mg de terc-butil 2-{3-[(2-(acetilamino)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-metilfenoxi}etilcarbamato en 1 mL de dioxano se agregó 0.16 mL HCl 4M en dioxano. Después de agitación por 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para producir N-{1-[3-(2-aminoetoxi)-2-metilbencil]-1H-imidazol-2-yl}acetamida como la sal HCl 50 g.

***N*-[2-{3-[[2-(Acetilamino)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metil fenoxi}etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida**

A una solución de 27 mg de ácido 1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxílico, 40 mg de *N*-{1-[3-(2-aminoetoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-2-il) acetamida y 69 mg de diisopropiletil amina en 1 mL de diclorometano se agregó 90 mg de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tri(1-pirrolidinil) fosfonio hexafluorofosfato (PyBop). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa. *N*-[2-{3-[[2-(acetilamino)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi}etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida se obtuvo como un sólido blanco, 50 mg.

Esquema 34



ácido 2-({1-[3-(2-(((1-Etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil)acetato

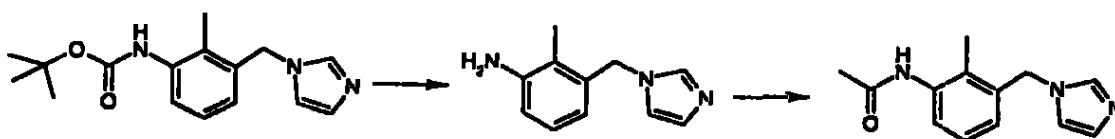
A una solución de 230 mg de metil 2-({1-[3-(2-(((1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil)acetato en 3 mL de metanol / 1.5 mL de agua se agregó 41 mg de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente.

por 1 hora, se neutralizó con HCl 1M, y se extrajo con acetato de etilo. La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir ácido 2-({1-[3-(2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)amino)etoxi]-2-metilbencil]-1H-imidazol-2-il)sulfanil) acético como un sólido blanco 175 mg

1-Etil-3-metil-N-(2-{2-metil-3-[(2-{[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]sulfanil]-1H-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A 1 mL de diclorometano se agregó 32 mg de ácido 2-({1-[3-(2-((1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil)amino)etoxi]-2-metilbencil]-1H-imidazol-2-il)sulfanil) acético, 6 mg de morfolina, 36 mg de (1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tri(1-pirrolidinil)]fosfonio hexafluorofosfato (PyBop) y 9 mg de diisopropiletil amina. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa. Se obtuvo 1-etil-3-metil-N-(2-{2-metil-3-[(2-{[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]sulfanil]-1H-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil)-1H-pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco, 22mg

Esquema 36



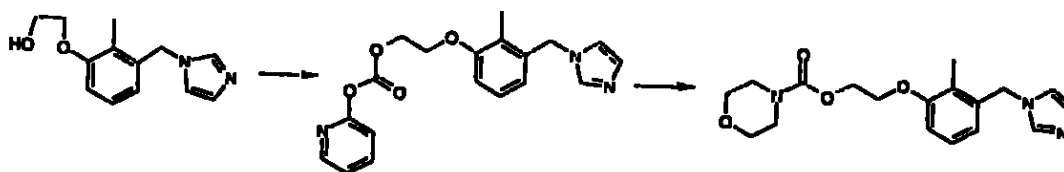
3-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-metilanilina

A una solución de 360 mg de terc-butil 3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-metilfenilcarbamato (preparado de acuerdo con el esquema 10, reemplazando 2-nitroimidazol con imidazol en 5 mL de dioxano se agregó 1 mL de HCl 4M en dioxano. La mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, y se concentró para dar 3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-metilamina como un sólido blaquecino, 235 mg

***N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-metilfenil]acetamida**

A una solución de 55 mg de 3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-cloruro de metileno se agregó 0.1 mL de diisopropilamina y 0.1 mL de anhídrido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y metanol se agregó para consumir el exceso de reactivos. Concentración y purificación por HPLC preparativa de fase reversa produjo *N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-metilfenil]acetamida como un sólido blanco, 30 mg

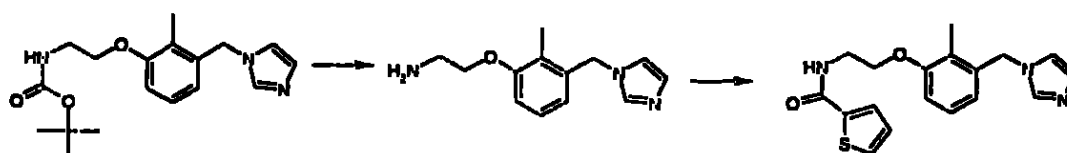
Esquema 36



2-[3-(1*H*-imidazol-1-il)-metil]-2-metilfenoxi]etil 2-piridinil carbonato

A una solución de 2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil 1-etanol (preparado de acuerdo con esquema 3 reemplazando 5-(hidroximetil)-2-metoxifenol con 3-(hidroximetil)-2-metilfenol), 2 g en 25 mL de diclorometano se agregó 2.8 g de di(2-piridinil) carbonato y 1.8 mL de trietilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se evaporó y se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo) para dar 2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil 2-piridinil carbonato como un sólido blanquecino, 1.8 g.

Esquema 37



2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]-1-etanamina

A una solución de 0.5 g de *tert*-butil 2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etilcarbamato en 8 mL de dioxano / 3 mL de agua se agregó 6 mL de HCl 4M en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se concentró in vacuo, y se trituró con dietil éter para producir 2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]-1-etanamida como un sólido blanco, 0.94 g.

***N*-[2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil]-2-tiofenocarboxamida**

180

A una solución de 50 mg de 2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]-1-etanamina en 1.5 mL de DMF se agregó 31 mg de ácido 2-tiéfeno carboxílico, 0.1 mL de trietilamina y 82 mg de cloruro bis(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il) fosfínico (Bop-Cl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 día, se filtró, y se purificó por HPLC de fase reversa para producir *N*-[2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil]-2-tiéfencarboxamida como un sólido blanco, 35 mg.

La Tabla 1 muestra que los compuestos pueden hacerse por cada uno de los Esquemas 1 a 29 o por esquemas que son similares a los esquemas 1 a 29, pero que difieren en uno o más reactivos como será fácilmente aparente a la persona experta en la técnica teniendo en cuenta el compuesto final.

Tabla 1

ESQUEMA	COMPUESTO No.
1	1, 4-21, 34
2	2, 3, 22, 23
3	24
4	25-33, 35-43
5	44, 45
6	46
7	47
8	48-84
9	85
10	86, 109
11	87
12	88-90
13	91-93
14	94-97
15	98, -99
16	100
17	101
18	102-108, 124-126, 134-137
19	110, 114, 132
20	111
21	112, 113, 117-119
22	115, 116
23	120
24	121
25	122
26	123
27	127-130
28	131
29	133

ENSAYOS

Ensayo por Microdilución

El ensayo de microdilución prueba la actividad anti-*H. pylori* de los compuestos. En este ensayo se determinan las MICs (Concentraciones Inhibitorias Mínimas) contra cuatro cepas de *H. pylori*, incluyendo ATCC 43504, que presentan susceptibilidades diferentes a antibióticos conocidos. Las pruebas se realizaron en placas de microtitulación de 24-pozos en las que se distribuyó el medio, el inóculo, y las soluciones antibióticas en los pozos. Se prepararon diluciones en serie en las placas de 24-pozos que contenían un volumen total de 2 mL de medio por pozo. Los cultivos se resuspendieron en caldo Brucella (OD_{600} de 0.6) y 50 μ L de estos cultivos se inocularon en cada pozo para producir una concentración final de 10^7 células por mL (OD_{600} de menos que 0.03, que es la misma que en el control no inoculado). Las placas se inocularon luego por dos días y la cantidad de crecimiento se registró (OD_{600}) con un lector de placas (Molecular Devices, Sunnyvale, California). Las placas se incubaron en una atmósfera controlada microaerofílica (O_2 5%, CO_2 10% y N_2 85%) que aseguraba el óptimo crecimiento de las cepas bacteriales y una alta reproducibilidad de los resultados.

El valor MIC se definió como la concentración más baja de antibiótico resultante en la inhibición completa del crecimiento.

Los valores MIC $<10\mu$ g/mL son indicativos de actividad anti-*Helicobacter pylori*. Los compuestos de acuerdo con la invención que se probaron en este ensayo dieron valores MIC en este rango.

Ensayos de Selectividad

Se usaron protocolos estándar de dilución de agar para determinar el efecto de los compuestos de la invención en paneles de bacterias Gram negativos y Gram positivos. Se midieron los efectos tanto en organismos aeróbicos ["Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically- Fourth Edition, Approved Standard" Documento NCCLS M7-A4 Vol 17 No 2, Enero 1997] y organismos anaeróbicos ["Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of anaerobic Bacteria" -Third Edición, Approved Standard" Documento NCCLS M11-A3 Vol 13 No 26, Diciembre 1993]. Los compuestos de la invención no tuvieron efecto en estos ensayos a concentraciones mayores que diez veces los MICs determinados correspondientes vs *Helicobacter pylori* en el ensayo de microdilución.

La invención se relaciona en un aspecto a un compuesto de la fórmula I para uso como un medicamento. El compuesto puede proporcionarse como parte de una formulación farmacéutica que incluye un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable (p.e., agua). La formulación puede ser en forma de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, emulsiones (p.e., emulsiones lípidas), supositorios, ungüentos, cremas, gotas, suspensiones (p.e., suspensiones acuosas o oleosas), o soluciones (p.e., soluciones acuosas o oleosas). Si se desea, la formulación puede incluir uno o más sustancias adicionales independientemente seleccionadas entre agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, amortiguadores, lactosa, ácido siálico, estearato de magnesio, alba terra, sacarosa, almidón de maíz, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, aceite de maní, aceite de oliva, manteca de cacao y etilen glicol. La formulación puede contener o ser co-administrada con uno o más fármacos conocidos seleccionados entre otros agentes antibacteriales clínicamente útiles.

El compuesto es preferiblemente administrado oralmente a un paciente, pero son posibles otras rutas de administración, tales como administración parenteral o rectal. Para administración intravenosa, subcutánea o intra-muscular, el paciente puede recibir una dosis diaria de 5 mg kg^{-1} a 20 mg kg^{-1} del compuesto, siendo administrado el compuesto de 1 a 4 veces por día. The intravenous, subcutaneous y intra-muscular, la dosis puede darse por medio de un bolo inyectable. Alternativamente, la dosificación intravenosa puede darse por infusión continua por un período de tiempo. Alternativamente, el paciente puede recibir una dosis diaria oral que sea aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, siendo administrada la composición de 1 a 4 veces por día. Una formulación farmacéutica adecuada es una que sea adecuada para administración oral en forma de dosis unitaria, por ejemplo como una tableta o cápsula, que contiene entre 100mg y 1g del compuesto de la invención.

La siguiente tabla ilustra las formas representativas de dosificación farmacéutica que contienen el compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (refiendo de aquí en adelante como "compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en humanos.

(a)

<u>Tableta I</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	100
Lactosa Ph Eur	179
Croscarmelosa sodio	12.0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de Magnesio	3.0

(b)

<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X.	50
Lactosa Ph Eur	229
Croscarmelosa sodio	12 0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de Magnesio	3 0

(c)

<u>Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X.	1 0
Lactosa Ph Eur	92
Croscarmelosa sodio	4 0
Polivinilpirrolidona	2 0
Estearato de Magnesio	1 0

(d)

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X.	10
Lactosa Ph Eur	389
Croscarmelosa sodio	100
Estearato de Magnesio	1

(e)

<u>Inyección I</u>	<u>(50 mg/mL</u>
Compuesto X	5 0% p/v
Solución acuosa isotónica	para 100%

Amortiguadores, co-solventes farmacéuticamente aceptable (p.e., polietileno glicol, propileno glicol, glicerol o EtOH) o agentes acomplejantes tales como hidroxipropil β ciclodextrina puede ser used to aid formulación

Otro aspecto de la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula I, en la manufactura de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección por *Helicobacter pylori* en un mamífero huésped, p.e. un humano. Por "tratamiento terapéutico", se entiende la erradicación o supresión de una infección pre-existente por *Helicobacter pylori* en el huésped.

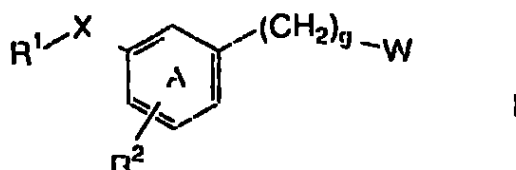
En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para tratar o prevenir terapéuticamente la infección por *Helicobacter pylori* en un mamífero (p.e., un humano), método que comprende la administración (p.e., oralmente) al mamífero de un compuesto de la fórmula I o una formulación farmacéutica como se describe arriba. Por "tratar terapéuticamente", se entiende obtener aproximadamente la erradicación o supresión de una infección pre-existente por *Helicobacter pylori* en el huésped.

187

REIVINDICACIONES.

1

1 Un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde

A contiene opcionalmente N como un heteroátomo,

W es un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene N como un heteroátomo y unido por dicho heteroátomo y que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, el anillo es opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S,

X es S, SO, SO₂, NH, N(alquil C₁₋₆), O o CH₂,

R¹ es -(CH₂)_a-R³, -((CH₂)_bO)-R³, -(CH₂)_d-R³, (CH₂)_e-O-(CH₂)_f-R³, R³ o R³,

R² es alquil C₁₋₆, O(cicloalquil C₃₋₆), O(alquil C₁₋₆), Hal, CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno, NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ independientemente representa H o alquil C₁₋₆, o NR⁴R⁵ representa un anillo heterocíclico C₃₋₆

opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, H, COOR' o COR', R' que representa H o alquil C₁₋₈, o CH₂CH,

R³ es H, alquil C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente sustituida con N y S opcionalmente, o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos opcionalmente sustituida de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S,

R³ es -Z-M donde Z representa O, S o NH y M representa H, una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclico, opcionalmente sustituida de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o -Z-M representa -C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁶, -NC(=O)NR⁶R⁶, -NC(=O)R⁸ o -NC(=O)OR⁸,

Para R⁶ y R⁷, o bien

- (i) R⁶ es H, alquil C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, Z²(alquil C₁₋₈)anl, donde Z² representa O o un enlace, y el anl es C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un estructura de anillos heterocíclicos C₅₋₁₀ que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente sustituida, un heterociclo opcionalmente sustituido de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, (alquil C₁₋₈)-

R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos opcionalmente substituida de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -
 $C(=O)O$ (alquil C_{1-3}) opcionalmente substituido, $-C(=O)O$ -fenil opcionalmente substituido, $-C(=O)$ (alquil C_{1-3}) opcionalmente substituido, $-C(=O)$ -fenil opcionalmente substituido, o -
 $NC(=O)R^6$ y

R^7 es H, alquil C_{1-3} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C_{1-3})anil donde el anil es C_{6-10} y es opcionalmente substituido, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida, o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o

- (ii) la estructura $-NR^6R^7$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , -
 NR^6R^7 que es opcionalmente substituido,

Para R^8 y R^9 , o bien

- (i) R^8 es H, alquil C_{1-12} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo (alquil C_{1-3})anil, opcionalmente substituido donde el anil es C_{6-10} , (alquil C_{1-3})R opcionalmente substituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S o R representa un cicloalquil C_{3-13}

mono-, bi- o tri-cíclico, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida, un heterociclo opcionalmente substituido mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o $-C(=O)-O-Ar$, donde Ar representa una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente substituida, y

R^9 es H, o

- (ii) la estructura $-NR^8R^9$ representa un anillo heterocíclico C_{3-5} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, $-NR^8R^9$ que es opcionalmente substituido,

a representa 1, 2, 3, 4 o 5,

cada b independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5,

cada c independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5,

d representa 1, 2, 3, 4 o 5,

e representa 1, 2, 3, 4 o 5,

f representa un entero entre 1 y 5, y

g representa 1, 2, 3, 4 o 5

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, donde

a es 2 o 3,

b es 2,

d es 2 o 3, y

g es 1, 2 o 3

3. Un compuesto de acuerdo a o bien Reivindicación 1 o 2, donde

171

R^1 es $-(CH_2)_a-R^3$, $-((CH_2)_bO)_c-R^3$, $-(CH_2)_d-R^3$ o $-(CH_2)_e-O-(CH_2)_f-R^3$,

R^2 es alquil C_{1-8} , O(cicloalquil C_{3-8}), O(alquil C_{1-8}), Hal, $CHal_3$, $CHHal_2$, $CHal_3$, $OCHHal_2$ o OCH_2Hal , donde Hal representa halógeno, NR^4R^5 , donde R^4 y R^5 independientemente representan H o alquil C_{1-8} , o CH_2OH ,

R^3 es cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, una estructura de anillos aromáticos C_{6-10} opcionalmente sustituida opcionalmente N y S, o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo,

R^3 es $-Z-M$ donde Z representa O, S o NH y M representa H una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi- cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, o una estructura de anillos aromáticos C_{6-10} opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o $-Z-M$ representa $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^6$, $-NC(=O)NR^6R^6$, $-NC(=O)R^6$ o $-NC(=O)OR^6$;

Para R^6 y R^7 , o bien

- (i) R^6 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, $Z^2(C_{1-8}$ alquil)aril, donde Z^2 representa O o un enlace, y el aril es C_{6-10} ,

opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos C_{5-10} que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente de O, N y S, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, un heterociclo de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, (alquil C_{1-8})-R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, $-C(=O)O(\text{alquil } C_{1-8})$ opcionalmente sustituido, $-C(=O)O$ -fenil opcionalmente sustituido, $-C(=O)(\text{alquil } C_{1-8})$ opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ -fenil opcionalmente sustituido, o $-NC(=O)R^8$ y

R^7 es H-, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C_{1-8})aril donde el aril es C_{6-10} y opcionalmente sustituido, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o

- (ii) la estructura $-NR^8R^7$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , $-NR^8R^7$ que es opcionalmente sustituido, y

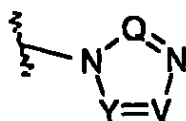
Para R^8 y R^9 , o bien

- (i) R^8 es H, alquil C_{1-12} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C_{1-8})anil opcionalmente sustituido donde el anil es C_{5-10} , (alquil C_{1-8})R opcionalmente sustituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, o R representa un cicloalquil mono-, bi- o tri-cíclico C_{3-13} , una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo, o $-C(=O)O-Ar$, donde Ar representa una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, y

R^9 es H, o

- (ii) la estructura $-NR^3R^9$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, $-NR^9R^9$ que es opcionalmente sustituido

- 4 Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, donde W representa



174

donde

Q es C-R¹⁰ o N,

V es C-R¹¹ o N,

Y es C-R¹² o N

con la condición de que Q = Y = Y = N sea excluida,

R¹⁰ representa H, Hal, alquil C₁₋₈, tioalquil C₁₋₈, estructura de anillos aromáticos C₆₋₁₀ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z² anil, -Z²(alquil C₁₋₈) o Z²(cicloalquil C₃₋₈), donde Z² representa O, NH o S y el anil es C₆₋₁₀ y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, -C(=O)OR¹³ donde R¹³ representa H o alquil- C₁₋₈, o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵ donde o bien R¹⁴ y R¹⁵ independientemente representan H o alquil C₁₋₈ o la estructura -NR¹⁵R¹⁶ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S

Para R¹¹ y R¹², o bien

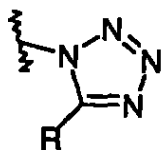
- (i) R¹¹ es H, Hal, alquil C₁₋₈, alquilitro C₁₋₈, una estructura de anillos aromáticos C₆₋₁₀ opcionalmente que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z³ anil, -Z³(alquil C₁₋₈) o Z³(cicloalquil C₃₋₈), donde Z³ representa O, NH o S y el anil es C₆₋₁₀ y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, -C(=O)O-R¹⁶ donde R¹⁶ representa H o alquil C₁₋₈, o -C(=O)NR¹⁷R¹⁸ donde o bien R¹⁷ y R¹⁸ independientemente representan H o alquil C₁₋₈ o la estructura -NR¹⁷R¹⁸ representan y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y

~~175~~

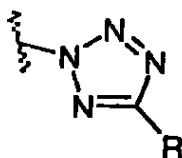
S, nitro, $-C(=O)OR^{16}$ donde R^{16} representa H o alquil C_{1-8} , o $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ donde o bien R^{17} y R^{18} independientemente representa H o alquil C_{1-8} o la estructura $-NR^{17}R^{18}$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y R^{12} es H, Hal, alquil C_{1-8} , alquilito C_{1-8} , una estructura de anillos aromáticos C_{6-10} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, $-Z^4$ -anil, $-Z^4$ -(alquil C_{1-8}) o Z^4 -(cicloalquil C_{3-8}), donde Z^4 representa O, NH o S y el anil es C_{6-10} y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, $-C(=O)OR^{19}$ donde R^{19} representa H o alquil C_{1-8} o $-C(=O)NR^{20}R^{21}$ donde o bien R^{20} y R^{21} independientemente representa H o alquil C_{1-8} o la estructura $-NR^{20}R^{21}$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, o

- (ii) R^{11} y R^{12} son tal que Y y V juntos representan un anillo carbocíclico C_{3-8} no saturado opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S

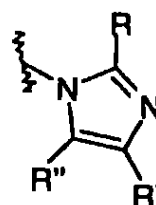
5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 3, donde W es G, H, I, J, K o L



G

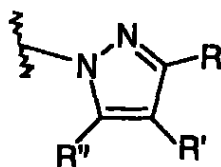


H

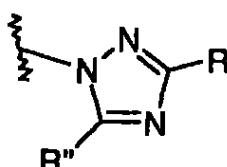


I

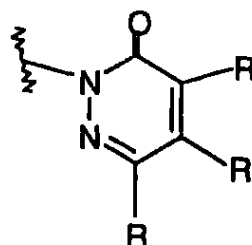
178



J



K



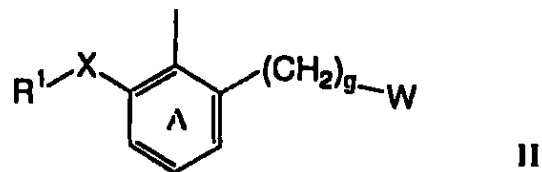
L

donde R, R' y R'' son independientemente seleccionados entre H, Hal, alquil C₁₋₈, tioalquil C₁₋₈, estructura de anillos aromáticos C₆₋₁₀ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z⁵-anil, -Z⁵-(alquil C₁₋₈) o Z⁵-(cicloalquil C₃₋₈), donde Z⁵ representa O, NH o S y el anil es C₆₋₁₀ y contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, nitro, alquiltio C₁₋₈, -C(=O)OR²² donde R²² representa H o alquil C₁₋₈, o -C(=O)NR²³R²⁴ donde o bien R²³ y R²⁴ independientemente regresen H o alquil C₁₋₈ o la estructura NR²³R²⁴ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y

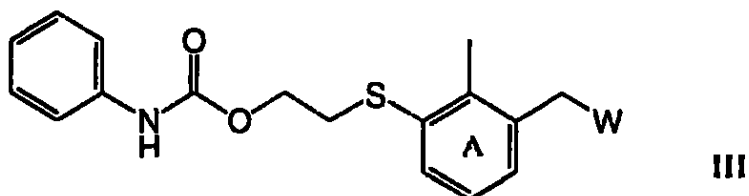
I, J y L son opcionalmente fusionados a un anillo carbocíclico C₃₋₈ no saturado opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S

- 6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde R¹ es -(CH₂)_a-CH₃ o -((CH₂)_bO)_c-CH₃-

- 7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde R^3 es seleccionado entre -4-morfolinil, -1-(2-metil-5-nitro-imidazolil), -1-(1,2,4-tiazolil), y -OC(=O)NH-Ph
- 8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde $g = 1$
- 9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto tiene la fórmula II

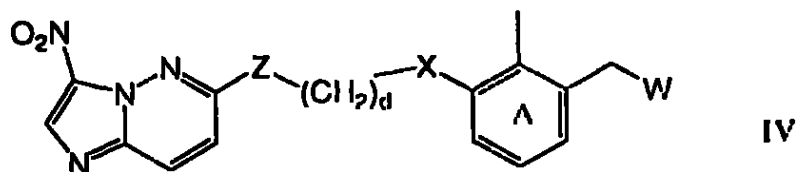


- 10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde el compuesto tiene la formula III



178

- 11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde el compuesto tiene la formula IV



- 12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es seleccionado entre

2-([3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil)etil fenilcarbamato,
 2-([2-metil-3-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-ilmetil)fenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,
 2-([2-metil-3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)fenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,
 2-([2-metil-3-[(4-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,
 2-([2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,
 2-([3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil)etil fenilcarbamato,
 2-([2-metil-3-[(2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,
 2-([2-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,
 2-([3-[(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,
 2-([3-[(4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato,

2-[[3-({4-[2-(acetilamino) etil]- 1*H*-imidazol-1-il} metil)-2-metilfenil]sulfanil] etil fenilcarbamato,
 2-({3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil) sulfanil)etil fenilcarbamato,
 2-[(2-metil-3- [[2-(trifluorometil)- 1*H*-bencimidazol- 1 -il]metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-({2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato,
 2-[[2-metil-3-(9*H*-punn-9-ilmetil)fenil]sulfanil]etil fenilcarbamato,
 metil 1-[3-({2-[(anilinocarbonil)oxi]etil)sulfanil]-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato,
 2-[[2-metil-3-(7*H*-punn-7-ilmetil)fenil]sulfanil]etil fenilcarbamato,
 metil 1-[3-({2-[(anilinocarboxil)oxi]etil)sulfanil]-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-5-carboxilato,
 2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfimL)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfomL)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-[[3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-[[3-(2*H*-1,2,3-benzotriazol-2-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-(2-metil-3-[[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]sulfanil]bencil)- 1*H*-isindol-1,3(2*H*)-diona,
 6-[(2-[[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil] etil) sulfanil]- 3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazina,
 1-(2-metil-3-[[2-(2-pirimidinilsulfanil)etil]sulfanil]bencil) -1*H*-bencimidazol,
 1-(2-metil-3-[[2-(4-morfolinil)etil] sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol,
 2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 2-(2-pirimidinilsulfanil)etil sulfuro,

2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 2-(4-morfolin)etil sulfuro,
 6-{2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil} sulfanil)-3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazina,
 2-{2-[(2-metil-3-[(2-metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil}sulfanil)pirimidina,
 4-{2-[(2-metil-3-[(2-metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil}morfolina,
 2-[[2-metil-3-({2-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]piradizina-6-il)sulfanil]-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 1-2(metil-3-[[2-(2-pindinilsulfanil)etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol,
 1-2(metil-3-[[2-(4-piridinilsulfanil)etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol,
 1-2(metil-3-[[2-(1,3-tiazol-2-il)sulfanil]etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol,
 3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 2-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]etil sulfuro,
 3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 2-[(4-metil-4*H*-1,2,4-tiazol-3-il)sulfanil]etil sulfuro,
 2-[[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil]-*N*-metil-*N*-[2-(2-pindinil)etil]-1-etanamina,
 1-(2-metil-3-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol,
 1-(2-metil-3-[[2-(1-piperazinil)etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol,
 1-2-metil-3-({2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]etil]sulfanil}bencil)-1*H*-bencimidazol,
 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoksi]etil fenilcarbamato,
 2-(2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoksi)etil fenilcarbamato,
 2-(3-isobutoxi-2-metilfenil)-1*H*-bencimidazol,
 1-(3-isobutoxi-2-metilbencil)-1*H*-bencimidazol,
 6-[[3-(2-metil-3-[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenoksi)propil]sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazina,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenoksi)propil]sulfanil]pirimidina,

6-[[3-(2-metil-3-[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil}
 fenoksi)propil]sulfanil]-3-nitroimidazo[1,2-b]pindazina,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil}
 fenoksi)propil]sulfanil] pindina,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil}
 fenoksi)propil]sulfanil]-1H-imidazol[4,5-c]pindina,
 1-{3-[3-1H-imidazol-2-il-sulfanil]propoksi}-2-metilbencil)-2-(metilsulfanil)-
 1H-imidazol,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-
 il]metil]fenoksi)propil]sulfanil]pindina,
 4-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
 fenoksi)propil]sulfanil] pindina,
 2-[[3-(2-metil-3-[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
 fenoksi)propil]sulfanil]-1,3-tiazol,
 3-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoksi)
 propil]sulfanil]-5-fenil-1H-1,2,4-tiazol,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoksi)
 propil]sulfanil]-5-fenil-1,3,4-oxadiazol,
 5-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoksi)
 propil]sulfanil]-1-fenil-1H-1,2,4-tetraazol,
 2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenil 3-[(1-metil-1H-
 1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter,
 2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenil 3-[(1-metil-1H-
 1,2,4-tiazol-5-il)sulfanil]propil eter,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-
 il]metil]fenoksi)propil]sulfanil]-1,3-tiazol,
 metil 1-(2-metil-3-(3-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-
 il)sulfanil]propoksi)bencil)-1H-imidazol-2-il sulfona,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil]
 lfenoksi)propil]sulfanil] pindina,
 2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-
 il-sulfanil)propil eter,

2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter;

2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pirimidinil sulfanil)propil eter;

2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pindinilsulfanil)propil eter;

1-{2-metil-3-[3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propoxi]bencil} -1*H*-bencimidazol, 3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter;

1-{2-metil-3-[3-(2-pirimidinilsulfanil)propoxi]bencil}-1*H*-bencimidazol,

1-{2-metil-3-[3-(2-pindinilsulfanil)propoxi]bencil}-1*H*-bencimidazol,

3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil eter;

3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter;

3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter;

3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-il)metil]-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter;

3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-(pindinil sulfanil)propil eter;

2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil eter;

2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter;

2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter;

2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter;

2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-3-[(2-pindinilsulfanil) propil eter;

2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter;

3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-
b]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter,
 2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil] fenol,
 2-{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]anilino}etil fenilcarbamato,
 1-(3-isobutoxibencil)-1*H*-bencimidazol,
 3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]-4-pindinil)sulfanil]-
 1-propanol,
 2-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-4-pindinil)sulfanil]-
 1-etanol,
 2-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]-4-
 pindinil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 1-[(3-metil-4-fenoxi-2-pindinil)metil]- 1*H*-bencimidazol,
 3-metil-2-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il) metil]-4-fenoxipindina,
 3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-il]metil]-4- fenoxipindina,
 6-{3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-il]metil]-4-
 pindinil)sulfanil]propil)sulfanil}-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazina,
 6-{3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-il]metil]-3-metil-4-
 pindinil)sulfanil]propil)sulfanil}-3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazina,
 1-[(3-metil-4-[[3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil]sulfanil] -2-piridinil)metil]-
 1*H*-bencimidazol,
 1-[(3-metil-4- ([3-(2-pirimidinilsulfanil)propil]sulfanil) -2-pindinil)metil]-
 1*H*- bencimidazol,
 2-[[2-metil-3-(1-piperazinilmetil)fenil]sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-[(2-metil-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)fenoxi]etil fenilcarbamato,
 2-[(2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil} sulfonil]etil
 fenilcarbamato,
 metil 1-[3-(2-[[1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino)etoxi)-2-
 metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato,
 1-[3-(2-[[1-(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)etoxi)-2-
 metilbencil]-1*H*-imidazol-4-ácido carboxílico,
 1-etil-3-metil-*N*-[2-(2-metil-3-[[4-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-imidazol-1-il]
 metil]fenoxi)etil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida,

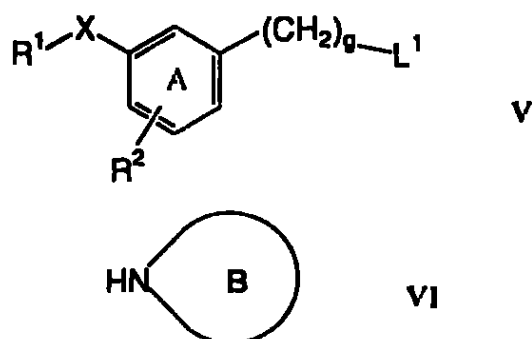
N-[2-(3-[[4-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil)-2-metilfenoxi]etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 1-etil-*N*-(2-[3-([4-([isobutilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil)-2-metilfenoxi]etil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-[3-([4-([dietilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil)-2-metilfenoxi]etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-[3-([4-([bencilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil)-2-metilfenoxi]etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilanilinoetil fenilcarbarnato,
 2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil 3-[(3-nitroimidazol [1,2-*b*]pindazin-6-il)oxi]propil eter,
 3-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]propil 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazin-6-il eter,
 3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]propil fenilcarbarnato,
 2-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]etil fenilcarbarnato,
 2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil 3-(imidazol[1,2-*b*]pindazin-6-iloxi)propil eter,
N-(3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]propil)-*N*-penilurea,
N-(3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]propil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]propil 3-metoxifenilcarbarnato,
 3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]propil 3,4-difluorofenilcarbarnato,
 etil 4-[[3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi)propoxi]carbonil]amino} benzoato,
 4-[[3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi)propoxi]carbonil]amino}ácido benzóico;
 3-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxi]propil 3-nitroimidazol(1,2-*b*]pindazin-6-il eter,

