

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para
"BENCIMIDAZOLES ACTIVOS EN CONTRA DE *Helicobacter pylori*".-
Clase A.61.-Expediente número 00-084.362.

1 Me refiero a mi solicitud de 7 de Noviembre de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 30 de Noviembre del mismo año

2 Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi representado, modifíco el título de la solicitud con el objeto de indicar el grupo químico de los compuestos de la invención, como así lo ha requiendo el señor Examinador

"BENCIMIDAZOLES ACTIVOS EN CONTRA DE *Helicobacter pylori*" -

3 Anexas me permito presentar a usted

- (1) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención que reemplaza el originalmente presentado, en el cual se ha modificado el título de la solicitud,
- (2) Nuevo texto de la descripción y reivindicaciones, que reemplaza el originalmente presentado, en el cual
 - (a) Se ha modificado el título de la invención,
 - (b) Se ha realizado la conversión de unidades al Sistema Internacional, y
 - (c) Se han revisado y corregido las figuras objetadas por el Señor Examinador

(3) En original y dos copias, una de ellas de 6cm x 6cm, Arte Final de la fórmula química característica del invento, para la publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial

(4) Nuevo extracto en sus dos formas, que reemplaza el originalmente presentado, el cual contiene nuevo título de la solicitud

4 Anexa también me permito presentar fotocopia, debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, del documento que acredita al suscrito y/o al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o a la doctora AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctora ANGELA MARIA RESTREPO, y/o a la doctora ALICIA LLOREDA, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad ASTRAZENECA AB, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia y domiciliada en Södertälje, Suecia

Llamo su atención al hecho de que la abreviatura AB corresponde a la palabra Aktiebolag

5 Con el texto del documento mencionado presento, asimismo, fotocopias, debidamente autenticadas por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de

(a) Certificado Notarial expedido el 23 de Marzo de 2000,

(b) Autenticación del anterior certificado notarial por el oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico,

(c) Certificación expedida por el Cónsul en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, que acredita la existencia y representación de mi representado en

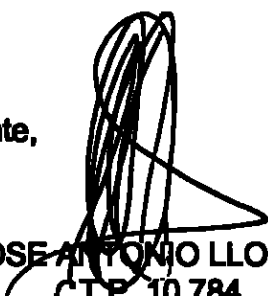
los términos del Artículo 65 del decreto 1400 de 1970 y 480 del Decreto-Ley 410 de 1971,

- (d) Autenticación de la firma de dicho Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, número 182199 de 14 de Junio de 2000, y
- (e) Traducción Oficial No 135 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 184740 de 19 de Junio de 2000

6 En consecuencia, ruego a usted reconocerme la calidad de representante legal respecto de la sociedad ASTRAZENECA AB, toda vez que se ha allegado a esa División el documento de representación legal necesario y se ha acreditado su existencia y representación dentro de los términos legales (Artículos 14 y 22 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena y Artículo 4 del Decreto 117 de 14 de Enero de 1994)

7 Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad

Señor Superintendente,


JOSE ANTONIO LLOREDA
CIP 10 784
Código 231

3

Se retiraron los folios del 366 al 369
correspondientes a las tarjetas para el
archivo de propietarios, temático y el extracto
para publicación

16-09-02



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Imágenes, Audio y Video en 3D

363

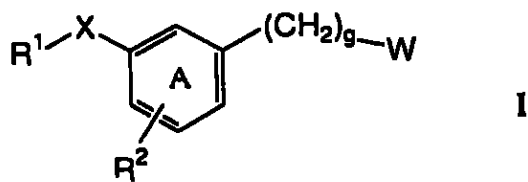
Expediente No		00081362	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	2	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS.		

Observaciones *Art Final*

BENCIMIDAZOLES ACTIVOS EN CONTRA DE
Helicobacter pylori

Resumen. Objeto y Finalidad de la Invención

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



BENCIMIDAZOLES ACTIVOS EN CONTRA DE ***Helicobacter pylori***

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

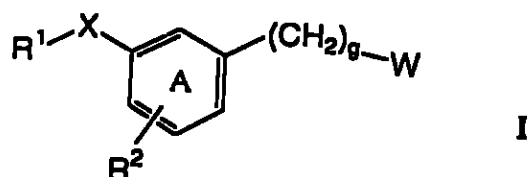
El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa que infecta la mucosa gástrica humana. La infección con la bacteria causa inflamación de la mucosa gástrica. Puede desarrollarse ulceración péptica del duodeno o del estómago así como también adenocarcinomas o linfomas de la pared del estómago. El omeprazol (5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1-*H*-bencimidazol) 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,

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 bencilico 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 R³,

R² es alquil C₁₋₈, O(cicloalquil C₃₋₈), O(alquil C₁₋₈), Hal, CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, 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 $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$.