2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil
 fenilcarbamato,
 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxi]etil fenilcarbamato,
 1-etil-3-metil-*N*-(2-[2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi]etil)-
 1*H*-pirazol-5-carboxamida,
N-(2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil) -1-etil-3-metil- 1*H*-
 pirazol-5-carboxamida,
 1 -etil-3-metil-*N*-(2-[2-metil-3-[(2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-
 il]metil]fenoxi]etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 metil 1-(3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etoxi]-2-metilbencil)-1*H*-
 imidazol-4-carboxilato,
 metil 1-(3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etoxi]-2-metilbencil)-1*H*-
 imidazol-5-carboxilato,
 1-(3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etoxi]-2-metilbencil)- 1*H*-imidazol-4-
 ácido carboxílico;
 1-(3-[2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]etoxi]-2-metilbencil)- 1*H*-imidazol-
 5-ácido carboxílico;
 1 -[[3-metil-4-(3-fenoxipropoxi)-2-pindinil]metil] - 1*H*-bencimidazol,
 1-[(3-metil-4-[3-(2-pirimidinilo)propoxi]-2-pindinil) metil]- 1*H*-
 bencimidazol,
 2-(2-metil-3-[[2-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-il)etil]sulfanil] bencil)- 1*H*-
 isoindol-1,3(2*H*)-diona,
 1-etil-3-metil-*N*-(2-(2-metil-3-[[1-oxo-2(1*H*)-ftalazinil]metil] fenoxi)etil)-
 1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 1-etil-3-metil-*N*-(2-(2-metil-3-[[6-oxo-1(6*H*)-pindazinil] metil]
 fenoxi)etil]pirazol-5-carboxamida,
 1-etil-3-metil-*N*-(2-(2-metil-3-[[3-metil-5-(4-morfolinilcarbonil)- 1*H*-pirazol
 -il]metil] fenoxi)etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1
 a 12 por uso como medicamento

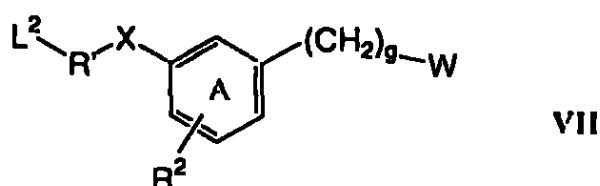
- 14 Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable
- 15 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en la manufactura de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección por *Helicobacter pylori* en un huésped mamífero
- 16 Un método para tratar o prevenir terapéuticamente la infección por *Helicobacter pylori* en un mamífero, que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12
- 17 Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12 en donde el proceso comprende

(a) reacción del compuesto V con el compuesto VI



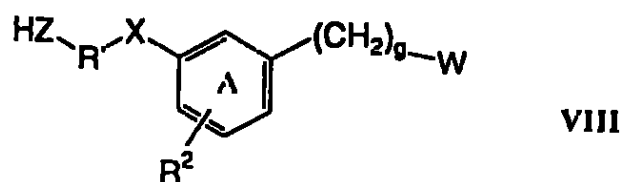
donde L^1 es un grupo saliente y B representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5- o 6-miembros que es opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o

(b) reacción del compuesto VII con $H-R''$



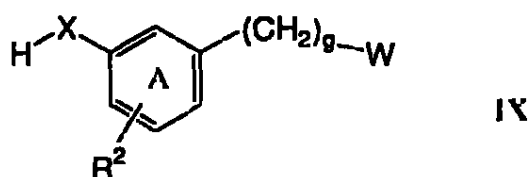
donde L^2 es un grupo saliente, R' representa $(CH_2)_d$ o $(CH_2)_e-O-CH_2)_f$, y R'' representa R^3 con la condición de que R^3 no represente - $C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$, o

(c) reacción del compuesto VIII con $R^8-N=C=O$ o R^8-COOH o $R^8-N=C=O$ o L^3-M

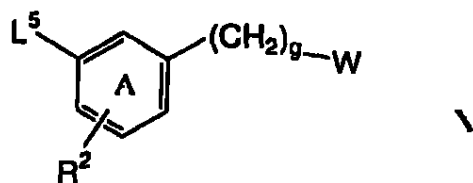


donde R^1 representa $(CH_2)_d$, L^3 que representa un grupo saliente, y Z y M son como se definió en la reivindicación 1, con la condición de que Z-M no represente $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,

(d) reacción del compuesto IX con R^1-L^4 , donde L^4 representa un grupo saliente, y con la condición de que X no sea CH_2 o SO_2 y que cuando $R^1 = R^3$, Z-M no represente $-OC(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,



(e) reacción del compuesto X con R^1-XH



donde L^5 representa un grupo saliente, A contiene N como un heteroátomo en la posición 2- o 4- relativa a L^5 , y con la condición de que X no sea CH_2 o SO_2 y que cuando $R^1 = R^3$, Z-M no represente $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$

Se retiraron los folios 194 y
195 correspondientes a la tarjeta
para el archivo temático y a la
tarjeta para el archivo de propietario a
cad 202010 Nov 28/60

192
NO PUBLICAR
ANTES DE


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

5-9 MAYO 2001

(21) No. SOLICITUD **00-84362**

(51) INT CL. **A61K 31/395**

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN **07-11-00**

(71) SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

(30) PRI RIDAD

(31) No. DE SOLICITUD **9904045-3**

(72) INVENTOR/ES **Youe-Kong Shue y Daniel Carcanague**

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN **09-11-99**

(33) PAÍS **SE**

(74) REPRESENTANTE **JOSE ANTONIO LLOREDA
LEGAL**

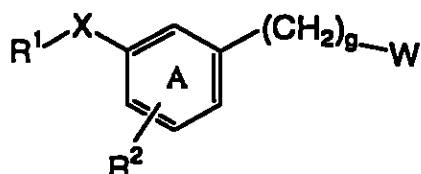
(54) TÍTULO

"COMPUESTOS"

(57) RESUMEN

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



I

donde

A contiene opcionalmente N como un heteroátomo,

W es un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros que contiene N como un heteroátomo y unido por dicho heteroátomo y que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, el anillo es opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S,

X es S, SO, SO₂, NH, N(alquil C₁₋₆), O o CH₂.

R^7 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C_{1-8})anl donde el anl es C_{6-10} y es opcionalmente sustituido, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o

(ii) la estructura $-NR^6R^7$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , $-NR^6R^7$ que es opcionalmente sustituido,

Para R^8 y R^9 , o bien

(i) R^8 es H, alquil C_{1-12} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo (alquil C_{1-8})anl, opcionalmente sustituido donde el anl es C_{6-10} , (alquil C_{1-8})R opcionalmente sustituido, where R representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S o R representa un cicloalquil C_{3-13} mono-, bi- o tri-cíclico, una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, un heterociclo opcionalmente sustituido mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o $-C(=O)-O-Ar$, donde Ar representa una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} opcionalmente sustituida, y

R^9 es H, o

(ii) la estructura $-NR^8R^9$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, $-NR^8R^9$ que es opcionalmente sustituido,

a representa 1, 2, 3, 4 o 5,

cada b independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5,

cada c independientemente representa 2, 3, 4 o 5,

d representa 2, 3, 4 o 5,

e representa 1, 2, 3, 4 o 5,

f representa 1, 2, 3, 4 o 5, y

g representa 1, 2, 3, 4 o 5

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
EGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

HACE CONSTAR

Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente
registrado ante este Ministerio, como traductor e
interprete oficial para los idiomas, INGLES -ESPAÑOL,
ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de esta certificación el interesado presentó
copia autenticada de la certificación del Ministerio de
Justicia acerca de la vigencia de la resolución
1982.

Dada en Santafé de Bogotá, D C , a los diez y nueve días
(19) del mes de diciembre de 1994.

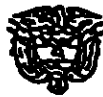
Neibon Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones

COMO NOTARIO SEY...
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CON...
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
02 SET 1998
PABLO MENDEZ...

NSI/gtm

COMO NOTARIO SEY...
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CON...
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
01 SET 2000
COMO NOTARIO SEY...
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CON...
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
01 JUL 1998
COMO NOTARIO SEY...
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CON...
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA
23 NOV 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEDA
NOTARIO

República de Colombia



Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLÉS-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLÉS a GABRIEL RUEDA CHADD, identificado con la cedula de ciudadanía No 17 124 145 expedida en Bogota. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha

A solicitud del interesado, en Santafe de Bogota D C, a los 17 mes de noviembre de 1994

JORGE LOIS SARRAGAL SARRAGAL

COMO NOTARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA
01 SEP 2000
PAOLO MENDEZ SARRAJAS

COMO NOTARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA
17 AGO 1998

COMO NOTARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA
13 NOV 1998

COMO NOTARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA
05 ENE 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTA FE DE BOGOTA
17 AGO 1998
PAOLO MENDEZ SARRAJAS

hrr/mmc

196 498

TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA,

C E R T I F I C A

Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHADID identificado con Cédula de Ciudadanía número 17 124 145 de Bogotá como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL-ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, se encuentra VIGENTE.

Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciséis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994)

MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA

CTM /

COMO NOTARIO DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 16 DE NOVIEMBRE 1994

COMO NOTARIO DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 16 DE NOVIEMBRE 1994
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 16 DE NOVIEMBRE 1994
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO

Astra Zeneca AB 2195-ICO

REF: LLC-088-2000 La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial)

PRV

Patent-OCH Registreringsverket

CERTIFICACION

Se certifica que anexo se encuentra fiel copia de los documentos tal y como fueron radicados originalmente ante la Oficina de Registros y Patentes en relación con la siguiente solicitud de patente

La solicitud se presentó originalmente en inglés

(71) Solicitante Astra AB, Södertälje SE

(21) Número de Solicitud de Patente 8904045-3

(86) Fecha de presentación 1998-11-09

Estocolmo, 2000-09-20

Por y en representación de la Oficina de Registros y patentes

Anita Södervall (hay firma y sello)

Derechos 170

El suscrito Anne-Marie Bonde Notario Publico de la Ciudad de Estocolmo Suecia, certifico que Anita Södervall debidamente para firmar a nombre y representación de PRV, Oficina de Patentes y Registros Nacionales de Suecia expedido y firmado el documento que antecede

Derechos 250 Coronas

Estocolmo 2000-09-28

Hay firma y Sello

CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha 2000-10-02

No 003253

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por Anne-marie Bonde, Notario Público de la Ciudad de Estocolmo, Suecia

Firmado y Sellado por

MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

No 356187

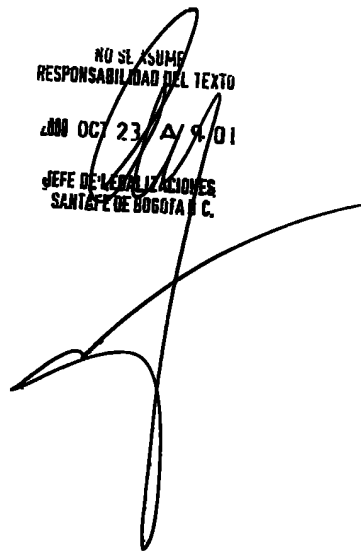
Fecha Octubre 13, 2000

MARIA SMITH RUEDA, cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas

Jefe de Legalizaciones, Santafé de Bogotá D C

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
270168
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

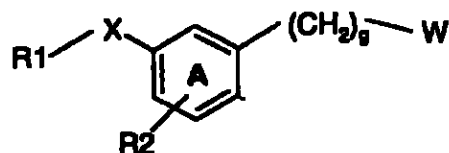
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
200 OCT 23 / A / 9 / 01
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D. C.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the stamp on the right.

REIVINDICACIONES

PRV99-11-09

1 Una composición de la formula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables



donde

A contiene opcionalmente N como heteroátomo,

W = anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene N como heteroátomo v unido por el mencionado heteroátomo y contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos posteriores, que se seleccionan independientemente a partir de O, N y S, y el anillo se sustituye opcionalmente, y luego se fusiona opcionalmente a un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros o a un anillo heterocíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente a partir de O, N y S,

X = S SO₂ NH N(alquilo C1 a C6), O o CH₂,

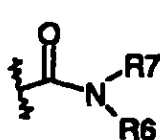
R1 = -(CH₂)_a-R₃ -((CH₂)_bO)_c-R₃, -(CH₂)_d-R₃', -(CH₂)_e-O-(CH₂)_f-R₃' R₃ o R₃'

R2 = alquilo C1 a C6, O(C3 a cicloalquilo C8), O(alquilo C1 a C6) halo CHal₃ CHHal₂, CH₂F, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂F,

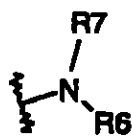
donde Hal representa el halógeno N-R4-R5, donde R4 y R5 representan independientemente H o alquilo C1 a C8, o N-R4-R5 representa un anillo heterociclico C3 a C8 sustituido opcionalmente v que contiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente a partir de O, N y S, H, COOR' o COR' R' que representa H o alquilo C1 a C6, o CH2OH,

R3 = H alquilo C1 a C6 cicloalquilo C3 a C8 sustituido opcionalmente que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroatomos que se seleccionan independientemente a partir de O N v S estructura de anillo aromático C5 a C10 que se sustituye opcionalmente que contiene N y S o una estructura de anillo heterociclica o biciclica o monociclica de 5 a 10 miembros sustituida opcionalmente que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N v S

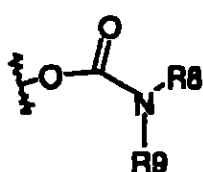
R3' = -Z-M donde Z representa O S o NH y M representa H una estructura anular mono o biciclica de 5 a 10 miembros heterociclica sustituida opcionalmente que contiene de 1 a 6 heteroatomos seleccionados independientemente a partir de O, N v S o una estructura anular aromática C5 a C10 sustituida opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O N y S, o -Z-M que representa B, C, D, E, F o G;



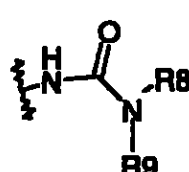
B



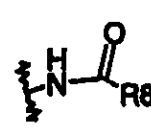
C



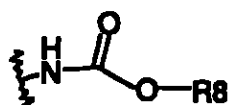
D



E



F



G

Para R6 y R7, se aplica uno de los siguientes casos

(1) R6 = H, alquilo C1 a C8 cicloalquilo C3 a C8 sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a un anillo benzo, Z²-(alquilo C1 a C8)arilo, donde Z² representa O o un enlace, y el arilo es C6 a C10, sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a una estructura de anillo heterocíclico C5 a C10 que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S, estructura anular aromática C5 a C10 sustituido opcionalmente, un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S, (alquilo C1 a C8)-R, donde R representa una estructura de anillo heterocíclica de 5 a 10 miembros mono o bicíclica sustituida opcionalmente que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S, sustituidos opcionalmente -C(O)O(alquilo C1-C8), sustituido opcionalmente -C(O)O-fenilo, sustituido opcionalmente -C(O)(alquilo C1-C8), sustituido opcionalmente -C(O)-fenilo, o F y

R7 = H, alquilo C1 a C8, cicloalquilo C3 a C8 sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a un anillo benzo, (alquilo C1 a C8)arilo, donde el arilo es C6 a C10, y sustituido opcionalmente, estructura anular aromática C5 a C10 sustituido opcionalmente, o una estructura de anillo heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir

de O N y S o

- (11) la estructura -N-R6-R7 representa un anillo heterocíclico C3 a C8 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente a partir de O, N y S y se fusionan opcionalmente en una estructura anular de C8 a C10. -N-R6-R7 que se sustituye opcionalmente.

Para R8 y R9 se aplica uno de los siguientes casos

- (1) R8 = H, alquilo C1 a C12, cicloalquilo C3 a C8 sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a un benzo anillo, (alquilo C1 a C8)arilo sustituido opcionalmente, donde el arilo es C8 a C10 (alquilo C1 a C8)R sustituido opcionalmente, donde R representa un heterociclo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S o R representa un cicloalquilo C3 a C13 mono o bi o tricíclico, una estructura anular aromática C5 a C10 sustituida opcionalmente, un heterociclo de 5 a 10 miembros mono o bicíclico sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O N y S, o -C(O)-O-Ar, donde Ar representa opcionalmente una estructura anular aromática C5 a C10 sustituida opcionalmente, y

R9 = H, o

(11) la estructura $-N-R_8-R_9$ representa un anillo heterociclico C3 a C8 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos mas que se seleccionan independientemente a partir de O N y S, donde $-N-R_8-R_9$ se sustituye opcionalmente

a representa un entero de 1 a 5,

cada b representa independientemente un entero de 1 a 5,

cada c representa independientemente un entero de 1 a 5,

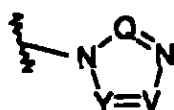
d representa un entero 1 a 5

e representa un entero 1 a 5

f representa un entero 1 a 5 y

g representa un entero 1 a 5

2 Un compuesto segun la reivindicación 1 donde W representa



donde

Q = C-R10 o N

V = C-R11 o N

Y = C-R12 o N

con la condición de que se excluya Q = V = Y = N,

R10 = H halo alquilo C1 a C8, tioalquilo C1 a C8, estructura anular aromática C5 a C10 que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroatomos seleccionados

independientemente a partir de O, N y S, $-Z^2$ -arilo, $-Z^2$ -(alquilo C1 a C8) o Z^2 -(cicloalquilo C3 a C8), donde Z^2 representa O, NH o S y el arilo es C6 a C10 y contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S, nitro, $-C(O)O-R13$ donde R13 representa H o alquilo C1 a C8, o $-CO-N-R14-R15$ donde R14 y R15 representan independientemente H o alquilo C1 a C8 o la estructura $-N-R15-R16$ representan un anillo heterocíclico C3 a C8 sustituido opcionalmente y que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos mas seleccionados independientemente a partir de O, N y S,

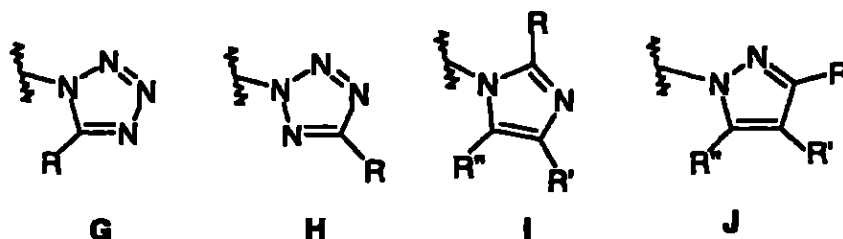
Para R11 y R12,

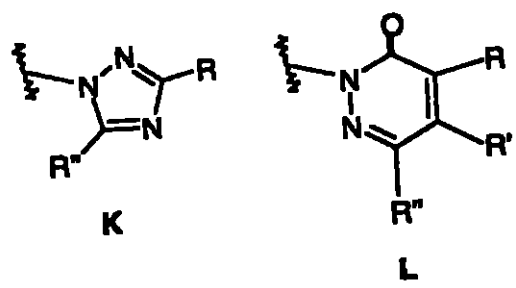
- (1) R11 = H, halo, alquilo C1 a C8, alquiltio C1 a C8, estructura del anillo aromático C5 a C10 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S, $-Z^3$ -arilo, $-Z^3$ -(alquilo C1 a C8) o Z^3 -(cicloalquilo C3 a C8), donde Z^3 representa O, NH o S y el arilo es C6 a C10 y contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S, nitro, $-C(O)O-R16$ donde R16 representa H o alquilo C1 a C8, o $-CO-N-R17-R18$ donde R17 y R18 representan independientemente H o alquilo C1 a C8 o la estructura $-N-R17-R18$ representa un anillo heterocíclico C3 a C8 sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos mas seleccionados independientemente a partir de O, N y S, y

R12 = H halo alquilo C1 a C8 alquiltio C1 a C8, estructura del anillo aromático C5 a C10 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O N y S -Z⁴-arilo -Z⁴-(alquilo C1 a C8) o Z⁴-(cicloalquilo C3 a C8), donde Z⁴ representa O, NH o S v el arilo es C6 a C10 y contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O N y S, nitro -C(O)O-R19 donde R19 representa H o alquilo C1 a C8, o -CO-N-R20-R21 donde R20 y R21 representan independientemente H o alquilo C1 a C8 o la estructura -N-R20-R21 representa un anillo heterocíclico C3 a C8 sustituido opcionalmente y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S, o

(11) R11 y R12 son tales que Y y V conjuntamente representan un anillo carbocíclico insaturado C3 a C8 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de =, N y S

3 Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 donde W representa G, H, I, J, K o L





donde R R' y R se seleccionan independientemente a partir de H halo alquilo C1 a C8 tioalquilo C1 a C8 estructura de anillo aromático C5 a C10 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O N y S -Z⁵-arilo -Z⁵-(alquilo C1 a C8) o Z⁵-(cicloalquilo C3 a C8) donde Z⁵ representa O, NH o S y el arilo es C6 a C10 y contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S nitró, alquiltio C1 a C8 -C(O)O-R22 donde R22 representa H o alquilo C1 a C8 o -CO-N-R23-R24 donde R23 y R24 representan independientemente H o alquilo C1 a C8 o la estructura -N-R23-R24 representa un anillo heterocíclico C3 a C8 sustituido opcionalmente que contiene también opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S y

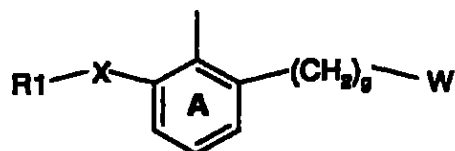
I. J v L se fusionan opcionalmente hasta lograr un anillo carbocíclico C3 a C8 insaturado y opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O N y S

4 Una composición de cualquiera de las anteriores reivindicaciones donde R1 = -(CH2)_a-CH3 o -((CH2)_bO)_c-CH3

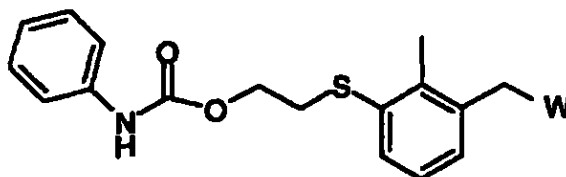
5 Una composición de una de las reivindicaciones 1 a 3 donde R3' se selecciona a partir de -4-morfolinilo -1-(2-metil-5-nitro-imidazolil) -1-(1,2,4-triazolil), y -OC(=O)NH-Ph

6 Una composición de cualquiera de las anteriores reivindicaciones donde $g = 1$

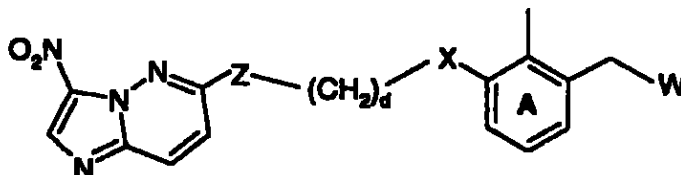
7 Una composición de acuerdo con una de las anteriores reivindicaciones, donde la composición tiene la siguiente fórmula II



8 Una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 donde la composición tiene la fórmula III



9 Una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 donde la composición tiene la fórmula IV



10 Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se selecciona a partir de

2-{{3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{2-metil-3-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-ilmetil)fenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{2-metil-3-(1H-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)fenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{2-metil-3-[(4-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{2-metil-3-[(2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{2-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{3-[(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{3-[(4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{3-{{4-[2-(acetilamino)etil]-1H-imidazol-1-il}metil)-2-metilfenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-{{3-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil}sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-[(2-metil-3-{{2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il}metil}fenil)sulfanil}etil fenilcarbamato,

2-({2-metil-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}
sulfanil)etil fenilcarbamato,
2-({2-metil-3-(9H-purin-9-ilmetil)fenil}sulfanil)etil
fenilcarbamato,
metil 1-[3-({2-[(anilino-carbonil)oxi]etil}sulfanil)-2-
metilbenzil]-1H-imidazola-4-carboxilato,
2-({2-metil-3-(7H-purin-7-ilmetil)fenil}sulfanil)etil
fenilcarbamato,
metil 1-[3-({2-[(anilino-carbonil)oxi]etil}sulfanil)-2-
metilbenzil]-1H-imidazola-5-carboxilato,
2-[(2-metil-3-{{2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il}metil}
fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
2-[(2-metil-3-{{2-(metilsulfinil)-1H-imidazol-1-il}metil}
fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
2-[(2-metil-3-{{2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il}metil}
fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
2-{{3-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-2-metilfenil}
sulfanil}etil fenilcarbamato,
2-{{3-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-ilmetil)-2-metilfenil}
sulfanil}etil fenilcarbamato,
2-(2-metil-3-{{2-oxo-2-(1-piperidinil)etil}sulfanil}benzil)-
1H-isoindola-1,3(2H)-diona,
6-[(2-{{3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil}sulfanil}
etil)sulfanil]-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina,
1-(2-metil-3-{{2-(2-pirimidinildulfanil)etil}sulfanil}
benzil)-1H-benzimidazola,
1-(2-metil-3-{{2-(4-morfolinil)etil}sulfanil}benzil)-1H-
benzimidazola,
2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil-2-[(3-
nitroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)sulfanil]etil sulfuro,

2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil-2-(2-piridinilsulfanil)etil sulfuro,

2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil-2-(4-morfolinil)etil sulfuro,

6-({2-[(2-metil-3-{[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenil)sulfanil]etil}sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina,

2-({2-[(2-metil-3-{[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenil)sulfanil]etil}sulfanil)pirimidina,

4-{2-[(2-metil-3-{[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenil)sulfanil]etil}morfolina,

2-{[2-metil-3-({2-[(3-nitroimidazol[1,2-b]piridazin-6-il)sulfanil]-1H-imidazol-1-il)metil}fenil]sulfanil}etil fenilcarbamato,

1-(2-metil-3-{[2-(2-piridinilsulfanil)etil]sulfanil}benzil)-1H-benzimidazola,

1-(2-metil-3-{[2-(4-piridinilsulfanil)etil]sulfanil}benzil)-1H-benzimidazola,

1-(2-metil-3-{[2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil]sulfanil}benzil)-1H-benzimidazola,

3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil-2-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]etil sulfuro,

3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil-2-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]etil sulfuro,

2-{[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil}-N-metil-N-[2-(2-piridinil)etil]-1-etanamina,

1-(2-metil-3-{[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]sulfanil}benzil)-1H-benzimidazola

1-(2-metil-3-{[2-(1-piperazinil)etil]sulfanil}benzil)-1H-benzimidazola,

1-[2-metil-3-({2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]etil}
sulfanil)benzil]-1H-benzimidazola,
2-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil
fenilcarbamato,
2-{2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil
fenilcarbamato,
2-(3-isobutoxi-2-metilfenil)-1H-benzimidazola;
1-(3-isobutoxi-2-metilbenzil)-1H-benzimidazola,
6-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina,
2-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}pirimidina,
6-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina,
2-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}pirimidina,
2-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina,
1-{3-[3-(1H-imidazol-2-ilsulfanil)propoxi]-2-metilbenzil}-2-
(metilsulfanil)-1H-imidazola,
2-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}piridina,
4-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}piridina,
2-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}-1,3-tiazola,
3-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}-5-fenil-1H-1,2,4-triazola,
2-{[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]
fenoxi)propil]sulfanil}-5-fenil-1,3,4-oxadiazola,

5-{[3-(2-metil-3-{[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil} fenoxi)propil]sulfanil}-1-fenil-1H-1,2,3,4-tetraazola,
 2-metil-3-{[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenil-3-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter,
 2-metil-3-{[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenil-3-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil]propil eter,
 2-{[3-(2-metil-3-{[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil} fenoxi)propil]sulfanil}-1,3-tiazola,
 metil 1-(2-metil-3-{3-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propoxi}benzil)-1H-imidazol-2-il sulfona,
 2-{[3-(2-metil-3-{[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil} fenoxi)propil]sulfanil}piridina,
 2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil eter,
 2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter,
 2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter,
 2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-piridinilsulfanil)propil eter,
 1-{2-metil-3-[3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propoxi]benzil}-1H-benzimidazola,
 3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter,
 1-{2-metil-3-[3-(2-pirimidinilsulfanil)propoxi]benzil}-1H-benzimidazola,
 1-{2-metil-3-[3-(2-piridinilsulfanil)propoxi]benzil}-1H-benzimidazola,
 3-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil eter,

3-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter,

3-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter,

3-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)sulfanil]propil eter,

3-[(2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-(2-piridinilsulfanil)propil eter,

2-metil-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil eter,

2-metil-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1H-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter,

2-metil-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter,

2-metil-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)sulfanil]propil eter,

2-metil-3-[(2-propil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-piridinilsulfanil)propil eter,

2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)sulfanil]propil eter,

3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)sulfanil]propil eter,

2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenol,

2-{2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]anilino}etil fenilcarbamato,

1-(3-isobutoxibenzil)-1H-benzimidazola,

3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-1-propanol,

2-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]-1-etanol,

2-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]etil fenilcarbamato,

1-[(3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazola,

3-metil-2-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]-4-fenoxipiridina,

3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-fenoxipiridina,

6-[(3-[(3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]propil)sulfanil]-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina,

6-[(3-[[2-(1H-benzimidazol-1-il)metil]-3-metil-4-piridinil)sulfanil]propil)sulfanil]-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina,

1-[(3-metil-4-[[3-(1,3-tiazol-2-il)sulfanil]propil]sulfanil)-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazola,

1-[(3-metil-4-[[3-(2-pirimidinilsulfanil)propil]sulfanil]-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazola,

2-[(2-metil-3-(1-piperazinil)metil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato,

2-[(2-metil-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato,

2-[3-(1H-benzimidazol-1-il)metil]fenoxi)etil fenilcarbamato,

2-[(2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfonil)etil fenilcarbamato,

metil 1-[3-(2-[[[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]etoxi)-2-metilbenzil]-1H-imidazola-4-carboxilato,

1-[3-(2-[[[(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino]etoxi)-2-metilbenzil]-1H-imidazola-4-ácido carboxílico,

1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-[[4-(4-morfolinil)carbonil]-1H-imidazol-1-il]metil]fenoxi)etil]-1H-pirazola-5-carboxamida,

N-[2-(3-[[4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]carbonil]-1H-imidazol-1-il]metil)-2-metilfenoxi)etil]-1-etil-3-metil-1H-

pirazola-5-carboxamida,

1-etil-N-{2-[3-({4-[(isobutilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}metil)-2-metilfenoxi]etil}-3-metil-1H-pirazola-5-carboxamida

N-{2-[3-({4-[(dietilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}metil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil-1H-pirazola-5-carboxamida,

N-{2-[3-({4-[(benzilamino)carbonil]-1H-imidazol-1-il}metil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil-1H-pirazola-5-carboxamida,

2-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilanilino]etil fenilcarbamato,

2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)oxi]propil eter,

3-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]propil 3-nitroimidazo[1,2-b]piridazin-6-il eter,

3-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil fenilcarbamato,

2-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} etil fenilcarbamato,

2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil 3-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-iloxi)propil eter,

N-(3-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil)-N'-fenilurea,

N-(3-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil)-1-etil-3-metil-1H-pirazola-5-carboxamida,

3-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil 3-metoxifenilcarbamato,

3-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil 3,4-difluorofenilcarbamato,

etil 4-{[(3-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi}propoxi)carbonil]amino}benzoato,

4-{[(3-{[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi}propoxi)carbonil]amino}ácido benzoico,

3-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxi]propil 3-nitroimidazol[1,2-b]piridazin-6-il eter,

2-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil fenilcarbamato,

2-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxi]etil fenilcarbamato,

1-etil-3-metil-N-(2-{2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil)-1H-pirazola-5-carboxamida,

N-{2-[3-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil-1H-pirazola-5-carboxamida,

1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-{[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil}fenoxi)etil]-1H-pirazola-5-carboxamida,

metilo 1-(3-{2-[(tert-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbenzil)-1H-imidazola-4-carboxilato,

metilo 1-(3-{2-[(tert-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbenzil)-1H-imidazola-5-carboxilato,

1-(3-{2-[(tert-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbenzil)-1H-imidazola-4-ácido carboxílico,

1-(3-{2-[(tert-butoxicarbonil)amino]etoxi}-2-metilbenzil)-1H-imidazola-5-ácido carboxílico,

1-{[3-metil-4-(3-fenoxipropoxi)-2-piridinil]metil}-1H-benzimidazola,

1-({3-metil-4-[3-(2-pirimidiniloxi)propoxi]-2-piridinil}metil)-1H-benzimidazola,

2-(2-metil-3-{[2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-il)etil]sulfanil}benzil)-1H-isoindola-1,3(2H)-diona,

1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-{[1-oxo-2(1H)-ftalazinil]metil} fenoxi)etil]-1H-pirazola-5-carboxamida,

1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-([6-oxo-1(6H)-
piridazinil]metil} fenoxi)etil]-1H-pirazola-5-carboxamida,
1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-([3-metil-5-(4-
morfolinilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]metil}fenoxi)etil]-1H-
pirazola-5-carboxamida,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

11 Una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que se utiliza en forma de medicamento

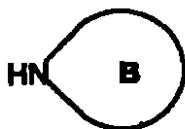
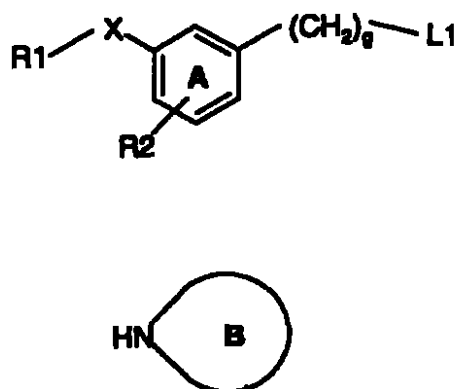
12 Una formulación farmacéutica que incluye una composición de acuerdo con una de las anteriores reivindicaciones y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable

13 La utilización de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en la elaboración de un medicamento, para tratamiento terapéutico y/o profiléctico de la infección *Helicobacter pylori* en huésped mamífero

14 Un método de tratamiento terapéutico y/o prevención de la infección *Helicobacter pylori* en un mamífero, que comprende la administración al paciente de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10

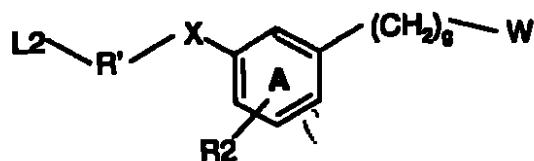
15 Un proceso para preparar una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, donde dicho proceso comprende

(a) reacción del compuesto V con el compuesto VI



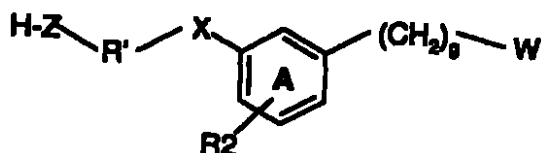
donde L1 es un grupo saliente y B representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5- o 6- miembros que se fusiona opcionalmente a un anillo carbocíclico de 3 a 8 miembros o un anillo heterocíclico que contiene 1 a 3 heteroátomos que se selecciona independientemente a partir de O, N y S, o

(b) reacción del compuesto VII con H-R



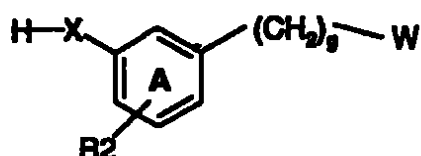
donde L2 es un grupo saliente, R' representa (CH₂)_d o (CH₂)_e-O-(CH₂)_r y R representa R3', con la condición de que R3' no represente B, D, E, F o G, o

(c) reacción del compuesto VIII con R8-NCO o R8-COOH o R6-NCO o L3-M



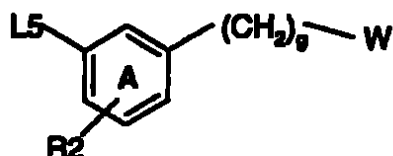
donde R' representa $(CH_2)_d$, L3 representa un grupo saliente, y Z y M corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1 con la condición de que Z-M no represente B, C, D, E, F o G

(d) reacción del compuesto IX con R1-L4



donde L4 representa un grupo saliente, con la condición de que X no sea CH_2 o SO_2 y que cuando $R1=R3'$ Z-M no represente B, C, D, E, F o G;

(e) reacción del compuesto X con R1-XH



donde L5 representa un grupo saliente A contiene N como heteroátomo va sea en la posición 2- o 4- en relación con L5 y con la condición de que X no sea CH_2 o SO_2 y que cuando $R1=R3'$ Z-M no represente B, C, D, E, F o G.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial) Resolución 5996 del Minjusticia por lo cual estampo mi Sello y Firmo

Bogotá D C Octubre 19 2000

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application

The application was originally filed in English

(71) Sökande AstraZeneca AB, Södertälje SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9904045-3
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 1999-11-09
Date of filing

Stockholm, 2000-09-20

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Anita Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee 170 -



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm, Sweden, certify that

ANITA SÖDERVALL

duly authorized to sign for

THE PATENT- AND REGISTRATION OFFICE,

has issued and signed the foregoing document.

Fee 280 - Stockholm 2000-09-28
Crowns Ex 280

[Signature]

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S 102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08 782 25 00

Telex
17878
PATOREG S

Telefax
+46 8 888 02 88
08-888 02 88

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha 2000 -10- 02 No 003253

Previa la confrontacion correspondiente L' FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aqui por

Anne-Maria Bonde, Notario Publico, Estocolmo, Suecia.

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete .. dólares US\$ 7
Derechos Consulares	Quince .. dólares US\$ 15



Maria Smith Rueda

MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

13 OCT 13 2000

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

25619

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

1 The undersigned, Anne-Maria Bonde, Notary Public in the City of Stockholm, Sweden, hereby certify that

the signature of the undersigned is similar to the

signature of the undersigned in the document indicated

COMPOUNDS

The present invention relates to compounds which have anti-*Helicobacter pylori* activity, ie compounds which can be administered to a mammalian patient therapeutically to treat *Helicobacter pylori* infection in the patient. The invention also relates to pharmaceutical formulations, use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament, and processes for preparing the compounds

BACKGROUND TO THE INVENTION

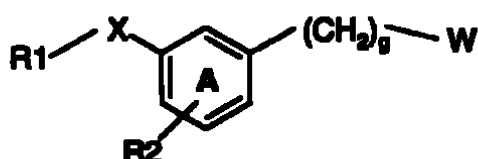
Helicobacter pylori is a gram negative bacterium which infects the human gastric mucosa. Infection with the bacterium causes inflammation of the gastric mucosa. Peptic ulceration of the duodenum or stomach can develop as well as adenocarcinomas or lymphomas of the stomach wall. Omeprazole (5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole) is active against *Helicobacter pylori* (see Vogt, K and Hahn, H (1998), "Bactericidal Activity of Lansoprazole and Omeprazole against *Helicobacter pylori* in vitro", Drug Res. 48(1), No 6, 694-697), and is labile towards rearrangement in acidic media. Omeprazole is a sulfoxide. This sulfoxide is labile towards rearrangement in acidic media and the rearrangement gives an intermediate, which is a potent proton pump inhibitor. Thus, the parent compound does not persist in the acidic environment of the stomach. Compounds related to omeprazole, where the sulphur atom is unoxidized are also active against *Helicobacter pylori*. However, these related compounds can undergo metabolic oxidation *in vivo* to give the corresponding sulfoxide, analogous to omeprazole, and have a propensity towards rearrangement in acidic media *in vivo* [J Med. Chem. 1988, 41, 1777-1788]. Analogues which are potent against *Helicobacter pylori*, but not acid labile and thus stable in acidic media are desirable. Such analogues could be administered to a mammalian patient therapeutically to treat *Helicobacter pylori* infection.

In addition, it would be preferable for such analogues to be selective for *Helicobacter pylori*, since this is desirable to avoid the disruption of the normal gastrointestinal flora, and to reduce the incidence of bacterial resistance development.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly the present invention provides compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof which are active against *Helicobacter pylori*, but lack the benzylic sulfide linkage of omeprazole and its analogues which is necessary for rearrangement in acidic media. Thus, the compounds of the invention are more stable in acid media. Formula I is as follows -

I



wherein -

A optionally contains N as a heteroatom,

W = a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing N as a heteroatom and linked by said heteroatom and optionally containing 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, the ring being optionally substituted and optionally fused to an optionally substituted 3 to 8 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S,

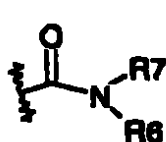
X = S, SO₂, NH, N(C1 to C6 alkyl) O or CH₂

R1 = $-(CH_2)_4-R3$, $-((CH_2)_6O)_c-R3$, $-(CH_2)_4-R3'$, $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_4-R3'$, R3 or R3'

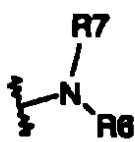
R2 = C1 to C6 alkyl, O(C3 to C8 cycloalkyl), O(C1 to C6 alkyl), halo, CHal₃, CHHal₂, CH₂F OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂F wherein Hal represents halogen N-R4-R5, wherein R4 and R5 independently represent H or C1 to C8 alkyl or N-R4-R5 represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, H, COOR' or COR', R' representing H or C1 to C6 alkyl, or CH₂OH,

R3 = H, C1 to C6 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally N and S, or an optionally substituted 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic heterocyclic ring structure containing from 1 to 5 heteroatoms independently selected from O, N and S

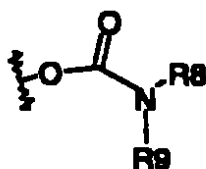
R3' = -Z-M wherein Z represents O, S or NH and M represents H, an optionally substituted mono- or bi- cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, or an optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S or -Z-M represents B, C, D, E, F or G



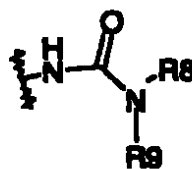
B



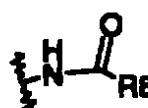
C



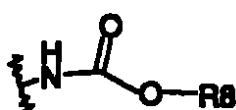
D



E



F

**G**

For R6 and R7, either-

- (i) R6 = H, C1 to C8 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl, wherein Z^2 represents O or a bond, and the aryl is C6 to C10, optionally substituted and optionally fused to a C5 to C10 heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure; an optionally substituted 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, (C1 to C8 alkyl)-R, wherein R represents an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, optionally substituted -C(O)O(C1-C8 alkyl), optionally substituted -C(O)O-phenyl, optionally substituted -C(O)(C1-C8 alkyl) optionally substituted -C(O)-phenyl, or F and

R7 = H C1 to C8 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring, (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10 and optionally substituted, optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure, or an optionally substituted 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, or

- (ii) the structure -N-R6-R7 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R6-R7 being optionally substituted,

For R8 and R9, either-

- (i) R8 = H, C1 to C12 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring, optionally substituted (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10, optionally substituted (C1 to C8 alkyl)R, where R represents a mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S or R represents a mono-, bi- or tri-cyclic C3 to C13 cycloalkyl optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure; an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S or -C(O)-O-Ar, wherein Ar represents optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure, and
- R9 = H, or
- (ii) the structure -N-R8-R9 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S -N-R8-R9 being optionally substituted,

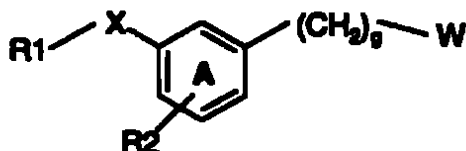
- a represents an integer from 1 to 5
 each b independently represents an integer from 1 to 5,
 each c independently represents an integer from 1 to 5,
 d represents an integer from 1 to 5,
 e represents an integer from 1 to 5,
 f represents an integer from 1 to 5, and
 g represents an integer from 1 to 5

The invention also relates to pharmaceutical formulations, use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament, processes for preparing the compounds and intermediates for use in such processes

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 3 The present invention provides a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

I



wherein -

10

A optionally contains N as a heteroatom,

W represents a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing N as a heteroatom and linked by said heteroatom and optionally containing 1 to 3 further heteroatoms

15

independently selected from O, N and S Preferred examples of the heterocyclic ring are imidazolyl (preferably imidazol-1-yl), tetraazolyl (preferably 1,2,3,4-tetraazol-2-yl or 1,2,3,4-tetraazol-1-yl), triazolyl (preferably 1,2,3-triazol-1-yl or 1,2,3-triazol-2-yl), pyrrolyl (preferably pyrrol-1-yl), pyridazinyl (preferably pyridazin-3-yl), pyrimidinyl (preferably pyrimidin-2-yl) and piperazinyl (preferably piperazin-1-yl) The heterocyclic

20

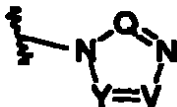
ring is optionally substituted. For optional substitution of the heterocycle, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from nitro, carboxylate -COOH, -S(=O)-(C1 to C8 alkyl), the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, -S(=O)-(=O)-(C1 to C8 alkyl), the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, halogen (preferably F or Cl) phenyl -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl), OH, OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃, -C(=O)NRR',

25

wherein R and R' are independently selected from H and C1 to C8 alkyl (preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl or C2 to C6 alkyl), or the structure NR R' represents an

optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, and $-NR'(CO)NHR''$, or $NH(CO)NHR''$, or $-(CH_2)_i-(CO)NHR''$, or $-(CH_2)_i-(CO)R''$, or $-NR'(SO_2)R''$, or $-NH(SO_2)R''$ wherein R and R'' independently represent C1 to C6 alkyl (preferably C1 or C2) and i represents an integer from 1 to 6, preferably 1 or 2. The heterocyclic ring is optionally fused to a second ring, the second ring being an optionally substituted 3 to 8 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S. Preferably the second ring is benzo or imidazole. For optional substitution of the second ring, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from nitro, carboxylate; $-COOH$, $-S(=O)(C1 \text{ to } C8 \text{ alkyl})$, the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, $-S(=O)(=O)(C1 \text{ to } C8 \text{ alkyl})$ the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, halogen (preferably F or Cl), phenyl, $-O(C1-C8 \text{ alkyl})$, preferably $-O\text{-methyl}$, $-O\text{-ethyl}$ or $-O(C3 \text{ to } C6 \text{ alkyl})$, $-S(C1-C8 \text{ alkyl})$, preferably $-S\text{-methyl}$, $-S\text{-ethyl}$ or $-S(C3 \text{ to } C6 \text{ alkyl})$, OH, $OCHF_2$, OCH_2F , OCF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3 , $-C(=O)NRR'$, wherein R and R' are independently selected from H and C1 to C8 alkyl (preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or C2 to C6 alkyl), or the structure NRR' represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, and $-NR''(CO)NHR'''$, or $-NH(CO)NHR'''$, or $-(CH_2)_j-(CO)NHR'''$, or $-(CH_2)_j-(CO)R'''$, or $-NR''(SO_2)R'''$, or $-NH(SO_2)R'''$, wherein R'' and R''' independently represent C1 to C6 alkyl (preferably C1 or C2) and j represents an integer from 1 to 6, preferably 1 or 2.

In one preferred embodiment, W represents



wherein -

Q = C-R10 or N

V = C-R11 or N,

Y = C-R12 or N

5 with the proviso that Q = V = Y = N is excluded,

R10 represents H, halo, C1 to C8 alkyl, C1 to C8 thioalkyl, C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, -Z²-aryl, -Z²-(C1 to C8 alkyl) or Z²-(C3 to C8 cycloalkyl), wherein Z² represents
10 O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally contains from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, nitro, -C(O)O-R13 wherein R13 represents H or C1 to C8 alkyl or -CO-N-R14-R15 wherein either R14 and R15 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure -N-R15-R16 represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently
15 selected from O, N and S. Preferably, R10 is selected from nitro, carboxylate, -COOH, -S(=O)-(C1 to C8 alkyl), the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, -S(=O)-(=O)-(C1 to C8 alkyl) the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, halogen (preferably F or Cl), phenyl, -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6
20 alkyl), OH, OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃, -C(=O)NRR', wherein R and R' are independently selected from H and C1 to C8 alkyl (preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl or C2 to C6 alkyl), or the structure NR'R' represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, and -NR''(CO)NHR''', or -NH(CO)NHR''', or
25 -(CH₂)_j-(CO)NHR''', or -(CH₂)_j-(CO)R''' or -NR''(SO₂)R''' or -NH(SO₂)R''', wherein R'' and R''' independently represent C1 to C6 alkyl (preferably C1 or C2) and j represents an integer from 1 to 6, preferably 1 or 2

For R11 and R12, either-

30 (i) R11 = H, halo; C1 to C8 alkyl, C1 to C8 alkylthio, C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently

selected from O, N and S, $-Z^3$ -aryl, $-Z^3$ -(C1 to C8 alkyl) or Z^3 -(C3 to C8 cycloalkyl) wherein Z^3 represents O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally contains from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O N and S, nitro, $-C(O)O-R16$ wherein R16 represents H or C1 to C8 alkyl, or
 5 $-CO-N-R17-R18$ wherein either R17 and R18 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure $-N-R17-R18$ represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O N and S and

R12 = H halo C1 to C8 alkyl C1 to C8 alkylthio, C5 to C10 aromatic ring
 10 structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, $-Z^4$ -aryl, $-Z^4$ -(C1 to C8 alkyl) or Z^4 -(C3 to C8 cycloalkyl), wherein Z^4 represents O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally contains from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O N and S nitro $-C(O)O-R19$ wherein R19 represents H or C1 to C8 alkyl, or
 15 $-CO-N-R20-R21$ wherein either R20 and R21 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure $-N-R20-R21$ represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, or

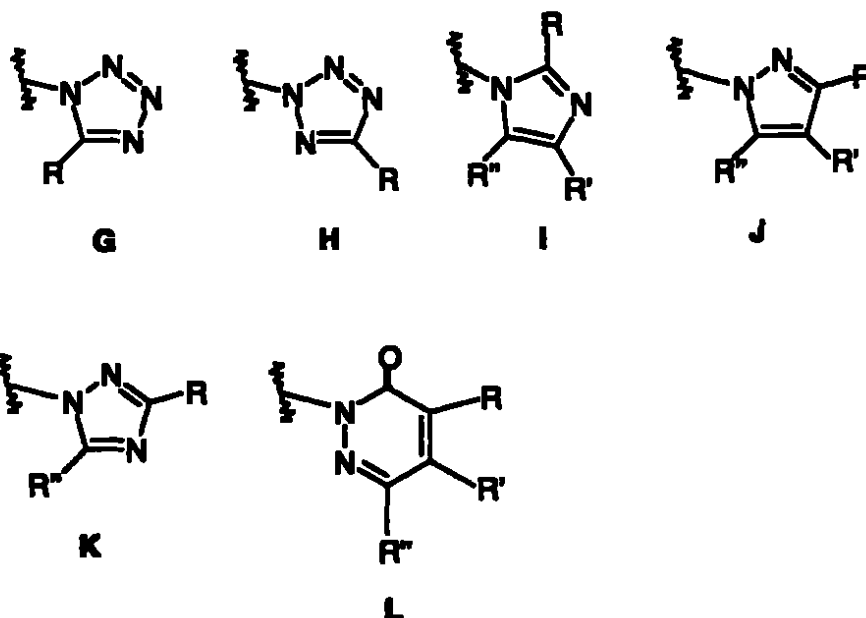
(ii) R11 and R12 are such that Y and V together represent an optionally substituted
 20 unsaturated C3 to C8 carbocyclic ring optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O N and S Benzo or imidazole are preferred for the carbocyclic ring

For option (i), R11 and R12 are preferably independently selected from nitro, carboxylate,
 25 $-COOH$, $-S(=O)-(C1\text{ to }C8\text{ alkyl})$, the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, $-S(=O)-(=O)-(C1\text{ to }C8\text{ alkyl})$, the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl, halogen (preferably F or Cl), phenyl, $-O(C1-C8\text{ alkyl})$, preferably $-O$ -methyl, $-O$ -ethyl or $-O(C3\text{ to }C6\text{ alkyl})$, $-S(C1-C8\text{ alkyl})$ preferably $-S$ -methyl, $-S$ -ethyl or $-S(C3\text{ to }C6\text{ alkyl})$, OH, $OCHF_2$ OCH_2F OCF_3 CHF_2 , CH_2F , CF_3 $-C(=O)NRR'$, wherein R and
 30 R' are independently selected from H and C1 to C8 alkyl (preferably methyl, ethyl, propyl

isopropyl, or C2 to C6 alkyl), or the structure NR' represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, and -NR''(CO)NHR' or -NH(CO)NHR' or -(CH₂)_j-(CO)NHR'', or -(CH₂)_j-(CO)R'', or -NR'(SO₂)R''', or -NH(SO₂)R',

- 5 wherein R'' and R''' independently represent C1 to C6 alkyl (preferably C1 or C2) and j represents an integer from 1 to 6, preferably 1 or 2

In another preferred embodiment, W represents G, H, I, J, K or L



- 10 wherein R, R' and R'' are independently selected from H halo, C1 to C8 alkyl, C1 to C8 thioalkyl, C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, -Z^S-aryl, -Z^S-(C1 to C8 alkyl) or Z^S-(C3 to C8 cycloalkyl), wherein Z^S represents O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally contains from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, nitro, C1 to C8 alkylthio, -C(O)O-R22 wherein R22 represents H or C1 to C8 alkyl, or -CO-N-R23-R24
- 15 wherein either R23 and R24 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure -N-R23-R24 represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S

Preferably one or more of R, R' and R'' are independently selected from nitro, carboxylate -COOH -S(=O)-(C1 to C8 alkyl) the alkyl preferably being methyl ethyl or C3 to C6 alkyl, -S(=O)-(=O)-(C1 to C8 alkyl), the alkyl preferably being methyl ethyl or C3 to C6 alkyl, halogen (preferably F or Cl), phenyl, -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl), OH, OCHF₂, OCH₂F, OCF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃ -C(=O)NR¹R², wherein R¹ and R² are independently selected from H and C1 to C8 alkyl (preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl or C2 to C6 alkyl), or the structure NR¹R² represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, and -NR*(CO)NHR**, or -NH(CO)NHR**, or -(CH₂)_j-(CO)NHR** or -(CH₂)_j-(CO)R**, or -NR*(SO₂)R**, or -NH(SO₂)R**, wherein R* and R** independently represent C1 to C6 alkyl (preferably C1 or C2) and j represents an integer from 1 to 6, preferably 1 or 2.

I, J and L are optionally fused to an optionally substituted unsaturated C3 to C8 carbocyclic ring optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S Benzo is preferred for the carbocyclic ring.

X represents S, SO₂, NH O or CH₂ Alternatively, X represents N(C1 to C6 alkyl), more preferably N-methyl or N(C2 to C4 alkyl)

R1 represents -(CH₂)_a-R3, -((CH₂)_bO)_c-R3, -(CH₂)_d-R3', -(CH₂)_e-O-(CH₂)_f-R3', R3 or R3' Preferably R1 represents -(CH₂)_a-CH₃ or -((CH₂)_bO)_c-CH₃ More preferably, R1 is selected from -iso-Bu, -(CH₂CH₂O)₃CH₃, -(CH₂CH₂)₄-morpholinyl, - (CH₂CH₂O)₅CH₃; -(CH₂CH₂)-1-(2-methyl-5-nitro-imidazolyl) -(CH₂CH₂)-1-(1,2,4-triazolyl), and -(CH₂CH₂)-OC(=O)NH-Ph

R2 represents C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, and most preferably methyl), O(C3 to C8 cycloalkyl), preferably O-cyclopropyl, or O-cyclobutyl or O-cyclopentyl, O(C1 to C6 alkyl) preferably Omethyl or O(C2 to C4 alkyl), halo, preferably Cl or F CHal₃, CHHal₂, CH₂F, OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂F wherein Hal represents halogen (preferably F), N-R4-R5, wherein R4 and R5 independently represent H or C1 to C8 alkyl (preferably methyl or C2 to C6 alkyl or C2 to C4 alkyl), or N-R4-R5 represents an optionally substituted C3 to C8 preferably C3 to C6, heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, H, COOR' or COR', R' representing H or C1 to C6 alkyl (preferably methyl, ethyl), or CH₂OH. For optional substitution of the heterocyclic ring represented by N-R4-R5, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl) phenyl OCF₃, OCHF₂ -O(C1-C8 alkyl) preferably -O-methyl -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl) - C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or - C(O)O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O-phenyl, -O-phenyl, -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably - C(O)-methyl -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl), -C(O)OH, -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl) OH halogen (eg, F Cl or Br) NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl) and nitro

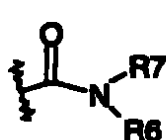
R3 represents H, C1 to C6 alkyl, optionally substituted C3 to C8, preferably C3 to C6, cycloalkyl optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O N and S, optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure (eg, phenyl) optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, or an optionally substituted 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic heterocyclic ring structure containing from 1 to 5 heteroatoms independently selected from O, N and S Preferably the cycloalkyl contains heteroatoms and is selected from morpholiny (4-morpholiny), piperaziny (preferably 1-piperaziny), tetrazoly (preferably 1,2,3,4-tetrazol-2-yl), imidazoly (eg, 1-imidazoly) and triazoly (eg, 1-(1,2,4-triazoly)) Preferred examples of the C1 to C6 alkyl are preferably C2 to C4 alkyl, methyl and butyl (eg, isobutyl) preferred examples of the heterocyclic ring structure are imidazopyridazine (more preferably 6-

imidazo[1,2-b]pyridazine) and imidazolyl (more preferably 1-imidazolyl) For optional substitution of the cycloalkyl, aryl or heterocyclic ring, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl more preferably methyl) and nitro

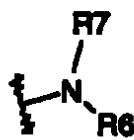
5

R3' represents -Z-M wherein Z represents O, S or NH and M represents H, an optionally substituted mono- or bi- cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, or an optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure (eg, phenyl) optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, or -Z-M represents B C D, E, F or G

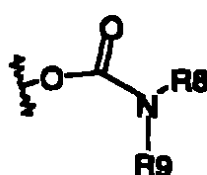
10



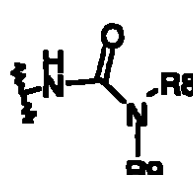
B



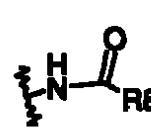
C



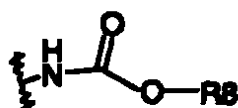
D



E



F



G

15

Preferably the heterocyclic ring structure is selected from imidazopyridazine (more preferably 6-imidazo[1,2-b]pyridazine) and imidazolyl (more preferably 1-imidazolyl) For optional substitution of the aromatic or heterocyclic ring structure, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl) and nitro

20

Most preferably, R3' is selected from -4-morpholinyl -1-(2-methyl-5-nitro-imidazolyl) -1-(1,2,4-triazolyl), and -OC(=O)NH-Ph.

For R6 and R7, either-

- 5 (i) R6 = H, C1 to C8 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring, Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl wherein Z^2 represents O or a bond and the aryl is C6 to C10, optionally substituted and optionally fused to a C5 to C10 heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, optionally substituted C6 to C10 aryl, 10 an optionally substituted 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S (C1 to C8 alkyl)-R, wherein R represents an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S optionally substituted -C(O)O(C1-C8 alkyl), optionally substituted -C(O)O-phenyl, optionally substituted -C(O)(C1-C8 alkyl), optionally substituted -C(O)-phenyl, or F and 15
- R7 = H, C1 to C8 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring, (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10 and optionally substituted, optionally substituted C6 to C10 aryl, or an optionally 20 substituted 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S or
- (ii) the structure -N-R6-R7 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R6-R7 being optionally substituted 25

For R6 in option (i), preferably the C1 to C8 alkyl or the C1 to C8 alkyl in Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl or the C1 to C8 alkyl in (C1 to C8 alkyl)-R or the C1 to C8 alkyl in -C(O)O(C1-C8 alkyl) or the C1 to C8 alkyl in -C(O)(C1-C8 alkyl) is selected from C2 to C6 alkyl, methyl, ethyl, propyl (eg, isopropyl), butyl (eg, isobutyl or *tert*-butyl) and pentyl

- 30 Preferably where C6 to C10 aryl is mentioned, the aryl is phenyl Preferably Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl represents Z^2 -(C1 to C8 alkyl)benzodioxol Preferably for R6, where a

- heterocyclic ring structure is mentioned, this is selected from furyl (eg, 2-furyl), tetrahydrofuranyl (eg, tetrahydro-2-furanyl), thienyl (eg, 2-thienyl), morpholinyl (eg, 4-morpholinyl), isoxazolyl (eg, 4-isoxazolyl or 5-isoxazolyl), dioxoimidazolidinyl (eg, 2,5-dioxoimidazolidinyl), pyrazinyl dioxotetrahydropuranyl (eg, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-yl) benzofuranyl (eg 2-benzofuranyl), pyridyl (eg, 2-pyridyl or 3-pyridyl) quinolyl (eg 4-quinolyl), pyrrolidinyl (eg, 2-pyrrolidinyl) piperazinyl (eg, 1-piperazinyl) imidazopyridazinyl (eg imidazo[1,2-*b*]pyridazinyl) and tetrazolyl (eg, tetrazol-2-yl, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl) Preferably for Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl, the aryl is optionally fused to a heterocyclic ring structure selected from furan, tetrahydrofuran, thiophene, morpholine, isoxazole, dioxoimidazolidine (eg, 2,5-dioxoimidazolidine), pyrazine, dioxotetrahydropurine (eg 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purine), benzofuran, pyridine, quinoline, pyrrolidine, piperazine, imidazopyridazine (eg, imidazo[1,2-*b*]pyridazine) and tetrazole (eg, 1,2,3,4-tetrazole) Preferably the C3 to C8 cycloalkyl is selected from cyclopropyl C4 to C6 cycloalkyl and cyclopentyl For optional substitution of the cycloalkyl, aryl, heterocycle or heterocyclic ring structure, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl), phenyl, -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O-phenyl, -O-phenyl -C(O) (C1-C8 alkyl) preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl) , -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl), OH, halogen (eg, F Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl), and nitro.
- For option (ii), the C3 to C8 heterocyclic ring is preferably selected from piperidinyl (eg, 1-piperidinyl), piperazinyl (eg, 1-piperazinyl), morpholinyl (eg, 4-morpholinyl) and tetrazolyl (eg, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl) Preferably the C6 to C10 ring structure is selected from cyclohexyl and a benzo ring. For optional substitution of -N-R6-R7, at least one(eg one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl), phenyl, OCF₃ OCHF₂, -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O(C1-C8 alkyl)

preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl)
 -O-phenyl, -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to
 C6 alkyl), -C(O)OH, -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6
 alkyl), OH halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to
 5 C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably
 R=R'=methyl), and nitro

For R8 and R9, either-

(i) R8 = H C1 to C12 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused
 10 to a benzo ring optionally substituted (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is
 C6 to C10; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)R, where R represents a
 mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6
 heteroatoms independently selected from O, N and S or R represents a mono-
 bi- or tri-cyclic C3 to C13 cycloalkyl, optionally substituted C6
 15 to C10 aryl, an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered
 heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O,
 N and S, or -C(O)-O-Ar, wherein Ar represents optionally substituted C6 to
 C10 aryl, and

R9 = H, or

20 (ii) the structure -N-R8-R9 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing
 from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally
 fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R8-R9 being optionally substituted.

For R8 in option (i), preferably C1 to C12 alkyl is selected from C1 to C8 alkyl, C2 to C6
 25 alkyl, methyl, propyl (eg, isopropyl), butyl (eg, isobutyl or *tert*-butyl), pentyl and
 adamantyl (eg, 1-adamantyl) For C1 to C8 alkyl in (C1 to C8 alkyl)aryl or (C1 to C8
 alkyl)R, the alkyl is selected from C2 to C6 alkyl, methyl, propyl (eg, isopropyl) butyl (eg,
 isobutyl or *tert*-butyl) and pentyl Preferably where C6 to C10 aryl is mentioned, the aryl
 is phenyl Preferably Z²-(C1 to C8 alkyl)aryl represents Z²-(C1 to C8 alkyl)benzodioxol.
 30 Preferably where a 5 to 10 membered heterocycle is mentioned, this is selected from
 benzofuryl (eg, benzofur-2-yl), furyl (eg, 2-furyl), tetrahydrofuryl (eg, tetrahydro-2-
 furyl), thienyl (eg, 2-thienyl), morpholinyl (eg, 4-morpholinyl), isoxazolyl (eg, 4-

isoxazolyl or 5-isoxazolyl), dioxoimidazolidinyl (eg, 2,5-dioxoimidazolidinyl), pyrazinyl dioxotetrahydropurinyl (eg, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl), benzofuranyl (eg, 2-benzofuranyl), pyridyl (eg, 2-pyridyl or 3-pyridyl), quinolyl (eg, 4-quinolyl) pyrrolidinyl (eg, 2-pyrrolidinyl) piperazinyl (eg, 1-piperazinyl), imidazopyridazinyl (eg, imidazo[1,2-
5 b]pyridazinyl) and tetrazolyl (eg, tetrazol-2-yl, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl) Preferably the C3 to C8 cycloalkyl is selected from cyclopropyl C4 to C6 cycloalkyl and cyclopentyl For optional substitution of the cycloalkyl, alkylaryl, aryl or heterocycle, at least one (eg, one two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl), phenyl, OCF₃, OCHF₂, -O(C1-C8
10 alkyl) preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O-phenyl, -O-phenyl, -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl) , -C(O)OH, -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl), OH, halogen (eg, F, Cl or Br), NRR where R and R' are independently
15 H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl) and nitro

For option (ii), the C3 to C8 heterocyclic ring is preferably selected from piperidinyl (eg, 1-piperidinyl), piperazinyl (eg, 1-piperazinyl), morpholinyl (eg, 4-morpholinyl) and
20 tetrazolyl (eg, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl) Preferably the C6 to C10 ring structure is selected from cyclohexyl and a benzo ring. For optional substitution of -N-R8-R9, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl), phenyl OCF₃, OCHF₂, -O(C1-C8 alkyl) preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O(C1-C8 alkyl)
25 preferably -C(O)O-methyl -C(O)O-ethyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl) -O-phenyl, -C(O) (C1-C8 alkyl) preferably -C(O)-methyl -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl) -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl), OH, halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl), and nitro

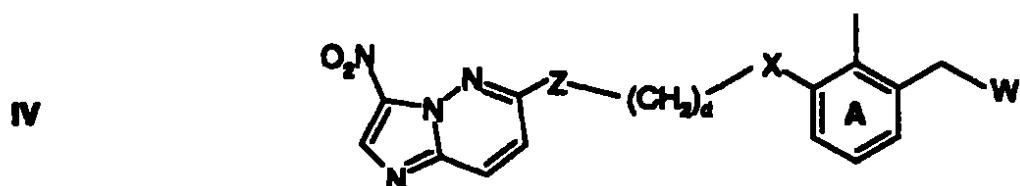
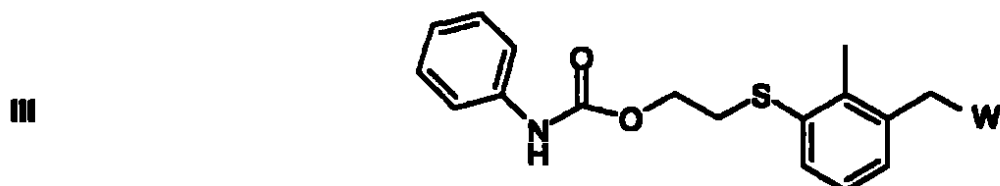
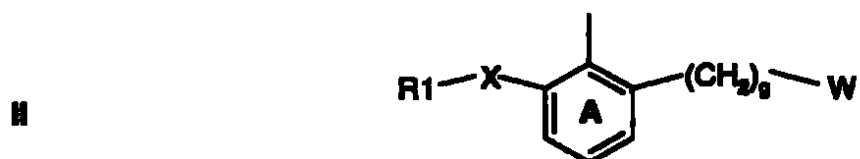
30 In formula I, a represents 1, 2, 3 4 or 5 (preferably 1 or 2), each b independently represents 1 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2), each c independently represents 1, 2 3, 4 or 5 (preferably

1 or 2), d represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2), e represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2) f represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2), and g represents zero or an integer from 1 to 5 (preferably 1)

- 9 In the present specification, unless otherwise indicated, an alkyl substituent may be linear or branched.