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})aril, donde Z^2 representa O o un enlace, y el aril 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 $-NC(=O)R^8$ y

R^7 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C_{1-8})aril donde el aril es C_{6-10} y es opcionalmente substituido, una

46

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^6 y R^7 , o bien

- (i) R^6 es H, alquil C_{1-12} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo (alquil C_{1-8})aril, opcionalmente substituido donde el aril es C_{6-10} , (alquil C_{1-8})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^7 es H, o

- (ii) la estructura $-NR^6R^8$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales

independientemente seleccionados entre O, N y S, -NR^aR^b 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,

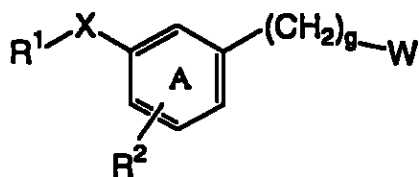
f representa 1, 2, 3, 4 o 5, y

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



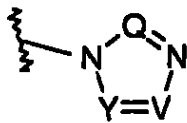
donde

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, -COOH, -S(=O)-(alquil C₁₋₈), el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C₃₋₈, -S(=O)-(=O)-(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 C₂₋₈), 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)_j-(CO)NHR'', o -(CH₂)_j-(CO)R'', o -NR'(SO₂)R'', o -NH(SO₂)R'', donde R' y R'' independientemente representa alquil C₁₋₈ (preferiblemente, C₁ o C₂) 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 sustituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S. Preferiblemente, el segundo anillo es benzo o imidazol. Para sustitución opcional del segundo anillo, por lo menos un (e a , uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados 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 C₂₋₈), 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^{''}C(=O)NHR^{'''}, o -NH(CO)NHR^{'''}, o -(CH₂)_j-(CO)NHR^{'''}, o ,y -NR^{''}(SO₂)R^{'''}, o -NH(SO₂)R^{'''}, donde R^{''} y R^{'''} independientemente -(CH₂)_j-(CO)R', o representan alquil C₁₋₈ (preferiblemente, C₁ o C₂) y j representa un entero 1, 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente, 1 o 2.

En una realización prefenda, W representa



wherein

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 C₁₋₆, toalquil C₁₋₆, estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z² anil, -Z²(alquil C₁₋₆) o Z²(cicloalquil C₃₋₆), 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- C₁₋₆, o -C(=O)NR¹⁴R¹⁵ donde o bien R¹⁴ y R¹⁵ independientemente representan H o alquil C₁₋₆ o la estructura -NR¹⁵R¹⁶ representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ 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 C₁₋₆), 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)NRR', donde R y R' son independientemente seleccionados entre H y alquil C₁₋₆ (preferiblemente, metil, etil, propil, isopropil, o alquil C₂₋₆), o la estructura NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y -NRⁿ(CO)NHR^m, o -NH(CO)NHR^m, o -(CH₂)_j-(CO)NHR^m, o -(CH₂)_j-(CO)R^m, o -NRⁿ(SO₂)R^m, o -NH(SO₂)R^m, donde Rⁿ y R^m independientemente representa alquil C₁₋₆ (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, $-Z^3$ aril, $-Z^3$ (alquil C_{1-8}) o Z^3 (cicloalquil C_{3-8}), donde Z^3 representa O, NH o S y el aril 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 sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y

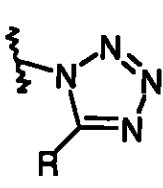
R^{12} es H, Hal, alquil C_{1-8} , alquilito C_{1-8} , una estructura de anillos aromáticos C_{5-10} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, $-Z^4$ -aril, $-Z^4$ -(alquil C_{1-8}) o Z^4 -(cicloalquil C_{3-8}), donde Z^4 representa O, NH o S y el aril 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

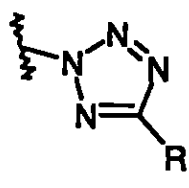
contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos
independientemente seleccionados entre O, N y S Benzo o
imidazol son preferidos por el anillo carbocíclico

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_{3-6} , -
 $S(=O)_2$ (alquil C_{1-8}), el alquil es preferiblemente metil, etil o alquil C_{3-6} ,
halógeno (preferiblemente, F o Cl), fenil, -O(alquil C_{1-8}),
preferiblemente, -O-metil, -O-etil o -O(alquil C_{3-6}), -S(alquil C_{1-8}),
preferiblemente, -S-metil, -S-etil o -S(alquil C_{3-6}), OH, $OCHF_2$, OCH_2F ,
 OCF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3 , -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_{2-6}), o la
estructura NR R' 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 -
NR''(CO)NHR'', o -NH(CO)NHR'', o - $(CH_2)_j$ -(CO)NHR o - $(CH_2)_j$ -(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 6, preferiblemente, 1 or 2