Where optional substitution of aryl or an unsaturated C3 to C8 carbocyclic ring is mentioned, the substituent can be selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, and most preferably methyl); O(C3 to C8 cycloalkyl), preferably O-cyclopropyl, or O-cyclobutyl or O-cyclopentyl, O(C1 to C6 alkyl), preferably Omethyl or O(C2 to C4 alkyl), halo, preferably Cl or F; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂Hal wherein Hal represents halogen (preferably F) N-R-R , wherein R and R independently represent H or C1 to C8 alkyl (preferably methyl or C2 to C6 alkyl or C2 to C4 alkyl) , or
 15 N-R-R' represents an optionally substituted C3 to C8, preferably C3 to C6, heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, H, COOR'' or COR'', R'' representing H or C1 to C6 alkyl (preferably methyl, ethyl) or CH₂OH For optional substitution of the heterocyclic ring represented by N-R-R , at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected
 20 from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl), phenyl, OCF₃, OCHF₂, -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl), -C(O)O-phenyl -O-phenyl -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl) , -C(O)OH, -S(C1-C8 alkyl),
 25 preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl), OH, halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl) and nitro

Preferred compounds are selected from compounds II, III and IV

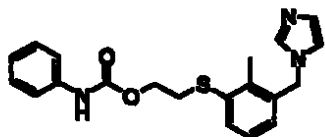


5

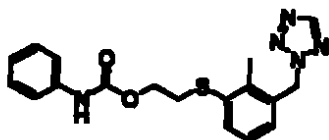
For formula IV, preferably Z represents S, preferably d represents 3

Specific examples of compounds according to the invention are given in Table 1. In the
 10 table, mass spectral molecular ion data are reported in units of m/z (mass/charge) in
 Daltons

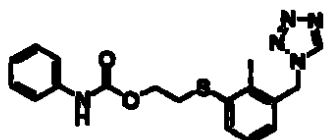
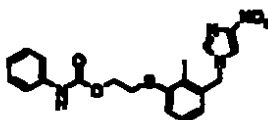
Table 1

5 **compound 1****2-([3-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate****Mass spec' molecular ion M+H=368**

10

15 **compound 2****2-([2-methyl-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate****Mass spec' molecular ion M+H=370**

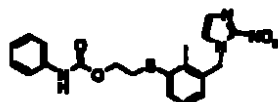
20

**compound 3****2-([2-methyl-3-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate**25 **Mass spec' molecular ion M+H=370****compound 4**

2-((2-methyl-3-[(4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=413$

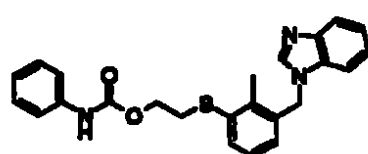
5



compound 5

10 2-((2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=413$

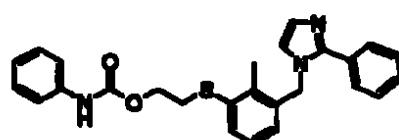


15

compound 6

2-([3-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

20 Mass spec' molecular ion $M+H=418$



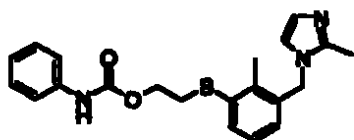
compound 7

25

2-((2-methyl-3-[(2-phenyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=444$

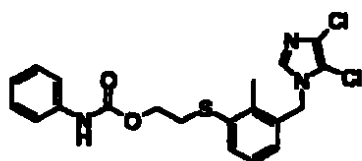
30



compound 8

2-((2-methyl-3-((2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfany)ethyl
phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=382$



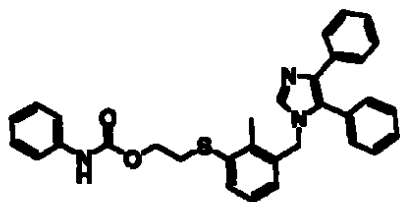
10

compound 9

2-((3-((4,5-dichloro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl
phenylcarbamate

15

Mass spec' molecular ion $[M-H]^- = 434$



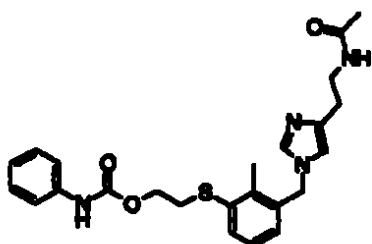
20

compound 10

2-((3-((4,5-diphenyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl
phenylcarbamate

25

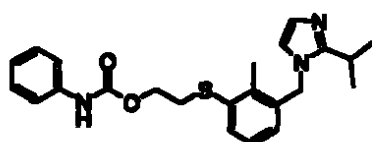
Mass spec' molecular ion $M+H=520$



compound 11

2-([3-((4-[2-(acetamino)ethyl]-1H-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

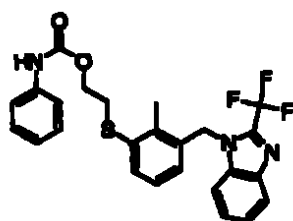
Mass spec' molecular ion $M+H=453$



compound 12

2-([3-((2-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

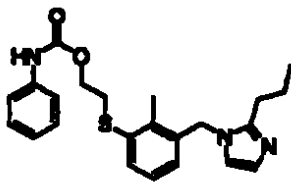
Mass spec' molecular ion $M+H=410$



compound 13

2-((2-methyl-3-([2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-1-yl]methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

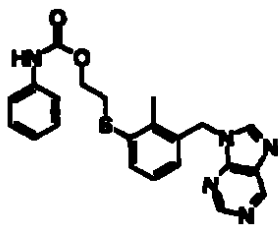
Mass spec' molecular ion $M+H=486$



compound 14

2-({2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

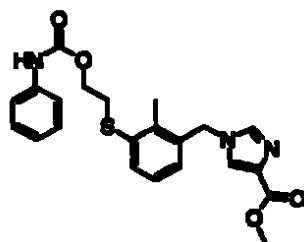
Mass spec molecular ion $M+H=410$



compound 15

2-({2-methyl-3-(9*H*-purin-9-ylmethyl)phenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

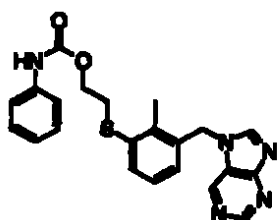
Mass spec' molecular ion $M+H=420$



compound 16

methyl 1-[3-({2-[(aminocarbonyl)oxy]ethyl}sulfanyl)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylate

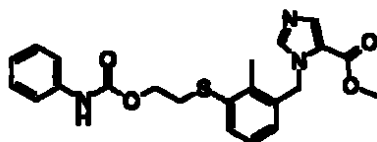
Mass spec' molecular ion $M+H=426$, $M+Na=448$

**compound 17**

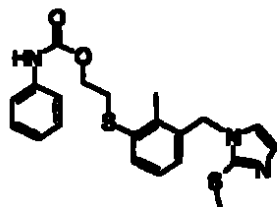
2-([2-methyl-3-(7H-purin-7-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

5

Mass spec' molecular ion M+H=420

10 **compound 18**

methyl 1-[3-((2-((anilincarbonyl)oxy)ethyl)sulfanyl)-2-methylbenzyl]-1H-imidazole-5-carboxylate

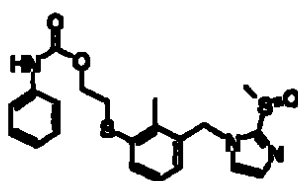
15 **Mass spec' molecular ion M+H=426, M+Na=448****compound 19**

20

2-((2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion. M+Na=436

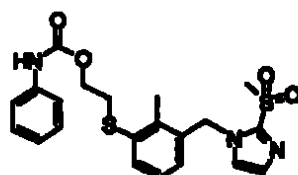
25



compound 20

2-[(2-methyl-3-([2-(methylsulfinyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl)phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate

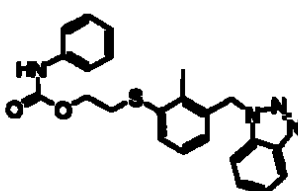
Mass spec' molecular ion. $M+Na=452$



compound 21

2-[(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl)phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate

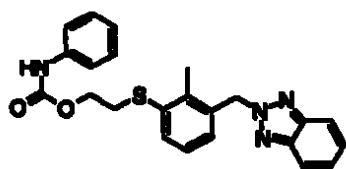
Mass spec' molecular ion $M+Na=468$



compound 22

2-([3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+Na=441$

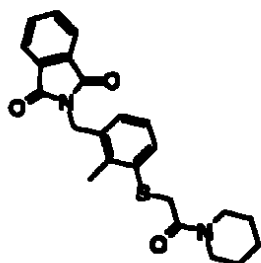


compound 23

2-([3-(2*H*-1,2,3-benzotriazol-2-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

5

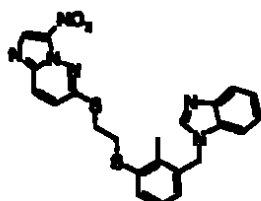
Mass spec' molecular ion $M+Na=441$



10 compound 24

2-(2-methyl-3-([2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

15 NMR data. 1H NMR (dmso- d_6 , ppm), 1.41-1.57 (3 x m, 6H, pip-H), 2.40 (s, 3H, Ph-CH₃), 3.90 (s, 2H, SCH₂), 4.79 (s, 2H, PhCH₂N), 6.97 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ph-H), 7.12 (t, 1H, $J=7.7$ Hz, Ph-H), 7.36 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ph-H), 7.88-7.94 (2 x m, 4H, Phth-H)



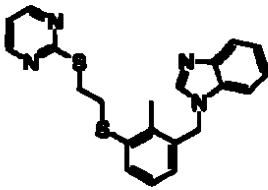
20

compound 25

6-([2-([3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl]sulfanyl]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

25

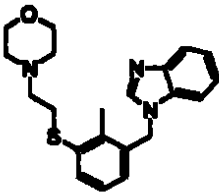
Mass spec' molecular ion. $M+H=477$



compound 26

5 1-(2-methyl-3-([2-(2-pyrimidinylsulfanyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1H-benzimidazole

Mass spec' molecular ion $M+H=393$



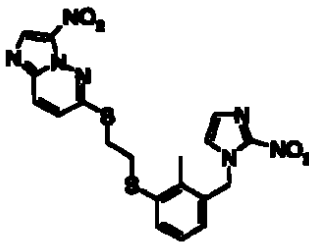
10

compound 27

1-(2-methyl-3-([2-(4-morpholinyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1H-benzimidazole

15

$M+H=368$



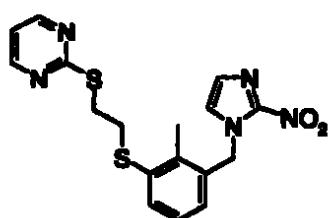
compound 28

20

2-methyl-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 2-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)sulfanyl]ethyl sulfide

Mass spec' molecular ion $M+H=472$

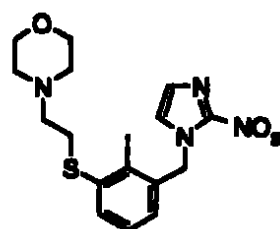
25



compound 29

2-methyl-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 2-(2-pyrimidinylsulfanyl)ethyl sulfide

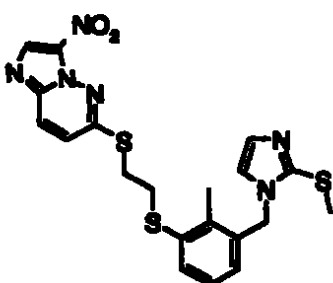
Mass spec molecular ion M+H=388



compound 30

2-methyl-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 2-(4-morpholinyl)ethyl sulfide

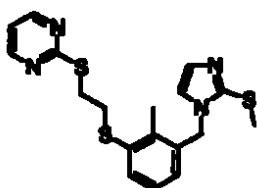
Mass spec' molecular ion M+H=363



compound 31

6-({2-[(2-methyl-3-[[2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]phenyl)sulfanyl]ethyl}sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine

Mass spec' molecular ion. M+H=473

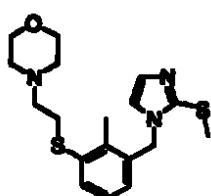


compound 32

5 **2-((2-methyl-3-((2-(methylsulfonyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)pyrimidine**

Mass spec' molecular ion M+H=389

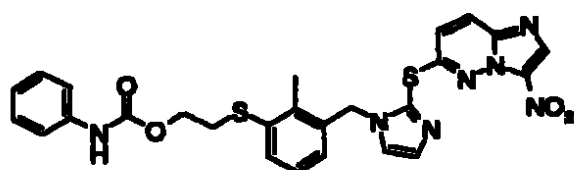
10



compound 33

15 **4-((2-methyl-3-((2-(methylsulfonyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl)morpholine**

Mass spec molecular ion M+H=364



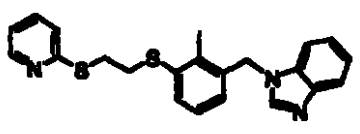
20

compound 34

25 **2-((2-methyl-3-((2-((3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)sulfonyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate**

25

Mass spec' molecular ion M+H=562

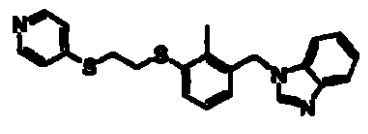


compound 35

1-(2-methyl-3-([2-(2-pyridinylsulfanyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole

5

Mass spec' molecular ion. $M+H=392$



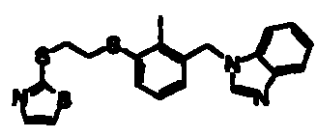
10

compound 36

1-(2-methyl-3-([2-(4-pyridinylsulfanyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole

Mass spec' molecular ion $M+H=392$, $M+Na=414$

15

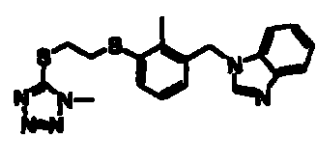


compound 37

20

1-(2-methyl-3-([2-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole

Mass spec' molecular ion $M+H=398$



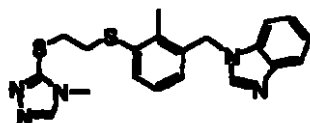
25

compound 38

3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl 2-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]ethyl sulfide

30

Mass spec molecular ion $M+H=387$

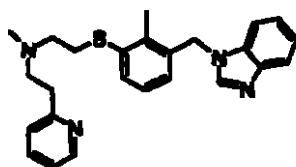


compound 39

3-((1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl 2-((4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl)ethyl sulfide

Mass spec' molecular ion $M+H=396$

10

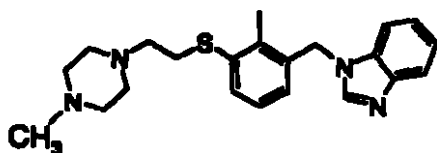


compound 40

2-((3-((1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-methyl-*N*-(2-(2-pyridinyl)ethyl)-1-ethanamine

Mass spec' molecular ion $M+H=417$

15



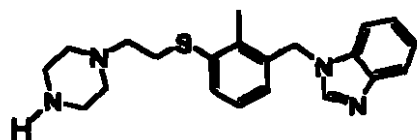
20

compound 41

1-(2-methyl-3-([2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole

Mass spec' molecular ion $M+H=381$

25

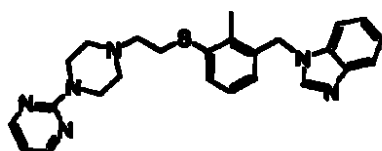


compound 42

1-(2-methyl-3-[[2-(1-piperazinyl)ethyl]sulfanyl]benzyl)-1*H*-benzimidazole

Mass spec molecular ion $M+H=367$

5

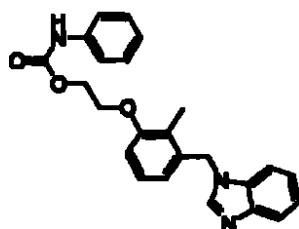


compound 43

10 1-[2-methyl-3-((2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]ethyl)sulfanyl)benzyl]-1*H*-benzimidazole

Mass spec' molecular ion $M+H=445$

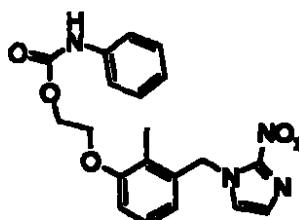
15



compound 44

20 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy]ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion. $M+H=402$

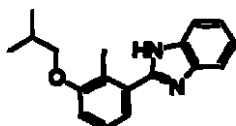


25 compound 45

2-[2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy]ethyl phenylcarbamate

NMR data. ^1H NMR (dmso- d_6 , ppm), 2.17 (s, 3H, Ph-CH₃), 4.25 (t, 2H, $J=4.3$ Hz, OCH₂), 4.48 (t, 2H, $J=4.3$ Hz, OCH₂), 5.64 (s, 2H, PhCH₂N), 6.20 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ar-H), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.14 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, Ar-H), 7.29 (m, 3H, Ar-H), 7.49 (d, 2H, $J=7.9$ Hz, Ar-H)

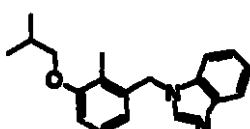
5



compound 46

10 2-(3-isobutoxy-2-methylphenyl)-1H-benzimidazole

Mass spec' molecular ion $M+H=281$

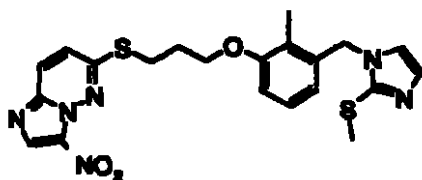


15

compound 47

1-(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)-1H-benzimidazole

20 Mass spec' molecular ion $M+H=295$



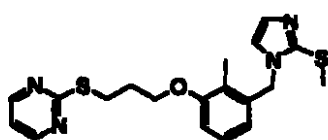
compound 48

25

6-[[3-(2-methyl-3-[[2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]phenoxy)propyl]sulfanyl]-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine

Mass spec' molecular ion $M+H=471$

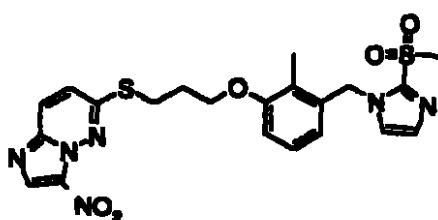
30



compound 49

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)phenoxy)propyl]sulfanyl)pyrimidine

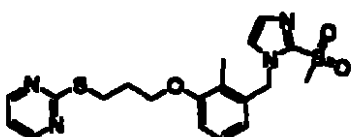
Mass spec' molecular ion $M+H=387$



compound 50

6-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)phenoxy)propyl]sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine

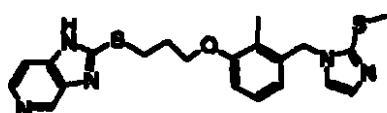
Mass spec' molecular ion $M+H=503$



compound 51

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)phenoxy)propyl]sulfanyl)pyrimidine

Mass spec' molecular ion $M+H=419$

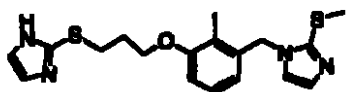


compound 52

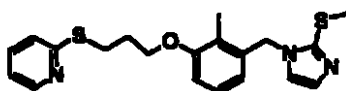
2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine

5

Mass spec' molecular ion $M+H=426$

10 **compound 53**

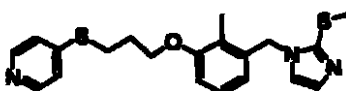
1-[3-[3-(1*H*-imidazol-2-ylsulfanyl)propoxy]-2-methylbenzyl]-2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazole

15 **Mass spec' molecular ion $M+H=375$** 20 **compound 54**

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl)pyridine

Mass spec' molecular ion $M+H=386$

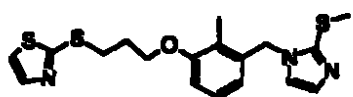
25

30 **compound 55**

4-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl)pyridine

Mass spec' molecular ion $M+H=386$

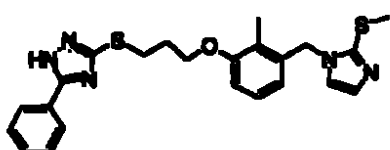
35



compound 56

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl]sulfanyl)-1,3-thiazole

Mass spec' molecular ion $M+H=392$



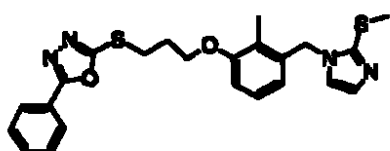
10

compound 57

3-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl]sulfanyl)-5-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole

15

Mass spec' molecular ion $M+H=452$



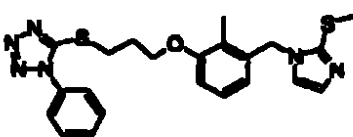
20

compound 58

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl]sulfanyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole

25

Mass spec' molecular ion $M+H=453$



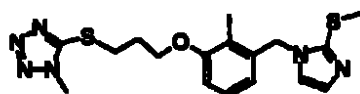
30

compound 59

5-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl)-1-phenyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazole

Mass spec' molecular ion $M+H=453$

5

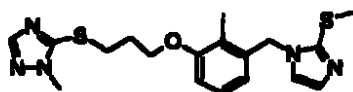


compound 60

10 2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-((1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl)propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=391$

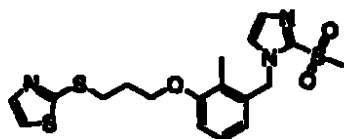
15



compound 61

20 2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-((1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)sulfanyl)propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=390$

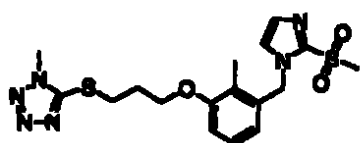


25

compound 62

30 2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl)-1,3-thiazole

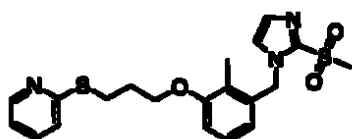
Mass spec molecular ion $M+Na=445$



compound 63

methyl 1-(2-methyl-3-(3-((1-methyl-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl)propoxy)benzyl)-1H-imidazol-2-yl sulfone

Mass spec' molecular ion M+H=423



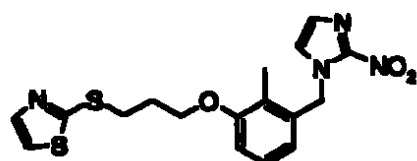
10

compound 64

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl]sulfanyl)pyridine

15

Mass spec' molecular ion M+H=418



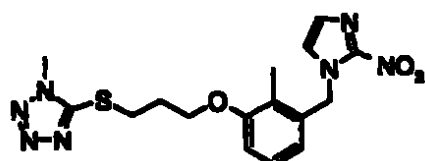
20

compound 65

2-methyl-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl)propyl ether

25

Mass spec' molecular ion M+H=391

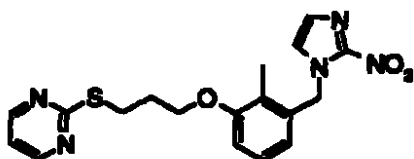


compound 66

2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether

5

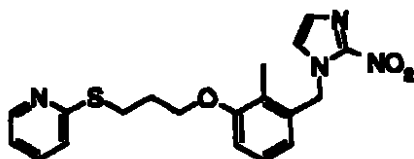
Mass spec' molecular ion $M+H=390$



10 compound 67

2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propyl ether

15 Mass spec' molecular ion $M+H=386$

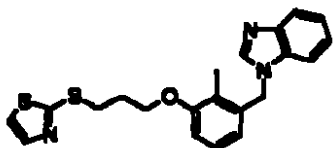


20 compound 68

2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyridinylsulfanyl)propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=385$

25

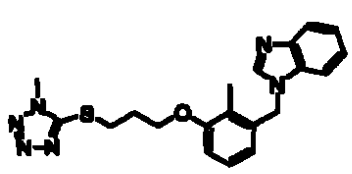


30 compound 69

1-[2-methyl-3-[3-(1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl]propoxy]benzyl}-1*H*-benzimidazole

30

Mass spec' molecular ion $M+H=396$

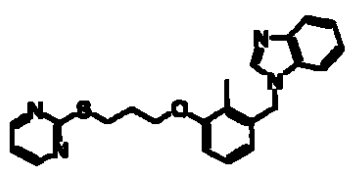


compound 70

3-((1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl 3-[(1-methyl-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=395$

10

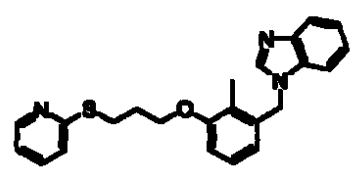


compound 71

1-(2-methyl-3-[3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propoxy]benzyl)-1H-benzimidazole

15

Mass spec' molecular ion $M+H=391$

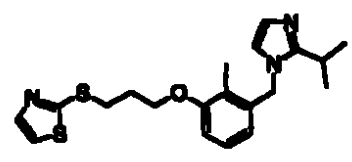


compound 72

1-(2-methyl-3-[3-(2-pyridinylsulfanyl)propoxy]benzyl)-1H-benzimidazole

Mass spec molecular ion $M+H=390$

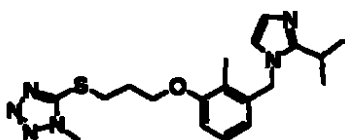
25



compound 73

3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)propyl ether

5 Mass spec' molecular ion $M+H=388$



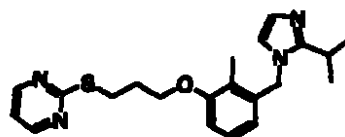
compound 74

10

3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=387$

15



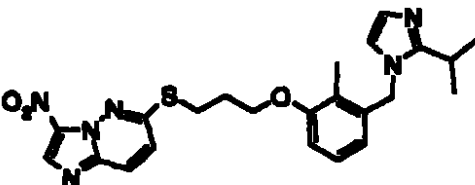
compound 75

20

3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=383$

25

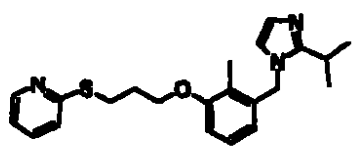


compound 76

30

3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)sulfanyl]propyl ether

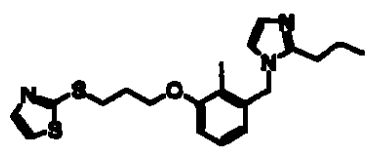
Mass spec' molecular ion $M+H=467$



compound 77

3-[(2-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-(2-pyridylsulfanyl)propyl ether

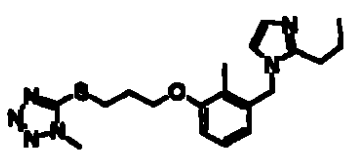
Mass spec' molecular ion $M+H=382$



compound 78

2-methyl-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)propyl ether

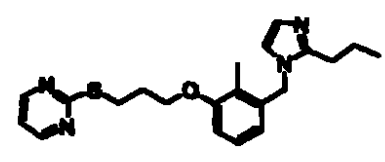
Mass spec' molecular ion. $M+H=388$



compound 79

2-methyl-3-[(2-propyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(1-methyl-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=387$

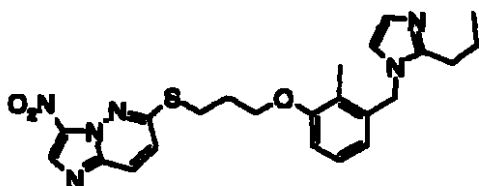


compound 80

2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propyl ether

5

Mass spec' molecular ion $M+H=383$

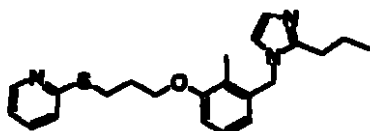


10 compound 81

2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)sulfanyl]propyl ether

15

Mass spec' molecular ion $M+H=467$



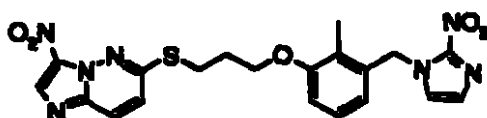
compound 82

20

2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyridinylsulfanyl)propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=382$

25

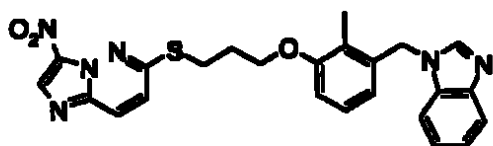


compound 83

30

2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)sulfanyl]propyl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=470$



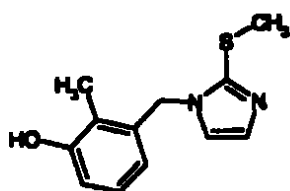
compound 84

5

3-((1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)sulfanyl]propyl ether

Mass spec' molecular ion. $M+H=476$

10

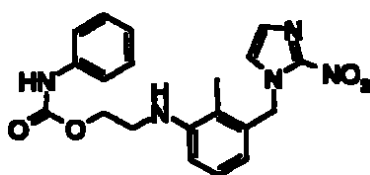


compound 85

15

2-methyl-3-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]phenol

Mass spec' molecular ion $M+H=235$



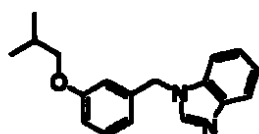
20

compound 86

2-[[2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]anilino]ethyl phenyl carbonate

25

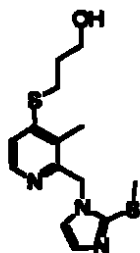
Mass spec' molecular ion. $M+H=396$



compound 87

1-(3-isobutoxybenzyl)-1*H*-benzimidazole

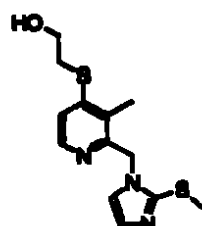
Mass spec' molecular ion $M+H=281$



compound 88

3-[(3-methyl-2-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-propanol

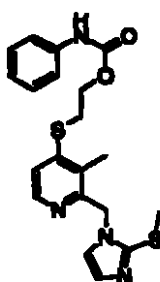
Mass spec' molecular ion $M+H=310$



compound 89

2-[(3-methyl-2-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-ethanol

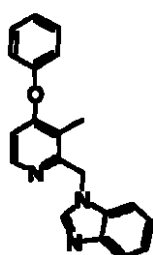
Mass spec' molecular ion $M+H=296$



compound 90

2-[(3-methyl-2-[(2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4-pyridinyl)sulfany]ethyl phenylcarbamate

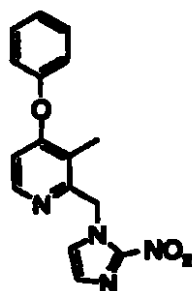
Mass spec' molecular ion $M+H=415$



compound 91

1-[(3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole

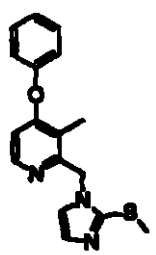
Mass spec' molecular ion $M+H=316$



compound 92

3-methyl-2-[(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4-phenoxy pyridine

Mass spec' molecular ion M+H=311

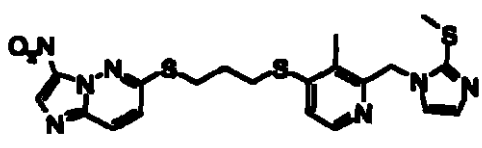


3 compound 93

3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)-4-phenoxy pyridine

Mass spec' molecular ion M+H=312

10

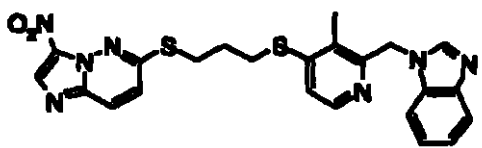


compound 94

15 6-((3-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)-3-methyl-4-pyridinyl)sulfanyl)propyl)sulfanyl-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine

Mass spec' molecular ion M+H=488

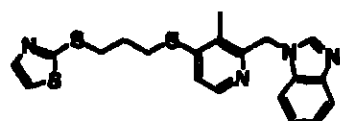
20



compound 95

25 6-([2-(1H-benzimidazol-1-yl)methyl]-3-methyl-4-pyridinyl)sulfanyl]propyl)sulfanyl-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine

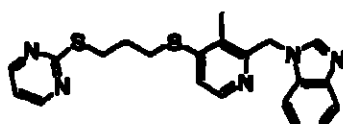
Mass spec' molecular ion M+H=492



compound 96

1-[(3-methyl-4-([3-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)propyl)sulfanyl]-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole

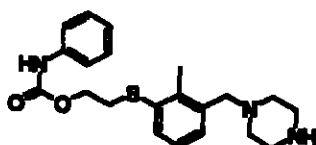
Mass spec' molecular ion $M+H=414$



compound 97

1-[(3-methyl-4-([3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propyl)sulfanyl]-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole

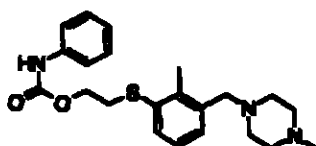
Mass spec' molecular ion. $M+H=409$



compound 98

2-([2-methyl-3-(1-piperazinylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=386$

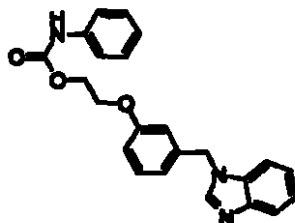


compound 99

2-((2-methyl-3-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=400$

5

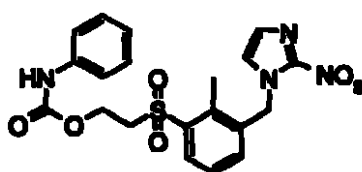


compound 100

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]phenoxyethyl phenylcarbamate

10

Mass spec' molecular ion $M+H=358$

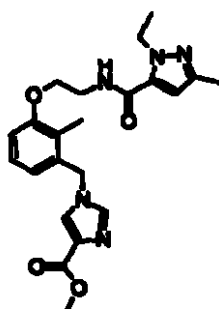


15 compound 101

2-((2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=445$

20

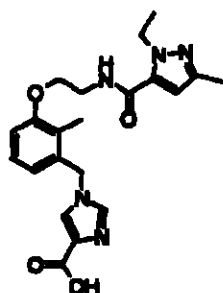


compound 102

methyl 1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylate

Mass spec' molecular ion $M+H=426$

5

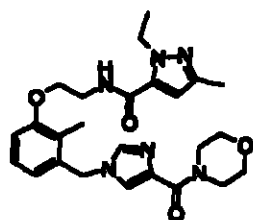


compound 103

10 1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid

Mass spec' molecular ion $M+H=412$

15

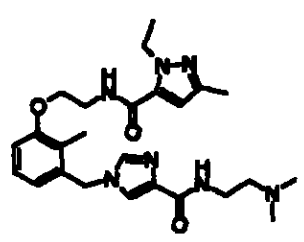


compound 104

20 1-ethyl-3-methyl-N-[2-(2-methyl-3-[[4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]phenoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

Mass spec' molecular ion $M+H=481$

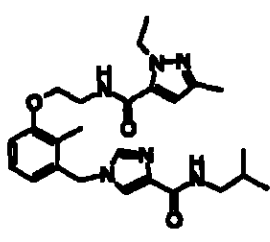
272274



compound 105

N-[2-(3-([4-([2-(dimethylamino)ethyl]amino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenoxy]ethyl]-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

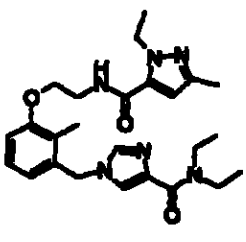
Mass spec' molecular ion $M+H=482$



compound 106

1-ethyl-*N*-[2-[3-([4-([isobutylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenoxy]ethyl]-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

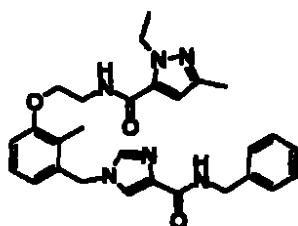
Mass spec' molecular ion $M+H=467$



compound 107

N-[2-[3-([4-([diethylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenoxy]ethyl]-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

Mass spec' molecular ion $M+H=467$

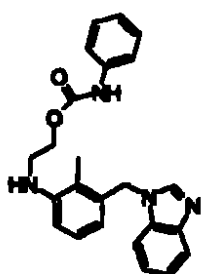


compound 108

5 *N*-[2-[3-({4-[(benzylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl}methyl)-2-methylphenoxy]ethyl]-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

Mass spec' molecular ion. $M+H=501$

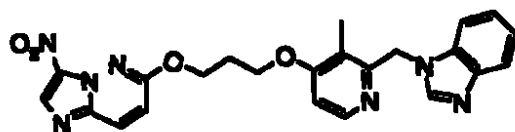
10



compound 109

15 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylanilino]ethyl phenylcarbamate

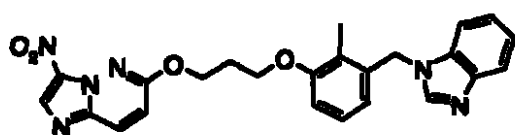
Mass spec' molecular ion $M+H=401$



20 **compound 110**

2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)oxy]propyl ether

25 Mass spec' molecular ion $M+H=460$

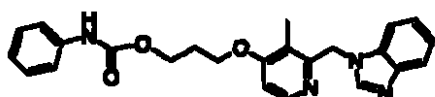


compound 111

3-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy]propyl 3-nitroimidazo[1,2-
b]pyridazin-6-yl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=459$

10

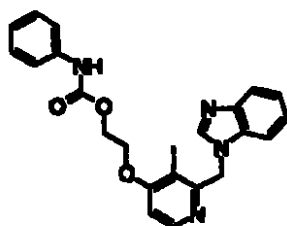


compound 112

3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl phenylcarbamate

15

Mass spec' molecular ion $M+H=417$

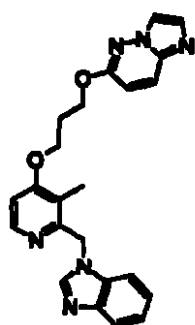


20 compound 113

2-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion. $M+H=403$

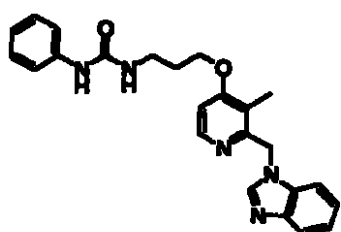
25



compound 114

2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl 3-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yloxy)propyl ether

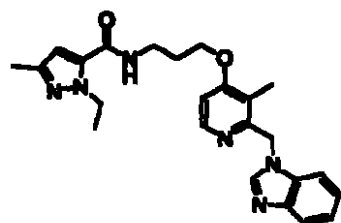
Mass spec' molecular ion $M+H=415$



compound 115

N-(3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-*N'*-phenylurea

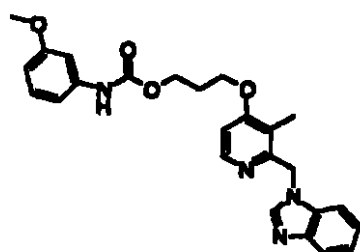
Mass spec' molecular ion $M+H=416$



compound 116

N-(3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

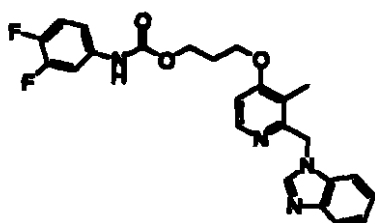
Mass spec' molecular ion $M+H=434$



compound 117

3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl 3-methoxyphenylcarbamate

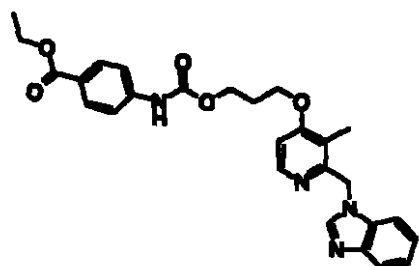
Mass spec' molecular ion $M+H=448$



compound 118

3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl 3,4-difluorophenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=453$

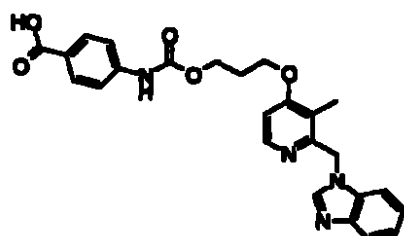


compound 119

ethyl 4-(((3-((2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl)oxy)propoxy)carbonyl)amino)benzoate

Mass spec' molecular ion $M+H=490$

5

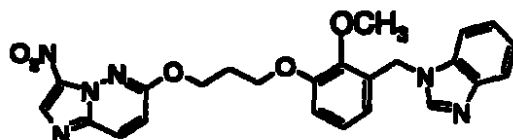


compound 120

10 4-(((3-((2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl)oxy)propoxy)carbonyl)amino)benzoic acid

Mass spec' molecular ion $M+H=461$

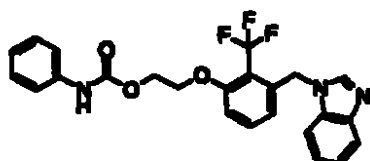
15



compound 121

20 3-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methoxyphenoxy]propyl 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl ether

Mass spec' molecular ion $M+H=475$

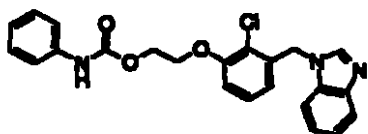


25

compound 122

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl phenylcarbamate

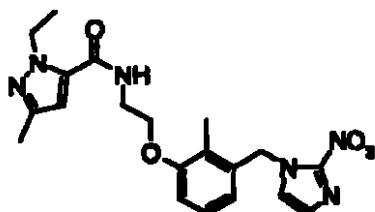
30 Mass spec' molecular ion $M+H=436$



compound 123

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-chlorophenoxy]ethyl phenylcarbamate

Mass spec' molecular ion $M+H=422$



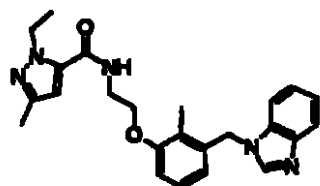
10

compound 124

1-ethyl-3-methyl-N-(2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}ethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

15

Mass spec' molecular ion $M+H=413$



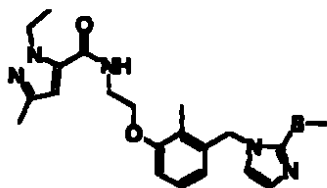
20

compound 125

***N*-{2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy]ethyl}-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide**

25

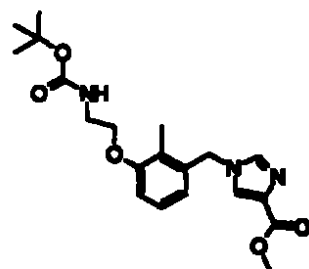
Mass spec' molecular ion $M+H=419$



compound 126

1-ethyl-3-methyl-N-[2-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide

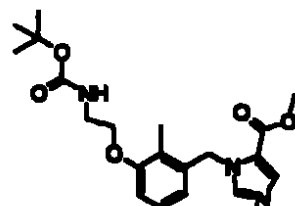
Mass spec' molecular ion $M+H=415$



compound 127

methyl 1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-methylbenzyl)-1H-imidazole-4-carboxylate

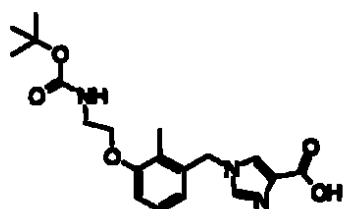
Mass spec' molecular ion. $M+H=390$



compound 128

methyl 1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-methylbenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylate

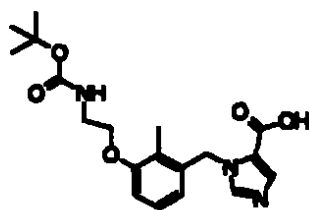
Mass spec' molecular ion $M+H=390$



compound 129

1-(3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethoxy}-2-methylbenzyl)-1H-imidazole-4-carboxylic acid

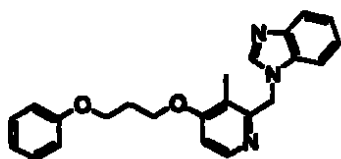
Mass spec' molecular ion M+H=376



compound 130

1-(3-{2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]ethoxy}-2-methylbenzyl)-1H-imidazole-5-carboxylic acid

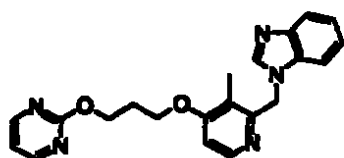
Mass spec' molecular ion. M+H=376



compound 131

1-([3-methyl-4-(3-phenoxypropoxy)-2-pyridinyl]methyl)-1H-benzimidazole

Mass spec' molecular ion M+H=374

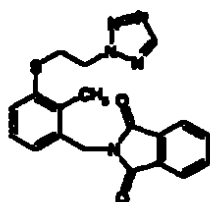


compound 132

1-({3-methyl-4-[3-(2-pyrimidinylloxy)propoxy]-2-pyridinyl}methyl)-1H-benzimidazole

5

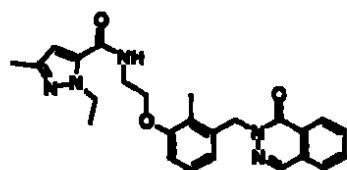
Mass spec' molecular ion $M+H=376$



10 **compound 133**

2-(2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl)ethyl]sulfonyl)benzyl)-1H-isindole-1,3(2H)-dione

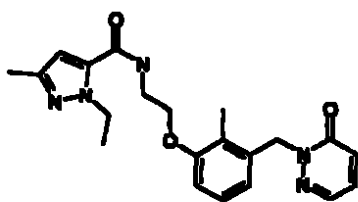
15 **NMR data.** ^1H NMR ($\text{dms}\text{-}d_6$, ppm), 2.19(s, 3H), 3.28(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.60(s, 2H), 4.70(t, $J=6.5$ Hz, 2H), 6.83(d, $J=7$ Hz, 1H), 6.98(t, $J=7$ Hz, 1H), 7.18(d, $J=7$ Hz, 1H), 7.69-7.77(2 x m, 4H), 8.79 (s, 1H)



20 **compound 134**

1-ethyl-3-methyl-N-[2-(2-methyl-3-([1-oxo-2(1H)-phthalazinyl]methyl)phenoxy)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide

25 **Mass spec' molecular ion** $M+H=446$

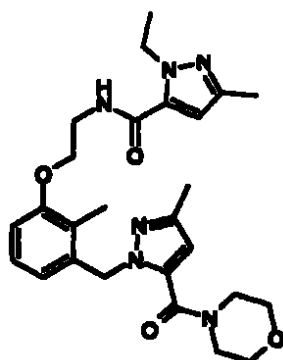


compound 135

1-ethyl-3-methyl-N-[2-(2-methyl-3-[[6-oxo-1(6H)-pyridazinyl]methyl]phenoxy)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide

5

Mass spec' molecular ion $M+H=396$



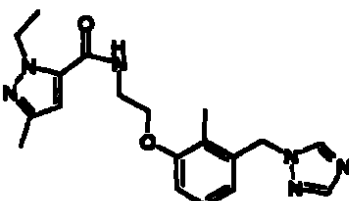
10

compound 136

1-ethyl-3-methyl-N-[2-(2-methyl-3-[[3-methyl-5-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-pyrazol-1-yl]methyl]phenoxy)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide

15

Mass spec molecular ion $M+H=495$



compound 137

20

1-ethyl-3-methyl-N-(2-[2-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenoxy]ethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

Mass Spec M+H = 369

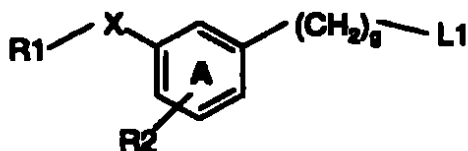
5

The compounds of formula I above may be converted to a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof preferably an acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulfonate or *p*-toluenesulfonate, or an alkali metal salt such as a sodium or potassium salt

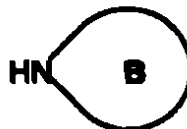
The compounds of formula I can be prepared by a process comprising any one of steps (a) to (c) as follows -

(a) reacting compound V with compound VI

V



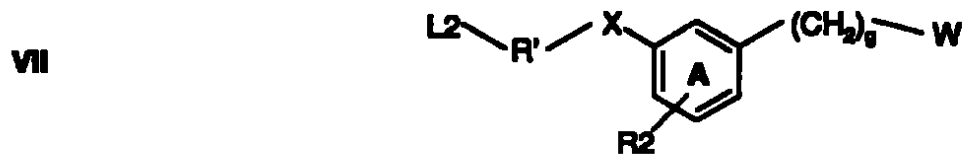
VI



20

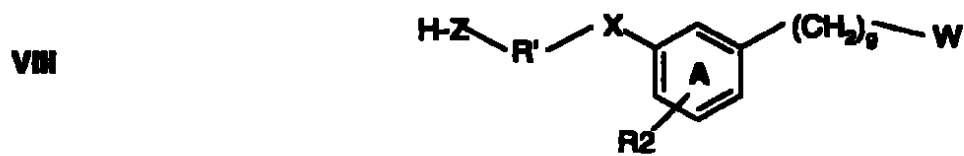
wherein L1 is a leaving group and B represents an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring that is optionally fused to a 3 to 8 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, or

(b) reacting compound VII with H-R''



wherein L2 is a leaving group, R' represents (CH2)_d or (CH2)_e-O-(CH2)_f, and R''
 5 represents R3', with the proviso that R3' does not represent B, D, E, F or G, or

(c) reacting compound VIII with R8-NCO or R8-COOH or R6-NCO or L3-M



10 wherein R' represents (CH2)_d, L3 representing a leaving group, and Z and M being as
 defined in claim 1, with the proviso that Z-M does not represent B, C, D, E, F or G,

(d) reacting compound IX with R1-L4

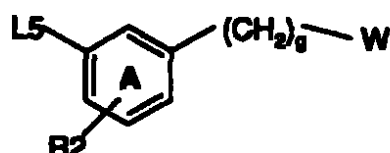


15

wherein L4 represents a leaving group, and with the proviso that X is not CH2 or SO2 and
 that when R1= R3', Z-M does not represent B, C, D, E, F or G;

(e) reacting compound X with R1-XH

X



wherein L5 represents a leaving group, A contains N as a heteroatom either at the 2- or 4-
 5 position relative to L5, and with the proviso that X is not CH₂ or SO₂ and that when R1 =
 R3', Z-M does not represent B, C D, E, F or G

It will be appreciated by those skilled in the art that in the processes of the present
 invention certain functional groups such as hydroxyl or amino groups in the starting
 10 reagents or intermediate compounds may need to be protected by protecting groups. Thus
 the preparation of the compounds of formula (I) may involve, at an appropriate stage, the
 addition and subsequent removal of one or more protecting groups. Thus, in process (a)
 above where R1 represents -(CH₂)₄-NHR and R is H or an alkyl group, a suitable amine
 protecting group can be used during the reaction

15

The protection and deprotection of functional groups is described in 'Protective Groups in
 Organic Chemistry', edited by J W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective
 Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T W Greene and P G.M. Wuts, Wiley-
 Interscience (1991)

20

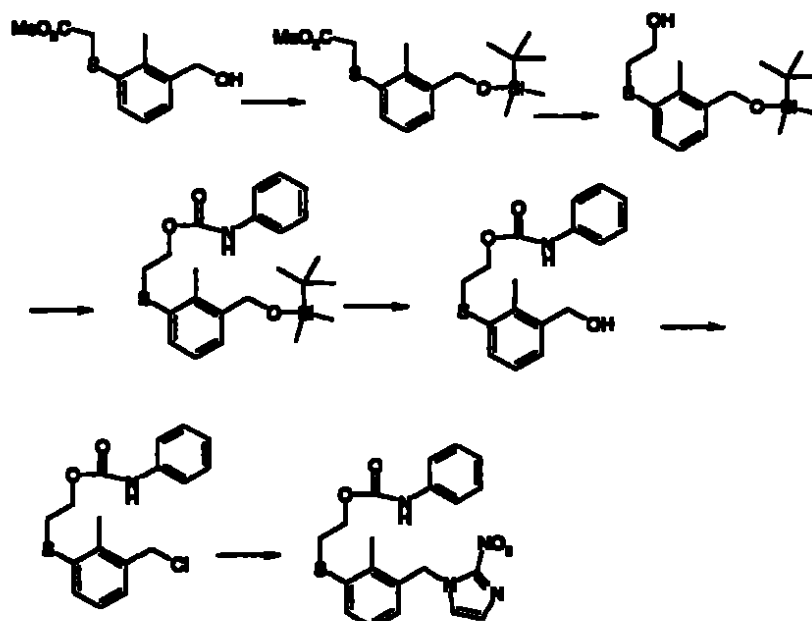
In process (e) above, L5 is preferably sulfonate ester or halogen (more preferably
 chlorine).

The compounds of the present invention have anti-*Helicobacter pylori* activity, ie they can
 25 be administered to a mammalian patient therapeutically to treat *Helicobacter pylori*
 infection in the patient and/or to prevent such infection. A further advantage of
 compounds of the invention is that they are particularly selective for *Helicobacter pylori*

EXPERIMENTAL

Scheme 1

5



methyl 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)acetate

To a solution of 15 ml DMF, 9.8 g methyl 2-([3-(hydroxymethyl)-2-

10 methylphenyl)sulfanyl)acetate, and 5 g imidazole was added 8 g TBS-Cl. The mixture was stirred at room temp for 45 min, diluted with ethyl acetate, washed with 1N HCl, water, brine (2X), dried over $MgSO_4$, evaporated to give 16 g of methyl 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)acetate as a yellow liquid.

15 **2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)-1-ethanol**

To stirred 0°C solution of 14.8 g methyl 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)acetate in 50 ml THF was added 2 g $LiAlH_4$ very slowly and carefully. The resulting suspension was stirred at 0°C for 30 min, then quenched with ~2 ml water and ~1 ml 4 M NaOH. The mixture was filtered, and the solids were rinsed with

THF, the filtrate was diluted with ethyl acetate. The solution was washed with 1N HCl brine, dried over MgSO_4 , and evaporated to give 11 g of 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-ethanol as a yellow liquid

5 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

11 g of 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-ethanol was dissolved in 10 ml THF, 6 ml phenyl isocyanate, and 10 mg 4-dimethylaminopyridine were added, and the mixture was stirred 2h at 50°C. The reaction
10 was diluted with ethyl acetate, washed with 1N HCl (2X) brine, dried over MgSO_4 and evaporated to give 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate as a crude thick oily solid residue. Used without further purification in the next step.

15 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

To a solution of the crude 2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate prepared as above in 20 ml THF was added 17ml 75% aq TBAF (tetrabutylammonium fluoride). The mixture was stirred at RT for 1 hr, diluted with 1N HCl, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over
20 MgSO_4 , and purified by flash chromatography over silica gel 10-30% EtOAc/Hexane. An oily yellowish solid was obtained. This was triturated with hexane, collected on a sintered glass frit and rinsed with hexane to yield 4.43 g 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate as a white powder.

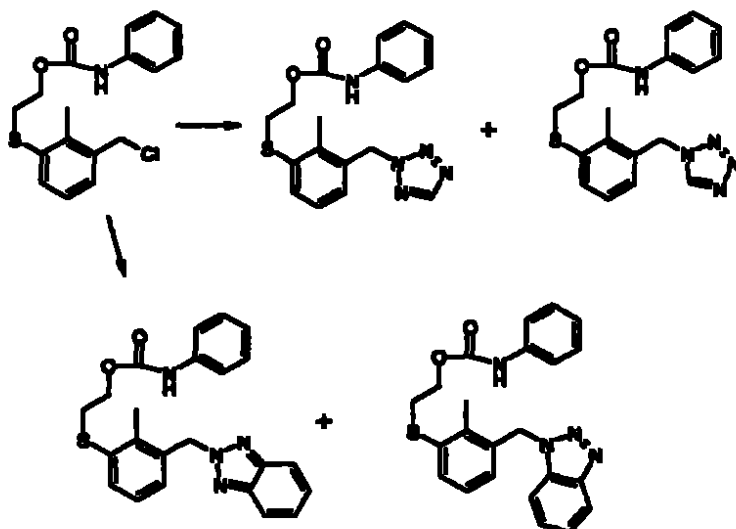
25 2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

A solution of 0.5 g of 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate in 3 ml THF was cooled to 0°C, 1 ml SOCl_2 was added, the cold bath was removed, and the mixture was stirred for 45 min. Evaporation and trituration with hexane gave 0.525 g of 2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl
30 phenylcarbamate as an off-white solid.

2-((2-methyl-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

0.5 g of 2-[[3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl]ethyl phenylcarbamate, 0.66 g 2-nitroimidazole, 2 g K_2CO_3 and 10 ml DMF were combined and stirred at rt overnight. The resultant bright yellow suspension was diluted to 100 ml with ethyl acetate, washed with 100 ml water, 100 ml brine, dried, evaporated, and purified by flash chromatography, silica gel, 30 - 60 % ethyl acetate/Hexane. Crystallization from ethyl acetate / Hexane gave 2-((2-methyl-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate as an off-white crystalline solid, 0.49 g. Mass spec, $M+H=413$

Scheme 2



2-[[2-methyl-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)methyl]phenyl]sulfanyl]ethyl phenylcarbamate

2-[[2-methyl-3-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)methyl]phenyl]sulfanyl]ethyl

phenylcarbamate

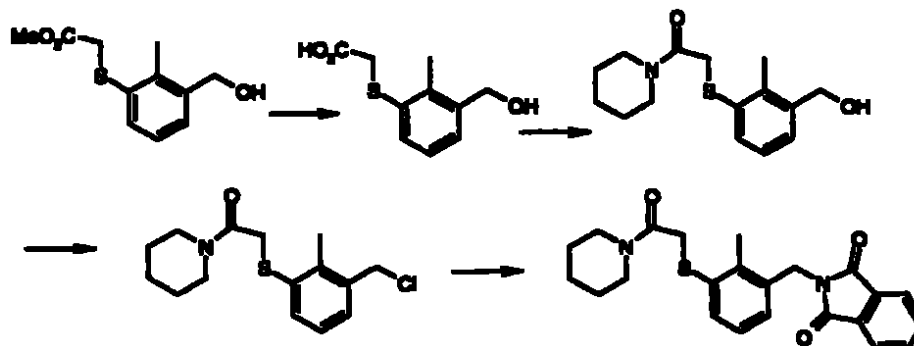
Prepared as described in scheme 5, with 2-nitroimidazole being replaced by 1*H*-1,2,3,4-tetraazole, the product mixture obtained was separated by reverse phase preparative HPLC to give pure samples of 2-([2-methyl-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate and 2-([2-methyl-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

2-([3-(2*H*-1,2,3-benzotriazol-2-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

2-([3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

Prepared as described in scheme 5, with 2-nitroimidazole being replaced by 1*H*-1,2,3-benzotriazole, the product mixture obtained was separated by reverse phase preparative HPLC to give pure samples of 2-([2-methyl-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate and 2-([2-methyl-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate.

Scheme 3



20

2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetic acid

To a solution of 5 g methyl 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate in 50 ml dioxane was added a solution of an excess amount of lithium hydroxide in 5 ml water. The solution was stirred at rt for 2 hours, diluted with water, acidified with conc HCl, extracted exhaustively with 1:1 THF, ethyl acetate, dried over MgSO₄, and evaporated to yield 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetic acid, 3.5 g.

2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone

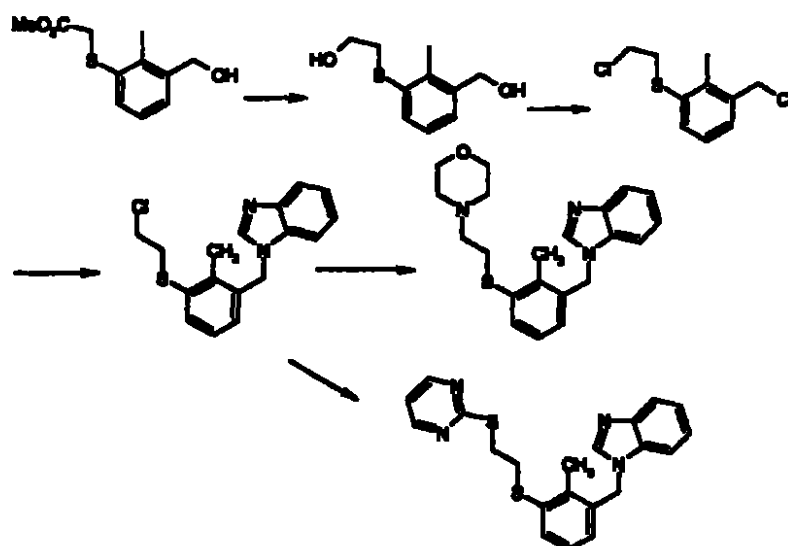
To a solution of 2 g of 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetic acid and 1 g of piperidine in DMF 10 ml was added 10 mg DMAP and 2.7 g EDAC-HCl. The mixture was stirred at rt overnight, diluted with water, extracted twice with ethyl acetate, washed with 1N HCl, dried over MgSO₄, and evaporated to give 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone, 2.1 g.

2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone

The alcohol prepared as above, 1 g was dissolved in 20 ml THF, cooled to 0°C, treated with thionyl chloride, 0.5 ml, and stirred at room temp. for 4 hours. The solvents were evaporated to yield 0.95 g 2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone.

2-(2-methyl-3-([2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

0.95 g of 2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone was combined with 0.11 g phthalimide and 2.2 g K₂CO₃ in 5 ml DMF. The mixture was stirred at rt overnight, diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and evaporated to yield 2-(2-methyl-3-([2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione, 0.78 g. ¹H NMR (dms-*d*₆, ppm), 1.41-1.57 (3 x m, 6H, pip-H), 2.40 (s, 3H, Ph-CH₃), 3.90 (s, 2H, SCH₂), 4.79 (s, 2H, PhCH₂N), 6.97 (d, 1H, *J*=7.7 Hz Ph-H), 7.12 (t, 1H, *J*=7.7 Hz Ph-H), 7.36 (d, 1H, *J*=7.7 Hz Ph-H), 7.88-7.94 (2 x m, 4H, Phth-H).

Scheme 4**2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfonyl)-1-ethanol**

4.65 g methyl 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfonyl)acetate was dissolved in 40 ml THF at 0°C. 1.2 g lithium aluminum hydride was added and the mixture was stirred for 10 min. A few drops of water then a few drops of 4 M NaOH were added, and the suspension was filtered. The filtrate was concentrated to yield 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfonyl)-1-ethanol as a thick yellow oil, 3.7 g.

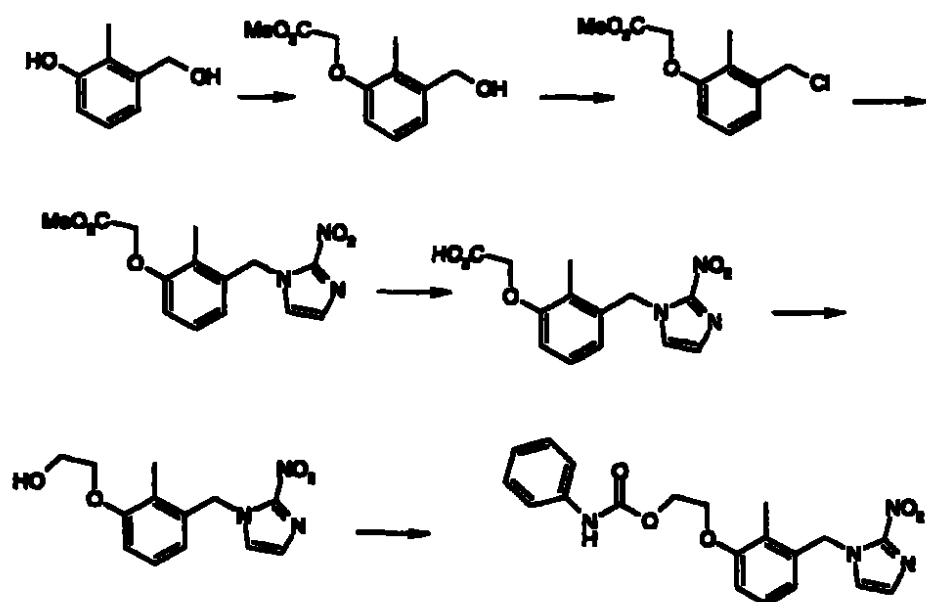
1-[(2-chloroethyl)sulfonyl]-3-(chloromethyl)-2-methylbenzene

2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfonyl)-1-ethanol, 3.7 g, was dissolved in 40 ml methylene chloride, cooled to 0°C, and SOCl₂, 7 ml, was added to give a clear solution. The mixture was stirred 1 hr at 0°C, concentrated, and purified by flash chromatography, silica gel, 9:1 Hexane CH₂Cl₂ to 1-[(2-chloroethyl)sulfonyl]-3-(chloromethyl)-2-methylbenzene as a clear oil, 3.8 g.

1-(2-methyl-3-([2-(4-morpholinyl)ethyl]sulfonyl)benzyl)-1H-benzotriazole

80 mg of 1-[(2-chloroethyl)sulfanyl]-3-(chloromethyl)-2-methylbenzene was combined with 40 mg benzimidazole, 0.1 g K_2CO_3 , 0.08 ml DMF and stirred at rt overnight to give a crude solution of 1-[3-[(2-chloroethyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl]-1*H*-benzimidazole. To the above solution was added 0.15 ml morpholine and 0.2 g K_2CO_3 . The suspension
5 was warmed at 70°C for 1 day, filtered, and purified by reverse phase HPLC to give pure 1-(2-methyl-3-[[2-(4-morpholinyl)ethyl]sulfanyl]benzyl)-1*H*-benzimidazole as 30 mg thick oil. Mass spec, $M+H=368$.

10 1-(2-methyl-3-[[2-(2-pyrimidinyl)sulfanyl]ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole
80 mg of 1-[(2-chloroethyl)sulfanyl]-3-(chloromethyl)-2-methylbenzene was combined with 40 mg benzimidazole, 0.1 g K_2CO_3 , 0.08 ml DMF and stirred at rt overnight to give a crude solution of 1-[3-[(2-chloroethyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl]-1*H*-benzimidazole. To the above solution was added 0.04 g 2-mercaptopyrimidine and 0.2 g K_2CO_3 . The
15 suspension was warmed at 70°C for 1 day, filtered, and purified by reverse phase HPLC to give pure 1-(2-methyl-3-[[2-(2-pyrimidinyl)sulfanyl]ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole as 87 mg thick oil.

Scheme 5

5 methyl 2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]acetate

3.5 g 2-methyl-3-hydroxybenzyl alcohol [prepared by lithium aluminum hydride reduction of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid] 2.9 ml methyl bromoacetate, and 10g K_2CO_3 , were combined in 25 ml anhy methanol. The suspension was warmed to $50^\circ C$ for 2.5 hrs, then an additional 1 ml methyl bromoacetate was added, and warming at $50^\circ C$ was continued for 45 min. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to give methyl 2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]acetate as a clear yellow oil, 2.8 g.

methyl 2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]acetate

15 Methyl 2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]acetate, 0.6 g, was dissolved in 3 ml CH_2Cl_2 and cooled to $0^\circ C$. $SOCl_2$, 0.9 ml, was added. The cold bath was removed, stirring was continued for 50 min at RT, and the solution was concentrated in vacuo to give methyl 2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]acetate as a yellowish solid residue, used directly in the next step.

methyl 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}acetate

The crude methyl 2-{3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy}acetate prepared as above was dissolved in 5 ml DMF, 0.28 g 2-nitroimidazole, 1.4 g K₂CO₃ added, and the mixture was stirred at rt for 19 hrs. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, then brine. The solution was dried over MgSO₄, and evaporated to give methyl 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}acetate, 0.87 g

2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}acetic acid

Methyl 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}acetate, 0.87 g, was dissolved in 8 ml dioxane, and a solution of 0.3 g LiOH in 8 ml water was added. The solution was stirred for 1.5 h at rt. The mixture was diluted with water, acidified with conc HCl, extracted with ethyl acetate, then THF. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, and evaporated to give 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}acetic acid as a yellow solid, 0.65 g.

2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}-1-ethanol

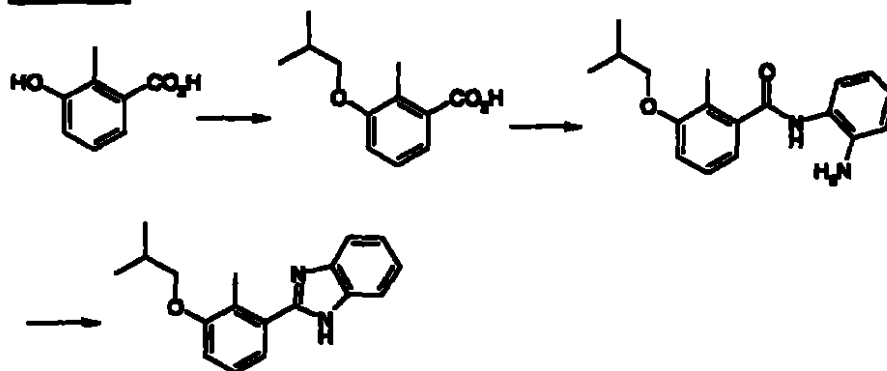
2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}acetic acid, 0.65 g, was suspended in 10 ml THF, and cooled to 0°C. 7 ml 1M BH₃-THF was added, and the mixture was stirred 50 min at 0°C. 3 ml more BH₃-THF solution was added, and stirring was continued for 50 min more at 0°C. The mixture was quenched with a few drops of methanol, poured into water, extracted with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated to give 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}-1-ethanol as 0.61 g thick yellow oil.

2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}ethyl phenylcarbamate

0.6 g 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy}-1-ethanol was dissolved in 3 ml THF, and 0.4 ml DMF. 0.35 ml phenyl isocyanate was added. The solution was stirred at rt for 15 min, then 50°C for 1.5 hr. The mixture was evaporated, and purified by flash chromatography, silica gel, 40 - 80% ethyl acetate / Hexane. 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-

1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy]ethyl phenylcarbamate was obtained as a light yellow foam, 0.38 g ¹H NMR (dms_o-d₆, ppm), 2.17 (s, 3H, Ph-CH₃), 4.25 (t, 2H, *J*=4.3 Hz, OCH₂), 4.48 (t, 2H, *J*=4.3 Hz, OCH₂), 5.64 (s, 2H, PhCH₂N), 6.20 (d, 1H, *J*=7.7 Hz, Ar-H), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.14 (t, 1H, *J*=8.0 Hz, Ar-H), 7.29 (m, 3H, Ar-H), 7.49 (d, 2H, *J*=7.9 Hz, Ar-H)

Scheme 6



3-isobutoxy-2-methylbenzoic acid

1g of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid, 3.6 ml isobutyl bromide, and 9 g K₂CO₃ were combined in 7.5 ml DMF. The mixture was stirred at 70°C for 3 hrs, diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and evaporated to give the isobutylester intermediate as a clear yellow oil, 1.73g. The ester, 1.17 g was combined with 25 ml dioxane and excess aqueous KOH to give a clear solution. The mixture was warmed at 55°C for 2hrs, diluted with water, acidified with conc HCl, extracted with CH₂Cl₂ (2X), dried over MgSO₄, and evaporated to give 3-isobutoxy-2-methylbenzoic acid as an off-white solid, 0.94g.

N-(2-aminophenyl)-3-isobutoxy-2-methylbenzamide

3-isobutoxy-2-methylbenzoic acid, 0.94 g, 1,2-phenylenediamine, 2.4 g, EDAC-HCl, 1.7g, DMAP, 10 mg, and 5 ml CH₂Cl₂ were combined and stirred at rt for 30 min. The solution was diluted with methylene chloride, washed with water, brine, dried over

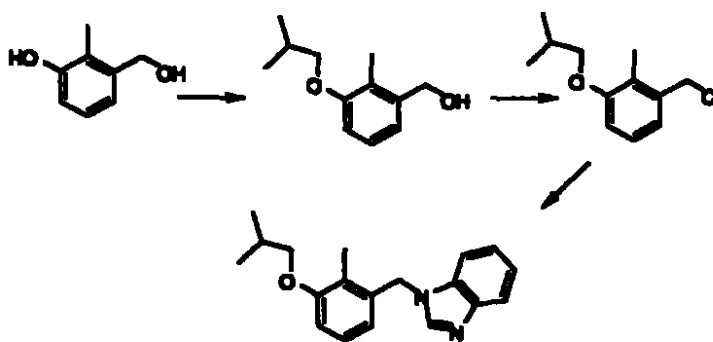
MgSO₄, and evaporated. Flash chromatography, silica gel, 20-50% ethyl acetate/hexane gave *N*-(2-aminophenyl)-3-isobutoxy-2-methylbenzamide as a yellow solid, 0.72 g

2-(3-isobutoxy-2-methylphenyl)-1*H*-benzimidazole

- 5 0.1 g *N*-(2-aminophenyl)-3-isobutoxy-2-methylbenzamide was combined with 2 ml acetic acid and warmed to 100°C for 3 hrs. The mixture was evaporated and the residue was dissolved in 2 ml ethanol, treated with 3 drops conc HCl, evaporated, and crystallized from ethyl acetate to give 2-(3-isobutoxy-2-methylphenyl)-1*H*-benzimidazole as a light pink solid. 95 mg. Mass spec, $M+H=281$

10

Scheme 7



15

(3-isobutoxy-2-methylphenyl)methanol

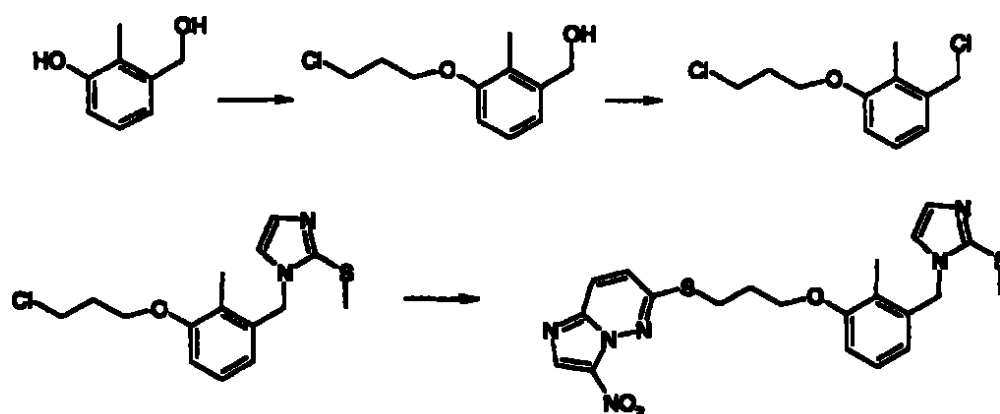
- 2-Methyl-3-hydroxymethylphenol [prepared by lithium aluminum hydride reduction of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid] 1 g isobutyl bromide, 1.6 ml, and K₂CO₃, 3 g, were combined in 10 ml DMF and stirred at 70°C for 1 day. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over MgSO₄, and evaporated to give (3-isobutoxy-2-methylphenyl)methanol as a yellow waxy solid, 1.15 g.

20

1-(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)-1*H*-benzimidazole

0.5 g (3-isobutoxy-2-methylphenyl)methanol was dissolved in 3 ml CH_2Cl_2 , and 0.7 ml SOCl_2 was carefully added. The mixture was stirred for 30 min, then concentrated to give crude 1-(chloromethyl)-3-isobutoxy-2-methylbenzene. The crude chloride sample was dissolved in 3 ml DMF, and 0.26 g benzimidazole and 0.6 g K_2CO_3 were added. The suspension was stirred at rt overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over MgSO_4 , and evaporated to give a residue which was purified by flash chromatography, silica gel, 20-50% ethyl acetate/hexane. 1-(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)-1*H*-benzimidazole was thus obtained as an off-white solid, 0.6 g. Mass spec, $M+H=295$.

10

Scheme 8

15

[3-(3-chloropropoxy)-2-methylphenyl]methanol

2-Methyl-3-hydroxymethylphenol [prepared by lithium aluminum hydride reduction of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid], 2.03 g, 1-bromo-3-chloropropane, 4 ml, and K_2CO_3 , 10 g, were combined in 20 ml abs. ethanol and warmed at 60°C for 3 hrs. The mixture was filtered through celite, and the filtrate was concentrated and purified by flash chromatography, silica gel, 98:2 CH_2Cl_2 /ethyl acetate to give [3-(3-chloropropoxy)-2-methylphenyl]methanol as a white solid, 2.9 g.

20

1-(chloromethyl)-3-(3-chloropropoxy)-2-methylbenzene

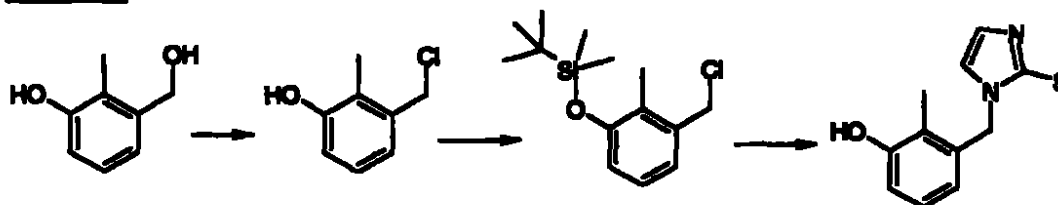
1 g [3-(3-chloropropoxy)-2-methylphenyl]methanol was dissolved in 10ml THF, cooled to 0°C, and 1ml SOCl₂ was added. The solution was stirred 1 h at 0°C and concentrated. The residue was purified by flash chromatography, silica gel, 5 to 10% CH₂Cl₂/Hexane to give 1-(chloromethyl)-3-(3-chloropropoxy)-2-methylbenzene as a waxy white solid, 700 mg

1-[3-(3-chloropropoxy)-2-methylbenzyl]-2-(methylsulfanyl)-1H-imidazole

1-(chloromethyl)-3-(3-chloropropoxy)-2-methylbenzene, 0.3 g was combined with 2-thiomethylimidazole, 0.146g, and K₂CO₃, 0.55 g in 3 ml DMF and stirred 6 hrs at rt. The suspension was diluted with water, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated to give 1-[3-(3-chloropropoxy)-2-methylbenzyl]-2-(methylsulfanyl)-1H-imidazole as a clear yellow oil, 0.387 g

6-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)phenoxy)propyl]sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine

1-[3-(3-chloropropoxy)-2-methylbenzyl]-2-(methylsulfanyl)-1H-imidazole, 0.6 g, was combined with 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine-6-thiol (prepared according to WO 9828299), 0.474 g, and K₂CO₃, 1.3 g in 6 ml DMF. The mixture was warmed at 60°C for 18 hrs, diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over MgSO₄, and purified by flash chromatography, silica gel, 30-50% ethyl acetate-CH₂Cl₂ to give 6-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)phenoxy)propyl]sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine as a light green crystalline solid, 0.54 g. Mass spec, M+H=471

Scheme 9**2-methyl-3-(chloromethyl)phenol**

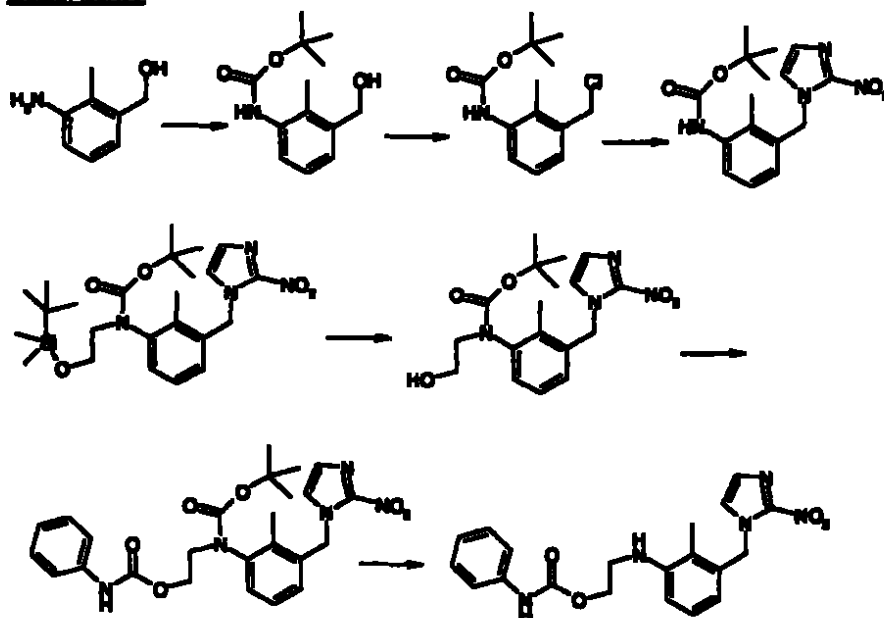
1 g 2-methyl-3-(hydroxymethyl)phenol [prepared by lithium aluminum hydride reduction of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid] was dissolved in 10 ml THF, and cooled to 0°C. 1.1 ml SOCl₂ was added, the mixture was stirred 1.5 h at 0°C, evaporated and purified by flash chromatography, silica gel, 9:1 hexane:ethyl acetate to give 2-methyl-3-(chloromethyl)phenol as a white solid, 0.74 g.

tert-butyl(dimethyl)silyl 3-(chloromethyl)-2-methylphenyl ether

0.74 g of 2-methyl-3-(chloromethyl)phenol, 1.4 g *tert*-butyldimethylsilyl chloride, 1.1 ml pyridine, 10 mg DMAP, and 3 ml DMF were combined to give a clear solution. The mixture was stirred at rt overnight, diluted with ethyl acetate, washed with 0.5N HCl sat NaHCO₃, brine, dried over MgSO₄ and evaporated. Purification by flash chromatography, silica gel, 5 to 50% ethyl acetate / hexane gave *tert*-butyl(dimethyl)silyl 3-(chloromethyl)-2-methylphenyl ether as a clear oil, 0.2 g, and unreacted phenol starting material, 0.2 g.

2-methyl-3-((2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenol

0.195 g of *tert*-butyl(dimethyl)silyl 3-(chloromethyl)-2-methylphenyl ether, 82 mg 2-thiomethylimidazole, 0.3 g K₂CO₃, and 2 ml DMF were combined and stirred at rt for 4 days, diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and evaporated. Purification by reverse phase prep HPLC gave 2-methyl-3-((2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenol as a white powder, 65 mg. Mass spec *M*+*H*=235.

Scheme 10***tert*-butyl 3-(hydroxymethyl)-2-methylphenylcarbamate**

- 5 2-Methyl-3-(hydroxymethyl)aniline, 5g, was combined with 100ml THF, 50 ml acetone, 10 ml water, and 2.2 g NaOH. Di-*t*-butyl-dicarbonate, 9.6 g was added, and the mixture was warmed to 50°C for 3 hrs. 3g additional di-*t*-butyl-dicarbonate was added, followed by 0.72 g NaOH, and 5ml water. The mixture was kept at 50°C for 2 hrs more, diluted with water and extracted with EtOAc, the org layer was washed with 1M HCl, and dried over
- 10 MgSO₄. Evaporation gave a slurry, hexane was added to precipitate further solids. Filtration gave *tert*-butyl 3-(hydroxymethyl)-2-methylphenylcarbamate as a white crystalline solid, 7.02 g.

***tert*-butyl 3-(chloromethyl)-2-methylphenylcarbamate**

- 15 5 g *tert*-butyl 3-(hydroxymethyl)-2-methylphenylcarbamate was dissolved in 40 ml THF and cooled to 0°C. SOCl₂, 5ml, was added and the ice bath was removed after 5 min. The reaction was kept at rt for 1 hour, concentrated and co-evaporated with toluene to yield *tert*-butyl 3-(chloromethyl)-2-methylphenylcarbamate as a thick yellow oil, 4.8 g.

***tert*-butyl 2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenylcarbamate**

tert-butyl 3-(chloromethyl)-2-methylphenylcarbamate, 1 g, was combined with 0.45 g 2-nitroimidazole and 5 g K₂CO₃ in 10 ml DMF and stirred at rt for 20 hrs. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over MgSO₄, evaporated and
5 crystallized from hexane/ethyl acetate to give *tert*-butyl 2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenylcarbamate as a white solid, 0.6 g

***tert*-butyl 2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate**

10 *tert*-Butyl 2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenylcarbamate, 0.2 g was dissolved in 2.5 ml DMF and cooled to 0°C. 60% NaH, 0.05 g, was added and the suspension was stirred 15 min at 0°C. 0.25 ml (2-bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane was added, and the reaction was allowed to slowly warm to rt over 4 hrs. The dark greenish brown mixture was diluted with water, extracted with ethyl acetate, dried over
15 MgSO₄, evaporated and chromatographed over 25 ml flash silica gel, 8:2 Hexane:EtOAc to give *tert*-butyl 2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate as a thick yellow oil, 0.145 g.

***tert*-butyl 2-hydroxyethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate**

20 *tert*-Butyl 2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate, 0.14 g, was dissolved in 3 ml THF and 0.2 ml 2.73 M aq tetrabutyl ammonium fluoride was added. The reaction was stirred 45 min, poured into water, extracted with methylene chloride, dried over MgSO₄, evaporated and
25 chromatographed over 20 ml flash silica gel, ethyl acetate, to give *tert*-butyl 2-hydroxyethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate as a clear oil, 0.075 g.

***tert*-butyl 2-[(anilinoacetyl)oxy]ethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate**

30

tert-Butyl 2-hydroxyethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate, 70 mg, was dissolved in 3 ml THF, 3 mg DMAP, and 0.04 ml phenyl isocyanate were added, and the mixture was stirred at rt for 3.5 h. An additional 0.05 ml phenyl isocyanate was added, and the mixture was stirred 1.5 hr more.

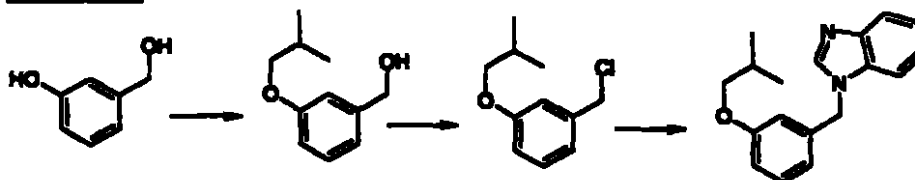
- 5 Evaporation and purification over flash silica gel, 20 - 50% ethyl acetate / hexane, gave *tert*-butyl 2-[(anilinoacarbonyl)oxy]ethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate as a foamy white oil, 55mg.

- 10 **2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]anilino}ethyl phenylcarbamate**
tert-Butyl 2-[(anilinoacarbonyl)oxy]ethyl(2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl)carbamate, 55 mg, was dissolved in 2 ml CH₂Cl₂, and 2 ml trifluoroacetic acid was added. The reaction was stirred at rt overnight and concentrated to give a residue. Purification over flash silica gel, 20 - 100% ethyl acetate / Hexane gave 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]anilino}ethyl phenylcarbamate as a yellow
 15 powder, 40 mg.

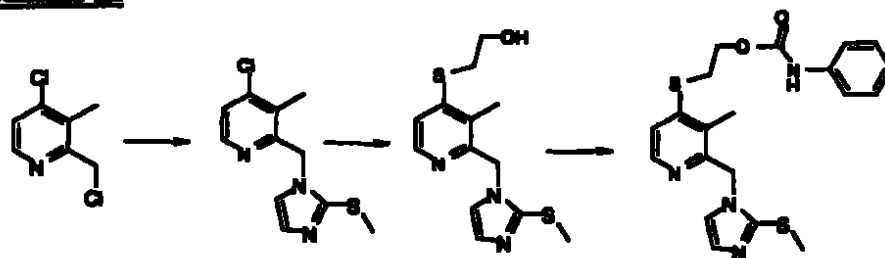
Compound 109 can be prepared by a similar scheme, replacing 2-nitroimidazole with benzimidazole

20

Scheme 11



- The procedure was carried out as for scheme 7, with the following exception: 3-(hydroxymethyl)phenol was used in place of 2-methyl-3-(hydroxymethyl)phenol
 25

Scheme 12**4-chloro-3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)pyridine**

- 5 To a solution of 4-chloro-3-methyl-2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride [prepared according to WO 9854172], 0.46 g, and 2-thiomethylimidazole, 0.3 g, in 5 ml DMF was added 1.5 g K_2CO_3 . The mixture was stirred at rt for 18 hrs, diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to yield 4-chloro-3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)pyridine as a lt brown oil, 467 mg

10

2-[(3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-ethanol

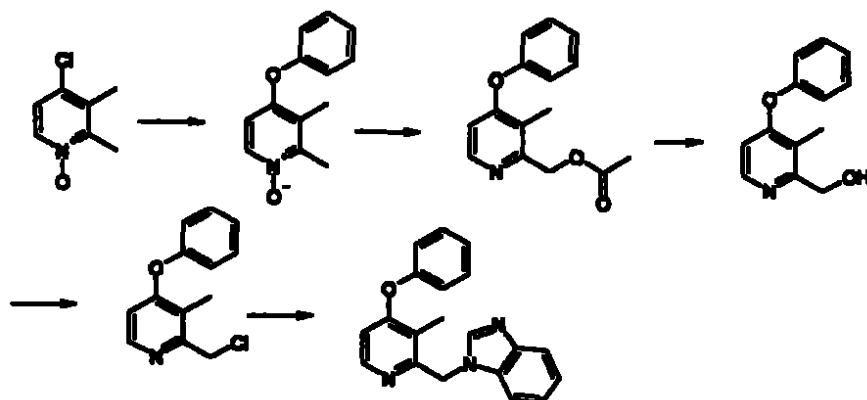
- 4-chloro-3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)pyridine, 0.13 g, 2-mercaptoethanol, 0.14 ml, and K_2CO_3 , 0.35 g were combined in 3 ml DMF and warmed to 15 80°C for 1.5 hrs. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, evaporated, and triturated with hexane/ether to give 2-[(3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-ethanol as an off-white solid, 0.11 g

- 20 **2-[(3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-ethyl phenylcarbamate**

- 85 mg of 2-[(3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-ethanol, 0.1 ml phenyl isocyanate, 5 mg DMAP, 3 ml THF, and 0.5 ml DMF were combined and warmed at 50°C for 45 min. The mixture was concentrated and purified by flash chromatography, silica gel, 4:4:2 ethyl acetate:acetone:acetonitrile, 25 followed by preparative reverse phase HPLC to give 2-[(3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-

1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate as 60 mg oily solid
Mass spec M+H=415

5 **Scheme 13**



4-phenoxy-2,3-dimethylpyridine-1-oxide

10 0.5 g 4-chloro-2,3-dimethylpyridine-1-oxide (Agrawal, Krishna C., Booth, Barbara A., DeNuzzo, Suzanne M., Sartorelli, Alan C. *J Med. Chem.* (1976), 19(10), 1209), 0.59 g phenol, 1.5 g K_2CO_3 , and 3 ml DMF were combined and warmed to 100°C for 4 days. The mixture was filtered, evaporated and chromatographed over flash silica gel, (4:4:2:1 EtOAc:acetone:CH₃CN:CH₃OH) to give 4-phenoxy-2,3-dimethylpyridine-1-oxide as a
15 light brown solid. 0.155 g (23%)

(3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methanol

57 mg of 4-phenoxy-2,3-dimethylpyridine-1-oxide was dissolved in 0.5 ml acetic anhydride, and heated at 90°C for 12 hrs. The reaction mixture was evaporated to yield
20 crude (3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methyl acetate. The (3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methyl acetate was dissolved in 1 ml MeOH, 2 ml 1M KOH was added, and the solution was stirred for 15 min, diluted with water, extracted with ethyl acetate, dried over MgSO₄, evaporated and purified by flash chromatography silica gel, (1:1 ethyl

307
305

acetate hexane) to yield (3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methanol as a white solid. 32 mg Mass spec, $M+H=238$

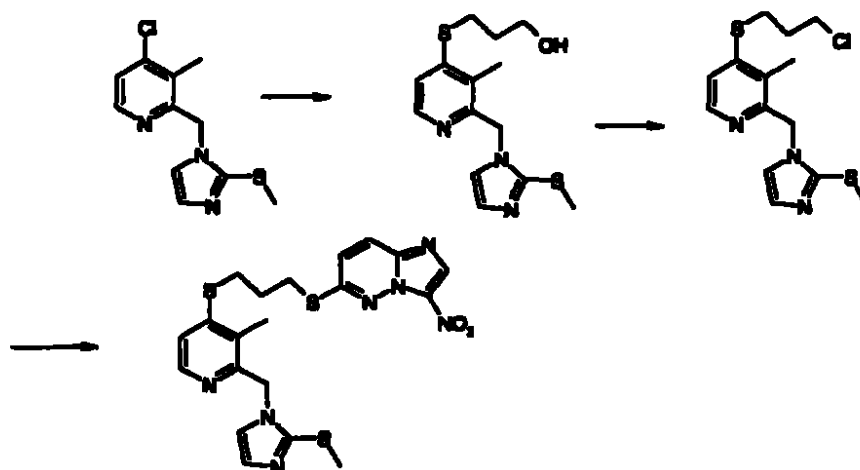
2-(chloromethyl)-3-methyl-4-phenoxy pyridine

- 5 80 mg of (3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methanol was dissolved in 5 ml THF at 0°C then 0.5 ml $SOCl_2$ was added. The bath was removed, and the reaction was stirred at rt 30 min. The mixture was then evaporated, and triturated with ether-Hexane to give 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-phenoxy pyridine as a white solid, 78 mg

10 **1-[(3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole**

To a solution of 78 mg of 2-(chloromethyl)-3-methyl-4-phenoxy pyridine in 0.8 ml DMF was added 21 mg benzimidazole, and 50 mg K_2CO_3 . The mixture was stirred at rt for 18 hrs, filtered, evaporated, and purified by reverse phase HPLC to give 20 mg of 1-[(3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole Mass spec, $M+H=316$

Scheme 14



5 **3-[(3-methyl-2-[(2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-propanol**

4-chloro-3-methyl-2-[(2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]pyridine, 0.2 g, was combined with 0.27 ml 3-mercapto-1-propanol, 0.54 g K_2CO_3 , and 5 ml DMF and warmed to 80°C for 4 hrs. The mixture was diluted with water, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over $MgSO_4$, evaporated and purified by flash chromatography, silica gel, 45 45 10 acetone ethyl acetate acetonitrile to give 3-[(3-methyl-2-[(2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-propanol as a waxy off-white solid, 173 mg.

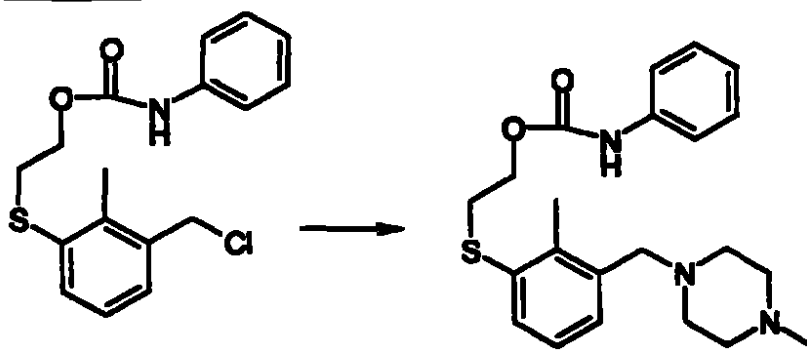
15 **4-[(3-chloropropyl)sulfanyl]-3-methyl-2-[(2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]pyridine**

3-[(3-methyl-2-[(2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-propanol, 125 mg, was dissolved in 10 ml THF, cooled to 0°C, and 0.5 ml $SOCl_2$ was added. The reaction was allowed to come to rt over 1.5 hrs, concentrated, and triturated with hexane/ Et_2O , then Et_2O to give 4-[(3-chloropropyl)sulfanyl]-3-methyl-2-[(2-(methylsulfanyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]pyridine as a grey powder, 158 mg.

6-((3-((3-methyl-2-((2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-4-pyridinyl)sulfanyl)propyl)sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

To a solution of 140 mg of 4-((3-chloropropyl)sulfanyl)-3-methyl-2-((2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)pyridine in 5 ml DMF was added 0.11 g 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine-6-thiol, and 0.4 g K₂CO₃. The mixture was warmed at 60°C for 24 hrs, diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and evaporated. The product was purified by flash chromatography, silica gel, 45:45 10 ethyl acetate acetone acetonitrile to give 6-((3-((3-methyl-2-((2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-4-pyridinyl)sulfanyl)propyl)sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine as a light brown foam, 85 mg. Mass spec, M+H=488

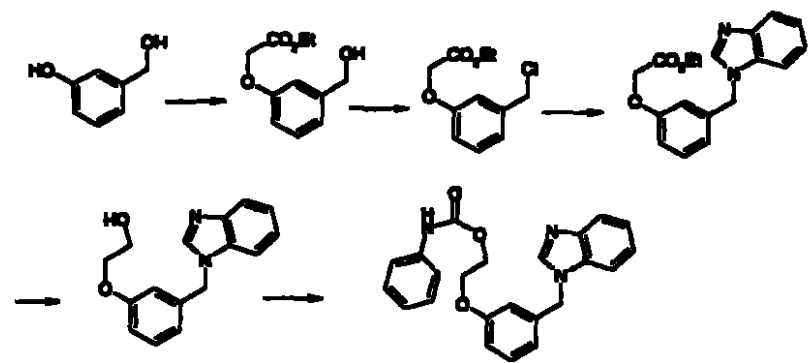
Scheme 15



2-((2-methyl-3-((4-methyl-1-piperazinyl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

50 mg of 2-((3-(chloromethyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate, 0.16 ml 1-methylpiperazine, and 0.5 ml DMF were combined and heated at 80°C for 2 hrs. The mixture was evaporated and purified by reverse phase preparative HPLC to give 2-((2-methyl-3-((4-methyl-1-piperazinyl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate as 48 mg thick oil

Scheme 16

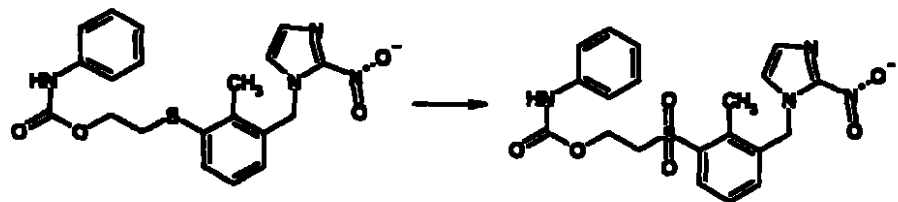


5 2-[3-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)phenoxy]ethyl phenylcarbamate

Procedure was the same as used to carry out scheme 5, with the following changes 3-hydroxymethyl phenol was used in place of 2-methyl-3-hydroxymethyl phenol and benzimidazole was used in place of 2-nitroimidazole.

10

Scheme 17



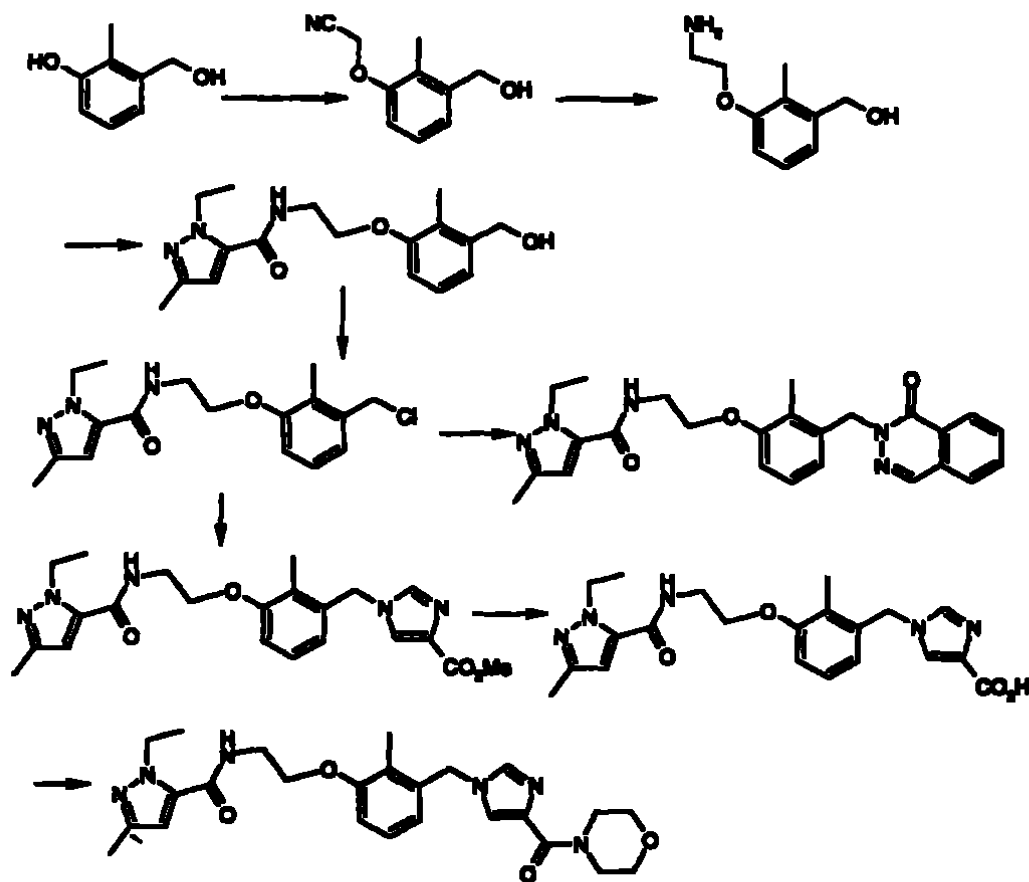
15 2-((2-methyl-3-((2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate

22 mg of 2-((2-methyl-3-((2-nitro-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate was dissolved in 0.5 ml THF / 1ml MeOH / 1ml water 65 mg OXONE was added and the suspension was stirred for 3 hrs An additional 65 mg OXONE[®] / 1ml water was added. The mixture was warmed to reflux for 5 minutes to dissolve most of the solids and stirred at rt for 1.5 hrs more The reaction was diluted with water, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated. The residue

20

was triturated with (1:1:1) methylene chloride ether hexane to give 2-((2-methyl-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate as a white solid, 19mg.

Scheme 18



2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]acetonitrile

3.5 g 2-methyl-3-hydroxymethylphenol [prepared by lithium aluminum hydride reduction of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid], 5 ml bromoacetonitrile, and 10g K_2CO_3 , were combined in 25 ml anhy methanol. The suspension was warmed to 50°C for 2.5 hrs. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to give 2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]acetonitrile, 2.8 g

[3-(2-aminoethoxy)-2-methylphenyl]methanol

2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]acetonitrile, 2.8 g, was dissolved in 100 ml THF. Lithium aluminum hydride, 0.5 g, was added, and the mixture was stirred at 65°C for 18 hours. After cooling, 10 drops 4M NaOH, and 5 drops water were added. The mixture was stirred for 5 minutes, filtered through celite, and the solids were rinsed with THF. The filtrate was evaporated to give [3-(2-aminoethoxy)-2-methylphenyl]methanol, 2.5 g.

1-ethyl-N-(2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]ethyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

[3-(2-aminoethoxy)-2-methylphenyl]methanol, 1.04 g, was combined with 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid, 0.88 g, and dissolved in 40 ml methylene chloride. EDAC-HCl, 1.59 g, triethylamine, 2 ml, and catalytic 4-dimethylaminopyridine were added, and the resulting suspension was stirred at RT for 18 hrs. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, 1N HCl, sat. NaHCO₃, and sat. NaCl, then dried over MgSO₄. Evaporation gave 1-ethyl-N-(2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]ethyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide as a foamy oil, 1.19 g.

N-(2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]ethyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

Thionyl chloride, 1 ml, was added to a solution of 1.19 g 1-ethyl-N-(2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]ethyl)-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide in 10 ml methylene chloride at 0°C. After 30 minutes, the solution was concentrated to yield N-(2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]ethyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide as a foamy white solid, 1.38 g.

1-ethyl-3-methyl-N-{2-(2-methyl-3-[(1-oxo-2(1H)-phthalazinyl)methyl]phenoxy)ethyl}-1H-pyrazole-5-carboxamide

50 mg N-(2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]ethyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide was dissolved in 1 ml DMF. 35 mg 1(2H)-phthalazinone, and 100 mg K₂CO₃

were added, and the mixture was warmed to 80°C for 5 hrs. The solids were filtered off and rinsed with acetone, and the filtrate was evaporated. Purification by reversed phase preparative HPLC yielded pure 1-ethyl-3-methyl-*N*-[2-(2-methyl-3-[[1-oxo-2(1*H*)-phthalazinyl]methyl]phenoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide, 32 mg.

5

methyl 1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylate

1 g *N*-[2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]ethyl]-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide was dissolved in 5 ml DMF. 0.5 g methyl 1*H*-imidazole-4-carboxylate, and
10 2g K₂CO₃ were added, and the mixture was warmed to 80°C for 6 hrs. The solids were filtered off and rinsed with acetone, and the filtrate was evaporated. Purification by column chromatography (SiO₂, EtOAc) yielded pure methyl 1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylate,
1.1 g

15

1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid

0.13 g methyl 1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylate was dissolved in 5 ml dioxane / 2 ml water
20 0.8 ml 2M LiOH was added and the solution was stirred at RT for 45 minutes. 2 ml 1N HCl was added, and the suspension was extracted exhaustively with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO₄ and evaporated to give 1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid, 0.12 g

25

1-ethyl-3-methyl-*N*-[2-(2-methyl-3-[[4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]phenoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

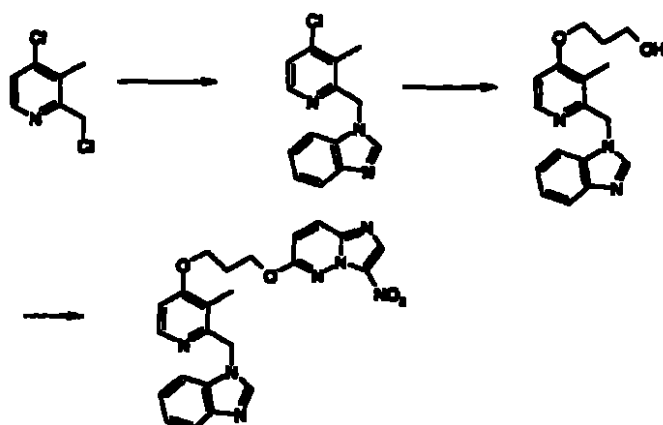
100 mg of 1-[3-(2-[[[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]amino]ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid was dissolved in 2 mL of DMF, 30 mg
30 morpholine and 120 mg of HBTU were added. The mixture was stirred for 18 hours.

diluted with ethyl acetate, washed with 5% NaHCO_3 , saturated NaCl , dried over MgSO_4 , and evaporated to give 1-ethyl-3-methyl-N-[2-(2-methyl-3-([4-(4-morpholinylcarbonyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl)phenoxy)ethyl]-1H-pyrazole-5-carboxamide, 110 mg

- 5 Compound 136 can be prepared by a similar scheme by replacing (3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)(4-morpholinyl)methanone in place of 1(2H)-phthalazinone.

Scheme 19

10



1-[(4-chloro-3-methyl-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole

- 15 To a solution of 4-chloro-3-methyl-2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride hydrochloride [prepared according to WO 9854172], 1 g, benzimidazole, 0.66 g, in 10 ml DMF was added 2 g K_2CO_3 . The mixture was stirred at rt for 18 hrs, filtered, and evaporated to yield a residue which was purified by column chromatography (SiO_2 , 20% acetone in ethyl acetate). 1-[(4-chloro-3-methyl-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole was obtained as a
20 tan solid, 1.23 g

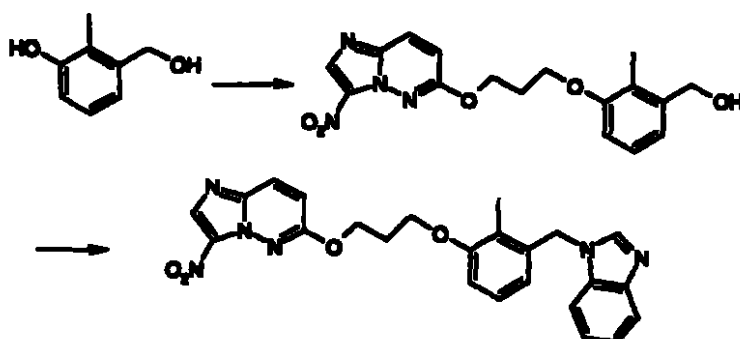
3-[(2-(1H-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy-1-propanol

0.08 g 60% NaH dispersion was added to a solution of 0.7 ml 1,3-propanediol in 5 ml DMF. After 10 minutes, 0.25 g 1-[(4-chloro-3-methyl-2-pyridinyl)methyl]-1H-benzimidazole was added. The mixture was warmed to 80°C for 20 hrs, evaporated and purified by column chromatography (64:1, acetone/acetonitrile/methanol). 3-[[2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]-1-propanol was obtained as a thick oil, 0.14 g.

2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)oxy]propyl ether

To a solution of 330 mg 3-[[2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]-1-propanol in 30 ml DMF was added 160 mg sodium hydride (60% dispersion in oil), the suspension was stirred for 30 min, then 199 mg of 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine (Kobe, J., Stanovnik, B., Tisler, Miha. *Tetrahedron* (1968), 24(1), 239) was added. After stirring the suspension overnight at rt, 5 ml water was added carefully, then the mixture was concentrated under vacuum to leave a brown solid residue. The residue was purified by reverse phase preparative HPLC to yield 2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)oxy]propyl ether, 140 mg.

Scheme 20



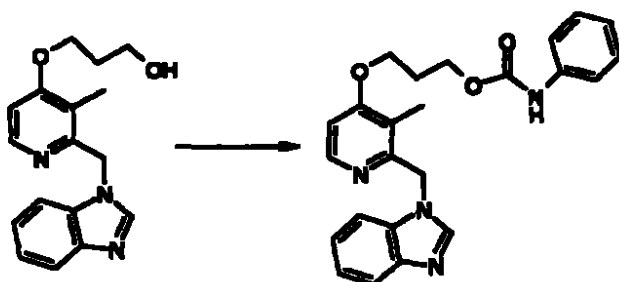
(2-methyl-3-[3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)oxy]propoxy]phenyl)methanol

0.23 g 2-methyl-3-hydroxymethylphenol [prepared by lithium aluminum hydride reduction of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid], 0.4 g 6-(3-bromopropoxy)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine [prepared by reacting the sodium salt of 1,3-propane-diol with 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine Kobe, J., Stanovnik, B., Tisler, Miha. *Tetrahedron* (1968), 24(1), 239] then treating the product with triphenylphosphine and *N*-bromosuccinimide and 1 g K_2CO_3 were combined in 6 ml DMF. The suspension was warmed to 70°C for 2.5 hrs. The mixture was filtered, evaporated, and purified by column chromatography (SiO_2 , 1:1 ethyl acetate / hexane) to give (2-methyl-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)oxy]propoxy}phenyl)methanol as a light yellow solid, 0.18 g.

3-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy]propyl 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl ether

0.095 g (2-methyl-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)oxy]propoxy}phenyl)methanol, and 0.21 g triphenylphosphine combined in 5 ml DMF at 0°C. 0.35 g carbon tetrabromide was added and the dark solution was stirred for 1.5 hours at 0°C. 0.06 g benzimidazole, and 0.23 g K_2CO_3 were added, and the suspension was stirred at RT for 3 hours. The mixture was filtered, evaporated, and purified by reverse phase preparative HPLC to give 3-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy]propyl 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl ether as an off-white solid, 30 mg.

Scheme 21

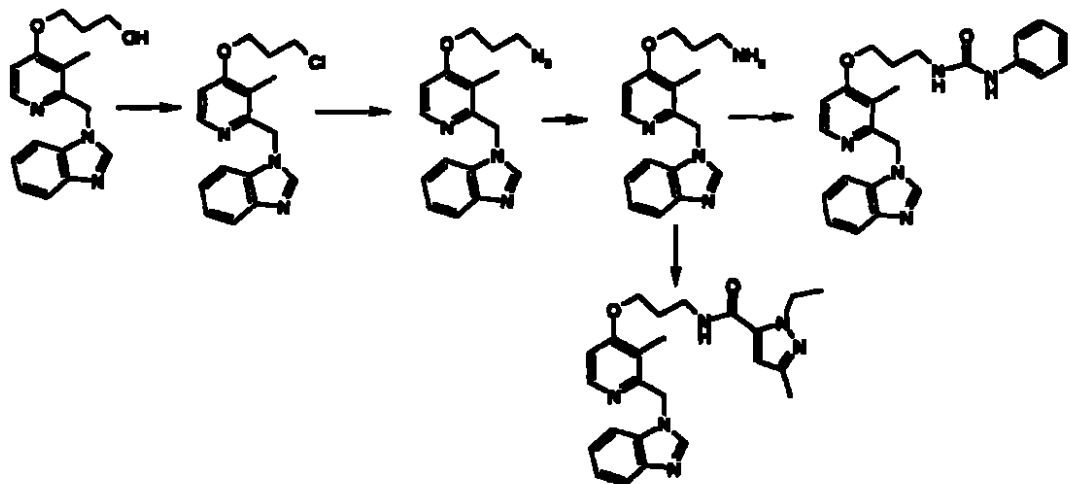


3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]propyl phenylcarbamate

3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]-1-propanol, 0.13 g, was dissolved in 5 ml THF. Phenyl isocyanate, 0.15 ml, and catalytic 4-dimethylaminopyridine were added. After 45 minutes at RT, the mixture was concentrated and purified by column chromatography (SiO₂, 60:35:5 acetone:acetonitrile:methanol) to yield 125 mg of 3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]propyl phenylcarbamate as a white foam.

10

Scheme 22



1-[[4-(3-chloropropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]-1*H*-benzimidazole

3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]-1-propanol, 1.01 g, was dissolved in 15 ml THF. 1 ml thionyl chloride was added and the suspension was warmed to 50°C for 1.5 hrs. The mixture was concentrated and dissolved in a minimum amount of methanol, the addition of ether precipitated a solid. The solid was collected and rinsed with ether to give 0.93 g of 1-[[4-(3-chloropropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl]-1*H*-benzimidazole hydrochloride salt as an off white solid.

20

1-([4-(3-azidopropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl)-1H-benzimidazole

1-([4-(3-chloropropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl)-1H-benzimidazole hydrochloride salt, 0.25 g, was dissolved in 5 ml DMF / 2 ml water / 1 ml triethylamine. 0.48 g sodium azide was added, and the mixture was warmed at 90°C for 3 hrs. The solution was allowed to cool, diluted with water, extracted with ethyl acetate (3X), dried over MgSO₄ and evaporated. The residue was treated with ethereal HCl, and the solids were collected and rinsed with ether to give 1-([4-(3-azidopropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl)-1H-benzimidazole hydrochloride salt as a white solid, 0.23 g.

3-([2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)-1-propanamine

1-([4-(3-azidopropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl)-1H-benzimidazole hydrochloride salt, 0.1 g, was dissolved in 6 ml ethanol / 1 ml water. A catalytic amount of 10% palladium on carbon was added and the mixture was stirred under 1 atmosphere of hydrogen for 40 minutes. Filtration and evaporation yielded 3-([2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)-1-propanamine as 95 mg clear thick oil.

N-(3-([2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-N'-phenylurea

45 mg 3-([2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)-1-propanamine, 1 ml THF, 0.5 ml DMF, 0.06 ml phenyl isocyanate and catalytic 4-dimethylaminopyridine were combined. The solution was stirred at RT for 30 minutes, evaporated and purified by reverse phase preparative HPLC to yield 47 mg N-(3-([2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-N'-phenylurea as a foamy oil.

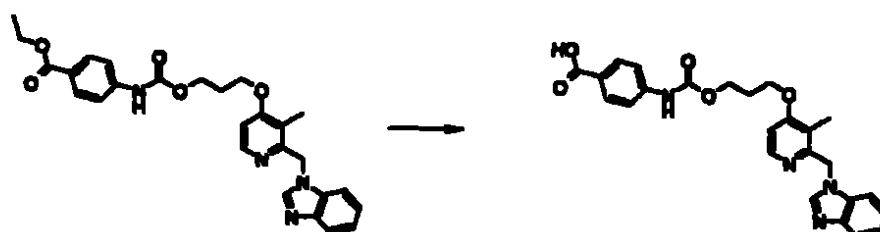
N-(3-([2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

45 mg 3-([2-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)-1-propanamine, 42 mg 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid, 1 ml THF, 0.5 ml DMF, 0.1 g BOP-Cl and 0.25 ml triethylamine were combined. The solution was stirred at RT for 30 minutes.

evaporated and purified by reverse phase preparative HPLC to yield 23 mg *N*-(3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide as a foamy oil.

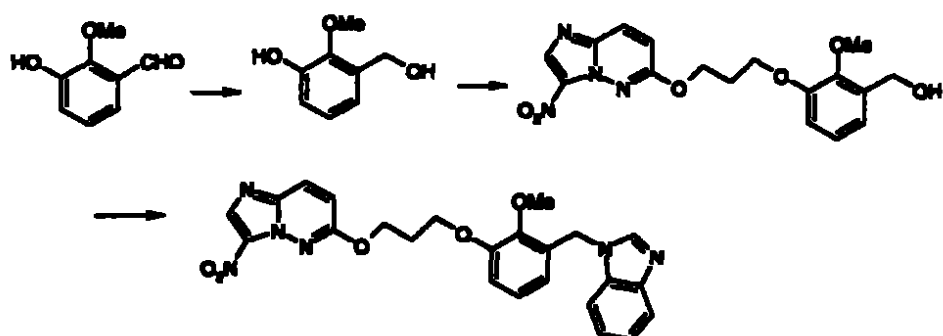
5

Scheme 23



4-((3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propoxy)carbonyl)amino)benzoic acid

- 10 25 mg of ethyl 4-((3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propoxy)carbonyl)amino)benzoate was combined with 0.1 ml 1M KOH, and 0.5 ml dioxane to give a clear solution. After stirring for 1 hr at rt the reaction was diluted with water, extracted twice with ethyl acetate, the aq layer was acidified with conc HCl and extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated to yield a clear oil. Trituration with 1:1 ether/hexane gave 4-((3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propoxy)carbonyl)amino)benzoic acid as a white solid. 20mg.
- 15

Scheme 24**2-methoxy-3-(hydroxymethyl)phenol**

- 2 g 2-methoxy-3-hydroxybenzaldehyde (Kesar, Satinder V , Gupta, Yash P , Mohammad, Taj, Goyal, Manju, Sawal, Kawal K *J Chem. Soc., Chem. Commun.* (1983), (7), 400) was dissolved in 30 ml THF / 10 ml methanol / 20 ml 1N KOH. 1 g NaBH₄ was added. After stirring at RT for 1.5 hrs, the mixture was diluted with water and extracted with ether (2X). The aqueous layer was acidified with conc HCl, and extracted with ethyl acetate (2X). The pooled ethyl acetate layer was dried over MgSO₄ and evaporated to give 2-methoxy-3-(hydroxymethyl)phenol as a white solid, 2.02 g

- 0.23 g 2-methoxy-3-hydroxymethylphenol, 0.4 g 3-(3-bromopropoxy)-3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazine, and 1 g K₂CO₃ were combined in 6 ml DMF. The suspension was warmed to 70°C for 2.5 hrs. The mixture was filtered, evaporated, and purified by column chromatography (SiO₂, 1:1 ethyl acetate / hexane) to give (2-methoxy-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)oxy]propoxy}phenyl)methanol as a light yellow solid, 0.2 g.

20

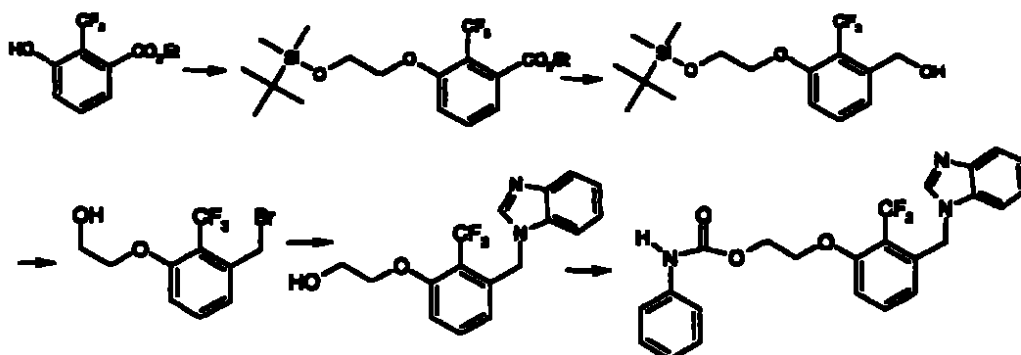
3-[3-(1H-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methoxyphenoxy]propyl 3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl ether

0.095 g (2-methoxy-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)oxy]propoxy}phenyl)methanol, and 0.21 g triphenylphosphine combined in 5 ml DMF

at 0°C 0.35 g carbon tetrabromide was added and the dark solution was stirred for 1.5 hours at 0°C 0.06 g benzimidazole, and 0.23 g K₂CO₃ were added, and the suspension was stirred at RT for 3 hours. The mixture was filtered, evaporated, and purified by reverse phase preparative HPLC to give 3-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methoxyphenoxy]propyl 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl ether as an off-white solid, 42 mg

Scheme 25

10



Ethyl 3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-(trifluoromethyl)benzoate

Ethyl 3-hydroxy-2-(trifluoromethyl)benzoate [Barlow, Michael G., Sulman, Nacha N. E.,

19

Tipping, Anthony E. *J. Fluorine Chem.* (1995), 70(1), 59], 0.184 g, K₂CO₃, 0.12 g, and

(2-bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane 0.221 g, were combined in 5 ml acetonitrile

The suspension was refluxed for 18 hrs, filtered, and evaporated to give ethyl 3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-(trifluoromethyl)benzoate, 0.24g

20

[3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanol

0.24 g ethyl 3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-(trifluoromethyl)benzoate was dissolved in 10 ml THF. 0.1 g lithium aluminum hydride was added and the mixture was stirred at RT for 18 hrs. After the sequential addition of water, 0.1 ml, 5 M NaOH, 0.1 ml,

water, 0.3 ml, and Na₂SO₄, the mixture was filtered and evaporated to give [3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanol as a clear oil, 0.14g

2-[3-(bromomethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-ethanol

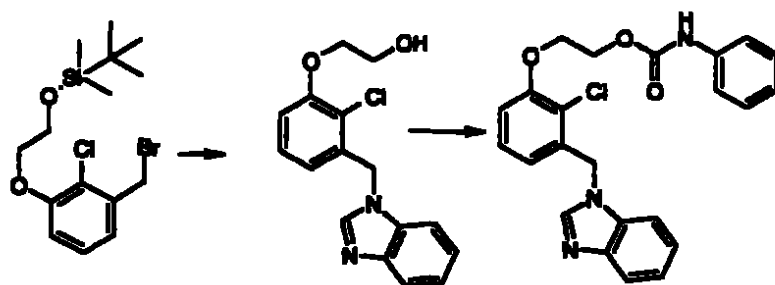
5 *N*-bromosuccinimide, 0.157 g, was dissolved in 5 ml methylene chloride and cooled to 0°C. Dimethylsulfide, 0.071 ml, was added slowly and the mixture was stirred for 30 minutes at 0°C. A solution of 0.14 g [3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanol in 2 ml methylene chloride was added, and the reaction was allowed to proceed at RT for 18 hrs. The mixture was concentrated and purified by
10 chromatography to give the desilylated product, 2-[3-(bromomethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-ethanol, 60 mg.

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-ethanol

60 mg 2-[3-(bromomethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-ethanol was combined with 24
15 mg benzimidazole and 55 mg K₂CO₃ in 2 ml DMF. The mixture was stirred at RT for 18 hrs, diluted with water, extracted with ethyl acetate and dried over MgSO₄ to give 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-ethanol as a clear oil, 50 mg.

20 **2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl phenylcarbamate**

50 mg 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-ethanol was combined with 20 mg phenyl isocyanate in 3 ml methylene chloride. The solution was stirred at RT for 18 hrs, concentrated and purified by reverse phase preparative HPLC to
25 give 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl phenylcarbamate as a white solid, 30 mg.

Scheme 26

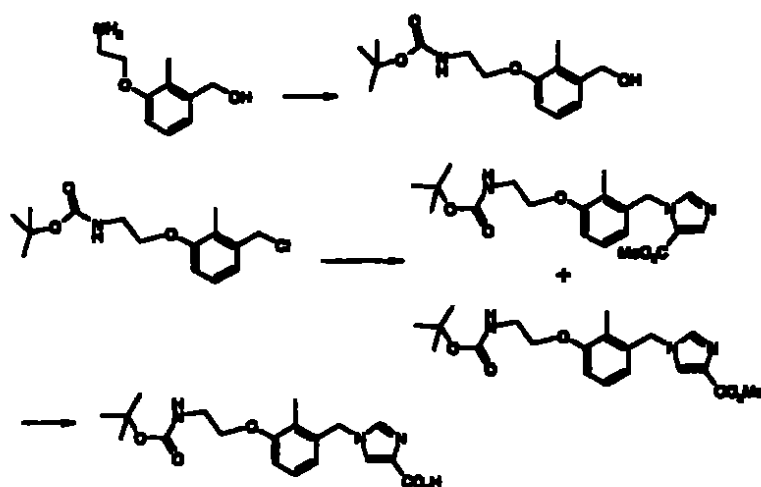
5 **2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-chlorophenoxy]-1-ethanol**

1.2 g {2-[3-(bromomethyl)-2-chlorophenoxy]ethoxy}(*tert*-butyl)dimethylsilane, 0.372 g benzimidazole, 0.87 g K_2CO_3 and 10 ml DMF were combined and stirred at RT for 18 hrs. The mixture was filtered, evaporated and purified by reverse phase preparative HPLC

10 using a mobile phase containing 0.1% trifluoroacetic acid. 0.18 g of the deallylated product 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-chlorophenoxy]-1-ethanol was thus obtained.

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-chlorophenoxy]ethyl phenylcarbamate

0.1 g 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-chlorophenoxy]-1-ethanol was dissolved in 2 ml chloroform and 0.05 ml phenyl isocyanate was added. The mixture was stirred at RT
15 for 18 hrs, evaporated and purified by reverse phase preparative HPLC to yield 2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-chlorophenoxy]ethyl phenylcarbamate as 75 mg white solid.

Scheme 27

5

***tert*-butyl 2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]ethylcarbamate**

1 28 g [3-(2-aminoethoxy)-2-methylphenyl]methanol [prepared by reaction of 2-methyl-3-(hydroxymethyl)phenol with bromoacetonitrile, followed by reduction of the product with lithium aluminum hydride] was dissolved in 15 ml THF / 15 ml acetonitrile. 2 ml di-*tert*-
 10 butyl-dicarbonate and a solution of 5 g K_2CO_3 in 20 ml water were added, and the mixture was vigorously stirred for 3 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, 1 N HCl, and sat. NaCl, dried over $MgSO_4$, evaporated and dried in vacuo. *tert*-Butyl 2-[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenoxy]ethylcarbamate was obtained as a waxy yellow solid, 2.1 g.

15

***tert*-butyl 2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]ethylcarbamate**

2.08 g *N*-chlorosuccinimide was dissolved in 50 ml CH_2Cl_2 and cooled to $0^\circ C$. 1.03 ml dimethylsulfide was added dropwise over 30 min to give a cloudy white suspension. After 10 minutes at $0^\circ C$, a solution of 1.98 g *tert*-butyl 2-[3-(hydroxymethyl)-2-
 20 methylphenoxy]ethylcarbamate in 20 ml CH_2Cl_2 was added. The cold bath was removed and the mixture was stirred for 1 hour. The resultant clear solution was concentrated and purified by column chromatography (SiO_2 , 5% ethyl acetate / methylene chloride). *tert*-

Butyl 2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]ethylcarbamate was obtained as a white solid, 1.5 g

methyl 1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-5-carboxylate, methyl 1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylate

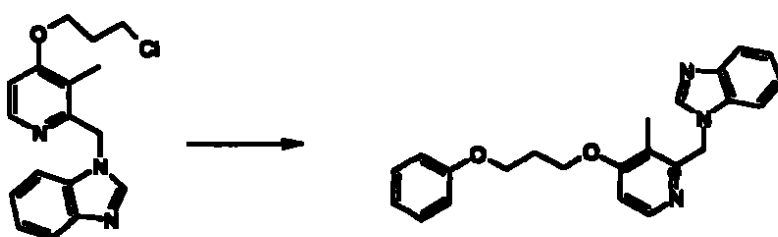
0.5 g *tert*-butyl 2-[3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy]ethylcarbamate, 0.265 g methyl 1*H*-imidazole-4-carboxylate, 1.2 g K₂CO₃, and 5 ml DMF were combined and stirred at 80°C for 45 minutes. The mixture was filtered, concentrated, and purified by column chromatography to give 0.17 g methyl 1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-5-carboxylate, and 0.32 g methyl 1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylate.

1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid

0.13 g methyl 1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylate was dissolved in 5 ml dioxane / 2 ml water. 0.8 ml 2M LiOH was added and the solution was stirred at RT for 45 minutes. 2 ml 1M HCl was added and the suspension was extracted with ethyl acetate. The organic extract was washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated to give 1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid as a white solid, 0.119 g.

Scheme 23

23



1-([3-methyl-4-(3-phenoxypropoxy)-2-pyridinyl]methyl)-1*H*-benzimidazole

1-([4-(3-chloropropoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]methyl)-1*H*-benzimidazole hydrochloride

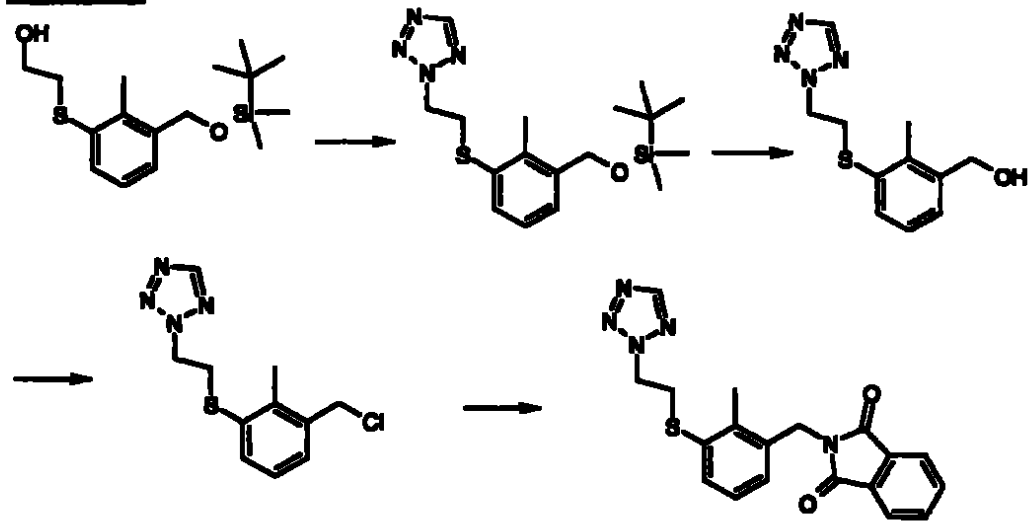
salt, 50 mg, phenol, 45 mg, K₂CO₃, 500 mg, and DMF, 3 ml, were combined and stirred at

80°C for 3 days. The mixture was filtered, evaporated and purified by reverse phase

HPLC to give 1-([3-methyl-4-(3-phenoxypropoxy)-2-pyridinyl]methyl)-1*H*-

benzimidazole as 27 mg thick oil

Scheme 29



10

2-(2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2*H*-1,2,3,4-tetrazole

2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-ethanol, 1.2 g,

triphenylphosphine, 1.6 g, and tetrazole, 0.42 g, were combined in 10 ml THF to give a

clear solution. The mixture was cooled to 0°C, and 0.94 ml diethylazodicarboxylate was

added. The reaction was allowed to slowly come to rt while stirring overnight.

Evaporation and purification by flash chromatography, silica gel, 9:1 hexane:ethyl

acetate, gave 2-(2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-

methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2*H*-1,2,3,4-tetrazole as an oil, 770 mg.

20

(2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl]sulfanyl)phenyl)methanol
 2-(2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-
 1,2,3,4-tetrazole, 770 mg, was dissolved in 20 ml THF and treated with 3 ml 75% aq
 TBAF. The solution was stirred at rt overnight, concentrated, diluted with ethyl acetate,
 5 washed with 10% citric acid, then brine and dried over Na₂SO₄. Evaporation and
 purification by flash chromatography, silica gel, 1:1 hexane:ethyl acetate, gave (2-methyl-
 3-([2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl]sulfanyl)phenyl)methanol, 500 mg

2-(2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-1,2,3,4-tetrazole

10 To a solution of 100 mg of (2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-
 yl)ethyl]sulfanyl)phenyl)methanol in 4 ml methylene chloride at 0°C was added 1 ml
 thionyl chloride. The cold bath was removed and the mixture was stirred at rt for 1.5 hrs.
 Evaporation to dryness gave 2-(2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-
 1,2,3,4-tetrazole, 105 mg.

**2-(2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1H-isindole-
 1,3(2H)-dione**

0.95 g of 2-(2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-1,2,3,4-tetrazole
 was combined with 0.11 g phthalimide and 2.2 g K₂CO₃ in 5 ml DMF. The mixture was
 20 stirred at rt overnight, diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over
 MgSO₄, and evaporated to yield 2-(2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-
 yl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1H-isindole-1,3(2H)-dione, 0.78 g.

25 Table 2 shows which compounds can be made by each of Schemes 1 to 29 or by schemes
 that are similar to schemes 1 to 29, but differ in one or more reagents as will be readily
 apparent to the skilled person taking into account the final compound

Table 2

<u>SCHEME</u>	<u>COMPOUND NO.</u>
1	1, 4-21, 34
2	2,3 22, 23
3	24
4	25-33, 35-43
5	44, 45
6	46
7	47
8	48-84
9	85
10	86, 109
11	87
12	88-90
13	91-93
14	94-97
15	98, 99
16	100
17	101
18	102-108, 124-126 134-137
19	110, 114, 132
20	111
21	112, 113, 117-119
22	115, 116
23	120
24	121
25	122
26	123
27	127-130
28	131
29	133

ASSAYS

5 *Microdilution assay*

The microdilution assay tests the anti-*H. pylori* activity of compounds. In this assay, MICs (Minimum Inhibitory Concentrations) were determined against four *H. pylori* strains, including ATCC 43504, that exhibit different susceptibilities to known antibiotics. The tests were performed in 24-well microtiter plates in which the medium, the inoculum, and the antibiotic solutions were distributed in the wells. Serial dilutions were prepared in 24-well plates containing a total volume of 2 ml medium per well. Cultures were resuspended in Brucella broth (OD₆₀₀ of 0.6) and 50 µl of these cultures were inoculated into each well to give a final concentration of 10⁷ cells per ml (OD₆₀₀ of less than 0.03, which is the same as that of the non-inoculated control). The plates were then incubated for two days and the amount of growth recorded (OD₆₀₀) with a plate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, California). The plates were incubated in a controlled microaerophilic atmosphere (5% O₂, 10% CO₂ and 85% N₂) that assured optimal growth of the bacterial strains and high reproducibility of results. The MIC was defined as the lowest concentration of antibiotic resulting in complete inhibition of growth.

MIC values <10 µg/ml are indicative of anti-*Helicobacter pylori* activity. Compounds according to the invention were tested in this assay and give MIC values in this range.

21

Selectivity Assays

Standard agar dilution protocols were used to determine the effect of compounds of the invention on panels of Gram negative and Gram positive bacteria. The effects on both aerobic ("Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow

30

Aerobically-Fourth Edition, Approved Standard" NCCLS Document M7-A4 Vol 17 No 2, January 1997] and anaerobic ["Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of anaerobic Bacteria -Third Edition, Approved Standard" NCCLS Document M11-A3 Vol 13 No 26, December 1993] organisms were measured. Compounds of the invention had
5 no effect in these assays at concentrations of greater than ten times the corresponding MICs determined vs *Helicobacter pylori* in the microdilution assay

The invention relates in one aspect to a compound of formula I for use as a medicament
10 The compound can be provided as part of a pharmaceutical formulation which also includes a pharmaceutically acceptable diluent or carrier (eg, water) The formulation may be in the form of tablets, capsules, granules, powders, syrups, emulsions (eg, lipid emulsions) suppositories, ointments, creams, drops, suspensions (eg, aqueous or oily suspensions) or solutions (eg, aqueous or oily solutions) If desired, the formulation may
15 include one or more additional substances independently selected from stabilising agents wetting agents, emulsifying agents, buffers, lactose, sialic acid, magnesium stearate, terra alba, sucrose, corn starch, talc, gelatin, agar, pectin, peanut oil, olive oil, cacao butter and ethylene glycol The formulation may contain or be co-administered with one or more known drugs selected from other clinically useful antibacterial agents.

20 The compound is preferably orally administered to a patient, but other routes of administration are possible, such as parenteral or rectal administration For intravenous, subcutaneous or intramuscular administration, the patient may receive a daily dose of 5mgkg^{-1} to 20mgkg^{-1} of the compound, the compound being administered 1 to 4 times per
25 day The intravenous, subcutaneous and intramuscular dose may be given by means of a bolus injection Alternatively, the intravenous dose may be given by continuous infusion over a period of time. Alternatively, the patient may receive a daily oral dose which is approximately equivalent to the daily parenteral dose, the composition being administered 1 to 4 times per day A suitable pharmaceutical formulation is one suitable for oral

administration in unit dosage form, for example as a tablet or capsule, which contains between 100mg and 1g of the compound of the invention

The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms containing the compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof (hereafter referred to as "compound X") for therapeutic or prophylactic use in humans

(a)

Tablet I	mg/tablet
Compound X	100
Lactose Ph.Eur	179
Croscarmellose sodium	12.0
Polyvinylpyrrolidone	6
Magnesium stearate	3.0

10

(b)

Tablet II	mg/tablet
Compound X	50
Lactose Ph.Eur	229
Croscarmellose sodium	12.0
Polyvinylpyrrolidone	6
Magnesium stearate	3.0

(c)

Tablet III	mg/tablet
Compound X	1.0
Lactose Ph.Eur	92
Croscarmellose sodium	4.0

Polyvinylpyrrolidone	20
Magnesium stearate	10

(d)

Capule	mg/capule
Compound X	10
Lactose Ph.Bur	389
Croscarmellose sodium	100
Magnesium stearate	1

(e)

Injection I	(50 mg/ml)
Compound X	5.0% w/v
Isotonic aqueous solution	to 100%

5

Buffers, pharmaceutically acceptable cosolvents (eg, polyethylene glycol, propylene glycol, glycerol or EtOH) or complexing agents such as hydroxy-propyl β cyclodextrin may be used to aid formulation.

10

Another aspect of the invention relates to the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament, for the therapeutic and/or prophylactic treatment of *Helicobacter pylori* infection in a mammalian host, eg a human. By "therapeutic treatment", we mean the eradication or suppression of a pre-existing *Helicobacter pylori* infection in the host.

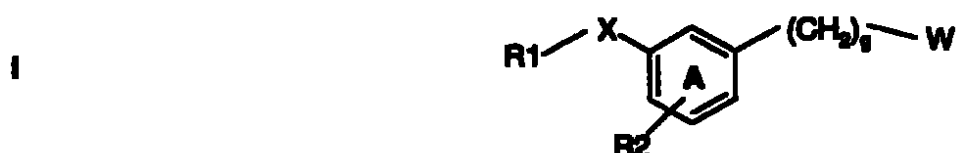
15

In a further aspect of the invention, there is provided a method of therapeutically treating or preventing *Helicobacter pylori* infection in a mammal (eg, a human) the method comprising administering (eg, orally) to the mammal a compound of formula I or a pharmaceutical formulation as described above. By "therapeutically treating", we mean

bringing about the eradication or suppression of a pre-existing *Helicobacter pylori* infection in the host

CLAIMS.

1 A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,



wherein -

A optionally contains N as a heteroatom,

W = a 5- or 6-membered heterocyclic ring containing N as a heteroatom and linked by said heteroatom and optionally containing 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, the ring being optionally substituted and optionally fused to an optionally substituted 3 to 8 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S,

X = S, SO₂, NH, N(C1 to C6 alkyl), O or CH₂,

R₁ = -(CH₂)₈-R₃, -((CH₂)₆O)₂-R₃, -(CH₂)₄-R₃', -(CH₂)₆-O-(CH₂)₇-R₃', R₃ or R₃'.

R₂ = C1 to C6 alkyl, O(C3 to C8 cycloalkyl), O(C1 to C6 alkyl), halo; CHHal₃, CHHal₂, CH₂F, OCHHal₃, OCHHal₂ or OCH₂F, wherein Hal represents halogen, N-R₄-R₅, wherein R₄ and R₅ independently represent H or C1 to C8 alkyl, or N-R₄-R₅ represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, H, COOR' or COR', R' representing H or C1 to C6 alkyl, or CH₂OH,

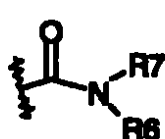
R₃ = H, C1 to C6 alkyl optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S

optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally
N and S or an optionally substituted 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic
heterocyclic ring structure containing from 1 to 5 heteroatoms
independently selected from O, N and S,

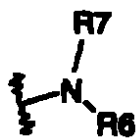
5

$R3' =$ -Z-M wherein Z represents O, S or NH and M represents H, an optionally
substituted mono- or bi- cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure
containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S or an
optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing
from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, or -Z-M
represents B, C, D, E, F or G,

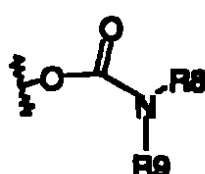
10



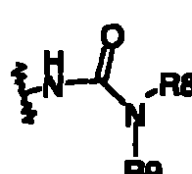
B



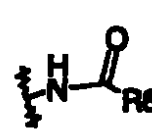
C



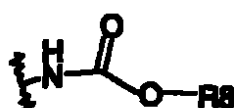
D



E



F



G

15

For R6 and R7, either -

- (i) $R6 =$ H, C1 to C8 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally
fused to a benzo ring, Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl, wherein Z^2 represents O or a
bond, and the aryl is C6 to C10, optionally substituted and optionally fused
to a C5 to C10 heterocyclic ring structure containing from 1 to 6
heteroatoms independently selected from O, N and S, optionally substituted

20

C5 to C10 aromatic ring structure an optionally substituted 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S (C1 to C8 alkyl)-R, wherein R represents an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, optionally substituted -C(O)O(C1-C8 alkyl), optionally substituted -C(O)O-phenyl optionally substituted -C(O)(C1-C8 alkyl) optionally substituted -C(O)-phenyl or F and

R7 = H, C1 to C8 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring, (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10 and optionally substituted, optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure, or an optionally substituted 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S or

- (ii) the structure -N-R6-R7 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R6-R7 being optionally substituted,

20

For R8 and R9, either-

- (i) R8 = H, C1 to C12 alkyl, optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)R, where R represents a mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S or R represents a mono-, bi- or tri-cyclic C3 to C13 cycloalkyl, optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure, an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, or -C(O)-O-Ar, wherein Ar represents optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure, and

30

R9 = H or

- (ii) the structure -N-R8-R9 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, -N-R8-R9 being optionally substituted,

5

a represents an integer from 1 to 5,

each b independently represents an integer from 1 to 5,

each c independently represents an integer from 1 to 5,

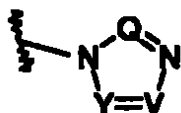
10 d represents an integer from 1 to 5,

e represents an integer from 1 to 5,

f represents an integer from 1 to 5, and

g represents an integer from 1 to 5

15 2 A compound according to claim 1, wherein W represents



wherein -

Q = C-R10 or N,

20 V = C-R11 or N,

Y = C-R12 or N

with the proviso that Q = V = Y = N is excluded,

25 R10 = H, halo, C1 to C8 alkyl, C1 to C8 thioalkyl, C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, -Z²-aryl, -Z²-(C1 to C8 alkyl) or Z²-(C3 to C8 cycloalkyl), wherein Z² represents O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally contains from 1 to
3 heteroatoms independently selected from O, N and S, nitro, -C(O)O-R13 wherein

R13 represents H or C1 to C8 alkyl, or -CO-N-R14-R15 wherein either R14 and R15 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure -N-R15-R16 represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S,

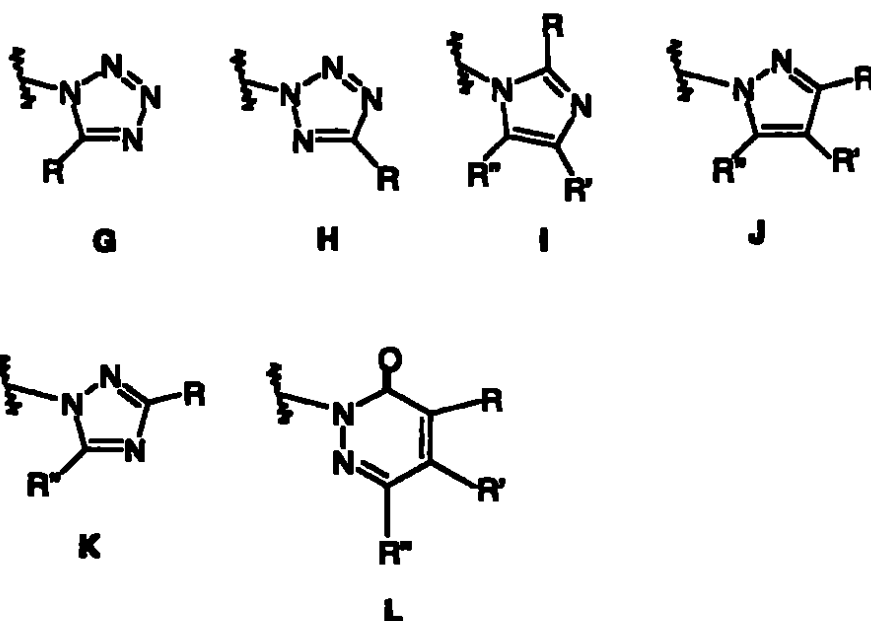
For R11 and R12, either-

(i) R11 = H halo C1 to C8 alkyl, C1 to C8 alkylthio, C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, -Z³-aryl, -Z³-(C1 to C8 alkyl) or Z³-(C3 to C8 cycloalkyl), wherein Z³ represents O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally contains from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S nitro, -C(O)O-R16 wherein R16 represents H or C1 to C8 alkyl, or -CO-N-R17-R18 wherein either R17 and R18 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure -N-R17-R18 represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, and

R12 = H halo C1 to C8 alkyl, C1 to C8 alkylthio; C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O N and S -Z⁴-aryl, -Z⁴-(C1 to C8 alkyl) or Z⁴-(C3 to C8 cycloalkyl), wherein Z⁴ represents O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally contains from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O N and S, nitro, -C(O)O-R19 wherein R19 represents H or C1 to C8 alkyl, or -CO-N-R20-R21 wherein either R20 and R21 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure -N-R20-R21 represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, or

(ii) R11 and R12 are such that Y and V together represent an unsaturated C3 to C8 carbocyclic ring optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S

3 A compound according to claim 2, wherein W represents G, H, I, J, K or L



wherein R, R' and R'' are independently selected from H, halo; C1 to C8 alkyl, C1 to C8
 5 thioalkyl C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms
 independently selected from O, N and S, -Z^S-aryl, -Z^S-(C1 to C8 alkyl) or Z^S-(C3 to C8
 cycloalkyl), wherein Z^S represents O, NH or S and the aryl is C6 to C10 and optionally
 contains from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, nitro, C1 to C8
 alkylthio, -C(O)O-R22 wherein R22 represents H or C1 to C8 alkyl, or -CO-N-R23-R24
 10 wherein either R23 and R24 independently represent H or C1 to C8 alkyl or the structure -
 N-R23-R24 represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally
 containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, and

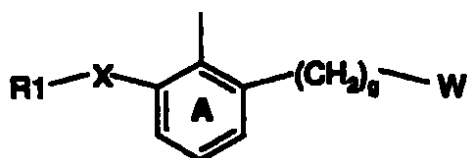
I, J and L are optionally fused to an optionally substituted unsaturated C3 to C8 carbocyclic
 15 ring optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and
 S

4 A compound of any preceding claim, wherein $R1 = -(CH_2)_a-CH_3$ or $-((CH_2)_bO)_c-CH_3$

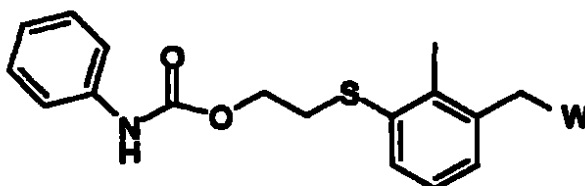
5 A compound of any one of claims 1 to 3, wherein $R3'$ is selected from -4-morpholinyl, -1-(2-methyl-5-nitro-imidazolyl), -1-(1,2,4-triazolyl) and $-OC(=O)NH-Ph$

6 A compound of any preceding claim, wherein $g = 1$

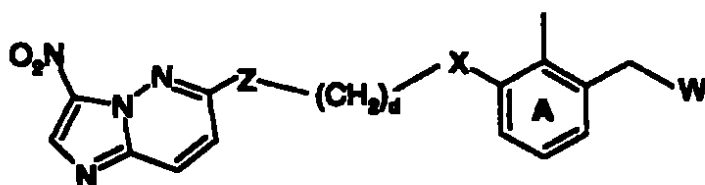
7 A compound according to any preceding claim, wherein the compound has the formula II



8 A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the compound has the formula III



9 A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein the compound has the formula IV



10 A compound according to claim 1, wherein the compound is selected from

2-([3-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

5 2-([2-methyl-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

2-([2-methyl-3-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmethyl)phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

10 2-([2-methyl-3-[(4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

2-([2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

15 2-([3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

2-([2-methyl-3-[(2-phenyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

20 2-([2-methyl-3-[(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

2-([3-[(4,5-dichloro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

25 2-([3-[(4,5-diphenyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

30 2-([3-([4-[2-(acetylamino)ethyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

2-({3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl
phenylcarbamate

2-[(2-methyl-3-{[2-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl}phenyl)sulfanyl]ethyl
5 phenylcarbamate,

2-[(2-methyl-3-{(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl}phenyl)sulfanyl]ethyl
phenylcarbamate,

10 2-[(2-methyl-3-(9*H*-purin-9-ylmethyl)phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate,

methyl 1-[3-({2-[(anilinoacarbonyl)oxy]ethyl}sulfanyl)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-
carboxylate

15 2-[(2-methyl-3-(7*H*-purin-7-ylmethyl)phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate;

methyl 1-[3-({2-[(anilinoacarbonyl)oxy]ethyl}sulfanyl)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-5-
carboxylate,

20 2-[(2-methyl-3-{[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl}phenyl)sulfanyl]ethyl
phenylcarbamate,

2-[(2-methyl-3-{[2-(methylsulfinyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl}phenyl)sulfanyl]ethyl
phenylcarbamate,

25

2-[(2-methyl-3-{[2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl}phenyl)sulfanyl]ethyl
phenylcarbamate,

2-([3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl
30 phenylcarbamate;

2-([3-(2*H*-1,2,3-benzotriazol-2-yl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

2-(2-methyl-3-([2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)-1*H*-isindole-1,3(2*H*)-
5 dione,

6-((2-([3-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl)sulfanyl]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine,

10 1-(2-methyl-3-([2-(2-pyrimidinylsulfanyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)-1*H*-benzimidazole,

1-(2-methyl-3-([2-(4-morpholinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)-1*H*-benzimidazole,

2-methyl-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl 2-((3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-
15 6-yl)sulfanyl)ethyl sulfide;

2-methyl-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl 2-(2-pyrimidinylsulfanyl)ethyl sulfide,

20 2-methyl-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl 2-(4-morpholinyl)ethyl sulfide,

6-((2-((2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl)sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine,

25 2-((2-((2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl)sulfanyl)pyrimidine,

4-(2-((2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl)morpholine,

30

2-([2-methyl-3-((2-((3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)sulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

1-(2-methyl-3-([2-(2-pyridinylsulfanyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole

1-(2-methyl-3-([2-(4-pyridinylsulfanyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole,

5

1-(2-methyl-3-([2-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole

3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl 2-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]ethyl sulfide,

10

3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl 2-[(4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]ethyl sulfide,

15

2-([3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-*N*-methyl-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1-ethanamine,

1-(2-methyl-3-([2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole,

1-(2-methyl-3-([2-(1-piperazinyl)ethyl]sulfanyl)benzyl)-1*H*-benzimidazole,

20

1-[2-methyl-3-([2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]ethyl]sulfanyl)benzyl]-1*H*-benzimidazole

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy]ethyl phenylcarbamate;

25

2-[2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy]ethyl phenylcarbamate

2-(3-isobutoxy-2-methylphenyl)-1*H*-benzimidazole,

30

1-(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)-1*H*-benzimidazole;

6-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine,

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]pyrimidine,

6-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine,

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]pyrimidine;

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine,

1-(3-[3-(1*H*-imidazol-2-yl)sulfanyl]propoxy)-2-methylbenzyl)-2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazole,

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]pyridine,

4-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]pyridine;

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]-1,3-thiazole,

3-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]-5-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole;

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole;

5-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl)-1-phenyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazole,

5 2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether,

2-methyl-3-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether,

10

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl)-1,3-thiazole,

15 methyl 1-(2-methyl-3-[3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]propoxy]benzyl)-1*H*-imidazol-2-yl sulfone;

2-([3-(2-methyl-3-([2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)propyl)sulfanyl]pyridine,

20

2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)propyl ether;

25 2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether,

2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propyl ether;

30 2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyridinylsulfanyl)propyl ether;

1-[2-methyl-3-[3-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)propoxy]benzyl]-1*H*-benzimidazole;

3-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether;

5 1-[2-methyl-3-[3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propoxy]benzyl]-1*H*-benzimidazole;

1-[2-methyl-3-[3-(2-pyridinylsulfanyl)propoxy]benzyl]-1*H*-benzimidazole

3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-(1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl]propyl ether;

3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether;

15 3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propyl ether;

3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)sulfanyl]propyl ether;

20 3-[(2-isopropyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-2-methylphenyl 3-(2-pyridinylsulfanyl)propyl ether;

2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(1,3-thiazol-2-ylsulfanyl)propyl ether;

2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(1-methyl-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-yl)sulfanyl]propyl ether;

30 2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyrimidinylsulfanyl)propyl ether;

2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-
b]pyridazin-6-yl)sulfanyl]propyl ether;

2-methyl-3-[(2-propyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-(2-pyridinylsulfanyl)propyl
 5 ether;

2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-
 6-yl)sulfanyl]propyl ether;

10 3-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-
 yl)sulfanyl]propyl ether

2-methyl-3-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]phenol,

15 2-{2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]anilino}ethyl phenylcarbamate,

1-(3-isobutoxybenzyl)-1*H*-benzimidazole,

3-[(3-methyl-2-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-
 20 propanol,

2-[(3-methyl-2-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]-1-
 ethanol,

25 2-[(3-methyl-2-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]-4-pyridinyl)sulfanyl]ethyl
 phenylcarbamate

1-[(3-methyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)methyl]-1*H*-benzimidazole;

30 3-methyl-2-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-4-phenoxy pyridine,

3-methyl-2-[[2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]-4-phenoxy pyridine,

6-((3-((3-methyl-2-([2-(methylsulfanyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-4-pyridinyl)sulfanyl)propyl)sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine,

5 6-((3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl)-3-methyl-4-pyridinyl)sulfanyl)propyl)sulfanyl)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine,

1-((3-methyl-4-([3-(1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl)propyl)sulfanyl)-2-pyridinyl)methyl]-1*H*-benzimidazole,

10

1-((3-methyl-4-([3-(2-pyrimidinyl)sulfanyl)propyl)sulfanyl)-2-pyridinyl)methyl]-1*H*-benzimidazole,

2-([2-methyl-3-(1-piperazinylmethyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate,

15

2-([2-methyl-3-((4-methyl-1-piperazinyl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

2-([3-(1*H*-benzimidazol-1-yl)methyl]phenoxy)ethyl phenylcarbamate,

20

2-([2-methyl-3-((2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate,

methyl 1-[3-(2-(((1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl)amino)ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylate;

25

1-[3-(2-(((1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl)amino)ethoxy)-2-methylbenzyl]-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid,

1-ethyl-3-methyl-*N*-[2-(2-methyl-3-([4-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

30

N-(2-(3-([4-([2-(dimethylamino)ethyl]amino)carbonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenoxy)ethyl)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

1-ethyl-*N*-(2-(3-([4-([isobutylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenoxy)ethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

N-(2-(3-([4-([diethylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenoxy)ethyl)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

10 *N*-(2-(3-([4-([benzylamino)carbonyl]-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-2-methylphenoxy)ethyl)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

2-(3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylamino)ethyl phenylcarbamate,

15 2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)oxy]propyl ether,

3-(3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy)propyl 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl ether,

20

3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl phenylcarbamate,

2-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)ethyl phenylcarbamate,

25 2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl 3-(imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yloxy)propyl ether,

N-(3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-*N*'-phenylurea,

30 *N*-(3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy)propyl)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]propyl 3-methoxyphenylcarbamate,

3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]propyl 3,4-difluorophenylcarbamate,

ethyl 4-[[[3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]propoxy]carbonyl]amino]benzoate,

4-[[[3-[[2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-3-methyl-4-pyridinyl]oxy]propoxy]carbonyl]amino]benzoic acid,

3-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methoxyphenoxy]propyl 3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl ether,

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-(trifluoromethyl)phenoxy]ethyl phenylcarbamate

2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-chlorophenoxy]ethyl phenylcarbamate,

1-ethyl-3-methyl-*N*-(2-[2-methyl-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy]ethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide;

N-(2-[3-(1*H*-benzimidazol-1-ylmethyl)-2-methylphenoxy]ethyl)-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

1-ethyl-3-methyl-*N*-(2-[2-methyl-3-[(2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl]phenoxy]ethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

methyl 1-(3-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethoxy]-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylate,

methyl 1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-5-carboxylate

1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-4-carboxylic
5 acid,

1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-methylbenzyl)-1*H*-imidazole-5-carboxylic
acid,

10 1-([3-methyl-4-(3-phenoxypropoxy)-2-pyridinyl]methyl)-1*H*-benzimidazole;

1-([3-methyl-4-[3-(2-pyrimidinylloxy)propoxy]-2-pyridinyl]methyl)-1*H*-benzimidazole,

2-(2-methyl-3-{[2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl]sulfanyl}benzyl)-1*H*-isindole-
15 1,3(2*H*)-dione;

1-ethyl-3-methyl-*N*-[2-(2-methyl-3-[[1-oxo-2(1*H*)-phthalazinyl]methyl]phenoxy)ethyl]-
1*H*-pyrazole-5-carboxamide

20 1-ethyl-3-methyl-*N*-[2-(2-methyl-3-[[6-oxo-1(6*H*)-pyridazinyl]methyl]phenoxy)ethyl]-
1*H*-pyrazole-5-carboxamide;

1-ethyl-3-methyl-*N*-[2-(2-methyl-3-[[3-methyl-5-(4-morpholinylcarbonyl)-1*H*-pyrazol-1-
yl]methyl]phenoxy)ethyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide,

25

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

11 A compound according to any preceding claim for use as a medicament.

12 A pharmaceutical formulation including a compound according to any preceding claim and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

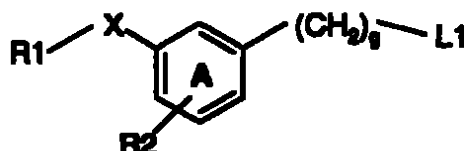
13 Use of a compound according to any one of claims 1 to 10, in the manufacture of a medicament, for the therapeutic and/or prophylactic treatment of *Helicobacter pylori* infection in a mammalian host.

14 A method of therapeutically treating and/or preventing *Helicobacter pylori* infection in a mammal, comprising administering to the patient a compound according to any one of claims 1 to 10

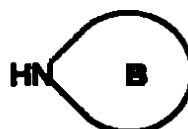
15 A process for preparing a compound according to any one of claims 1 to 10, wherein the process comprises -

(a) reacting compound V with compound VI

V

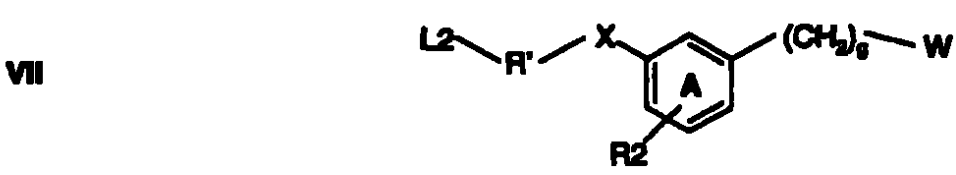


VI



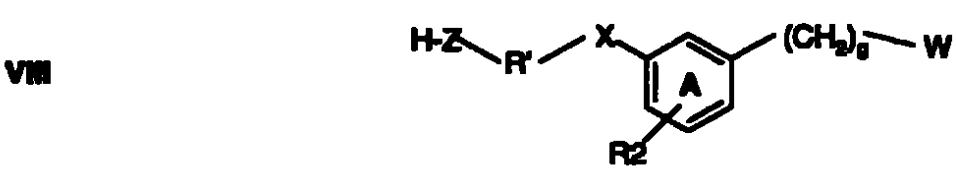
wherein L1 is a leaving group and B represents an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring that is optionally fused to a 3 to 8 membered carbocyclic ring or heterocyclic ring containing 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S, or

(b) reacting compound VII with H-R''



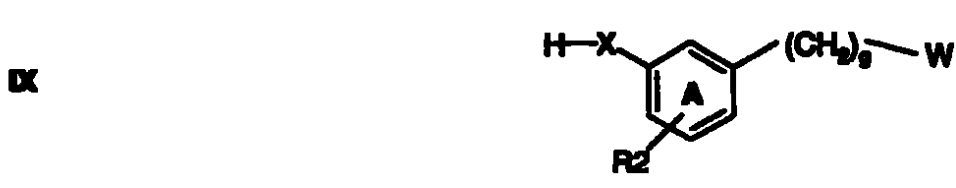
wherein L2 is a leaving group, R' represents (CH₂)_d or (CH₂)_e-O-(CH₂)_f, and R'' represents R3' with the proviso that R3' does not represent B, D, E, F or G, or

(c) reacting compound VIII with R8-NCO or R8-COOH or R6-NCO or L3-M



wherein R' represents (CH₂)_d, L3 representing a leaving group, and Z and M being as defined in claim 1 with the proviso that Z-M does not represent B, C, D, E, F or G,

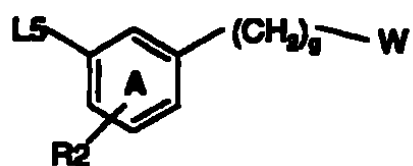
(d) reacting compound IX with R1-L4



wherein L4 represents a leaving group, and with the proviso that X is not CH₂ or SO₂ and that when R1= R3', Z-M does not represent B C, D, E, F or G

(e) reacting compound X with R1-XH

X



wherein L5 represents a leaving group, A contains N as a heteroatom either at the 2- or 4-
position relative to L5, and with the proviso that X is not CH₂ or SO₂ and that when R1=
R3', Z-M does not represent B, C, D, E, F or G

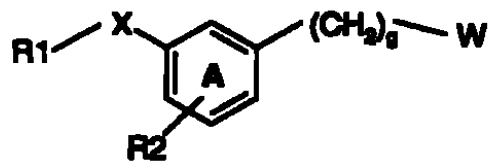
ABSTRACT

COMPOUNDS

5

The invention relates to compounds of formula I which have anti-*Helicobacter pylori* activity

I





REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 00004362 00000000 Folios 356
Fecha (AÑO) 2000-11-07 15:36:02
Trámite DISE PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ✓ Nombre e identificación del Solicitante (1)
- ✓ Nombre e identificación del Inventor (1)
- ✓ Título o nombre de la Invención (1)
- ✓ Descripción (5)
- ✓ Reivindicaciones (170)
- ✓ Resumen (4)
- ✓ Comprobante de Pago (2)

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____



258
356

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-84362

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI []	NO [x]	NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)
SI []	NO [x]	NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
SI [x]	NO []	EXTEMPORANEAMENTE [] Revindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional
SI [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 SIC)
SI []	NO [x]	CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente

Bogotá, D C , 9 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO
202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C , Colombi.

357
359

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-84362

Concepto Técnico no 2012 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/395

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a) |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a) |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e) |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b) |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c) |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 del 94) |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980) |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94. |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94) |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94) |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D C , 12v 28/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO N° 2017

EXPEDIENTE N° 0-84362

IPC A61K 31/395

✱Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe modificarse de forma tal que en el se indique el nombre o grupo químico de los compuestos de la invención, ya que de la forma en la cual se encuentra es muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Debe tenerse en cuenta que el signo de la unidad de medida de tiempo horas, debe representarse según el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, debe revisarse y corregirse dicha unidad en el texto de la solicitud.

Revisar y corregir las figuras que aparecen en la solicitud, ya que algunas presentan enlaces, radicales, letras y números que no son nítidos y por lo tanto se prestan para confusión.

Al corregir el título debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D C, 28 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q F Cód 202010**

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-84362

AUTO 4014

DISPONE

ARTICULO PRIMERO Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

ARTICULO SEGUNDO Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D C , a los

28 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D C ,

30 NOV 2000

notificado por anotación en estado de esta misma fecha

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C , Colon