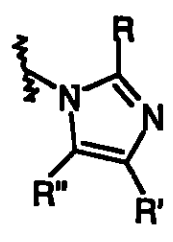
En otra realización preferida, W es G, H, I, J, K o L,



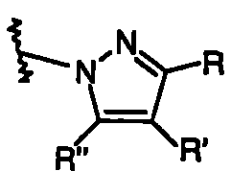
G



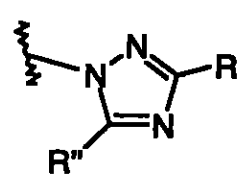
H



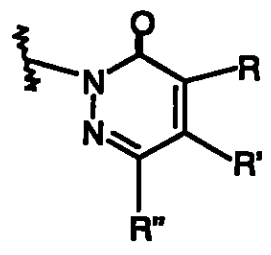
I



J



K



L

donde R, R' y R" son independientemente seleccionados entre H, Hal, alquil C₁₋₈, tioalquil C₁₋₈, estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -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. Preferiblemente, uno o más de R, R' y R" son independientemente seleccionados 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)NR¹R², donde R¹ y R² son independientemente seleccionados entre H y alquil C₁₋₈ (preferiblemente, metil, etil, propil, isopropil, o alquil C₂₋₈), o la estructura NR¹R² 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^{*}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 C₁₋₈ (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_{3-8} 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_{1-8}), 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_{1-8} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , y más preferiblemente, metil, O(cicloalquil C_{3-8}), preferiblemente, O-ciclopropil, o O-ciclobutil, o O-ciclopentil, O(alquil C_{1-8}), 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_{1-8} (preferiblemente, metil o alquil C_{2-8} o alquil C_{2-4}), o NR^4R^5 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, $COOR'$ or COR' , R' que representa H o alquil C_{1-8} (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_{1-8} (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, $-C(=O)O-metil$, $-C(=O)O-etil$, $-C(=O)O-terc-butil$ o

-C(=O)O(alquil C₃₋₈), -C(=O)O-fenil, -O-fenil, -C(=O)(alquil C₁₋₈),
preferiblemente, -C(=O)-metil, -C(=O)-etil o -C(=O)(alquil C₃₋₈), -
C(=O)OH -S(alquil C₁₋₈), preferiblemente, S-metil -S-etil o -S(alquil C₃₋₈),
OH, halógeno (p e , F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son
independientemente H o alquil C₁₋₈ (preferiblemente, alquil C₂₋₄, más
preferiblemente, metil, más preferiblemente, R=R'= metil), y nitro

R³ representa H, alquil C₁₋₈, C₃₋₈, preferiblemente, C₃₋₈, 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 C₁₋₈ 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, aril o heterocíclico anillo, por lo menos un (p e , uno, dos
o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente
seleccionados entre alquil C₁₋₈ (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 $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-C(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$

Prefeniblemente, la estructura de anillos heterocíclicos es seleccionada entre imidazopindazina (más preferiblemente, 6-imidazol[1,2-*b*]pindazina) y imidazolil (más preferiblemente 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} (preferiblemente, alquil C_{2-4} , más preferiblemente, metil) y nitro

Más preferiblemente, R^3 es seleccionado entre -4-morfolinil, -1-(2-metil-5-nitro-imidazol), -1-(1,2,4-triazolil), y $-OC(=O)NH-Ph$ 7

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 aril es C_{6-10} , opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos C_{6-10} que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, aril 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, $-C(=O)O-fenil$

AT

opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ (alquil C_{1-8}) opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ 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})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 $-C(=O)O(C_{1-8}$ alquil) o el alquil C_{1-8} en $-C(=O)$ (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} anil se menciona, el anil es fenil. Preferiblemente, Z^2 (alquil C_{1-8})anil representa Z^2 (alquil C_{1-8})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), dioximidazolidinil (p e , 2,5-dioximidazolidinil), pirazinil, dioxotetrahydropurinil (p e , 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-il), benzofuranil (p e , 2-benzofuranil), piridil (p e , 2-piridil o 3-piridil), quinolil (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, para Z^2 (alquil C_{1-8})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, aril, 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), 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 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 C₃₋₈), OH, halógeno F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C₁₋₈ (preferiblemente, alquil C₂₋₄, más preferiblemente, metil, más preferiblemente, R=R'=metil), y nitro

Para R⁸ y R⁹, o bien

- (i) R⁸ es H, alquil C₁₋₂, cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C₁₋₈)anil opcionalmente sustituido donde el anil es C₆₋₁₀, (alquil C₁₋₈)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 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 C₃₋₈ 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 C₁₋₈, alquil C₂₋₈, metil propil (p e , isopropil), butil (p e , isobutil o *terc*-butil), pentil y adamantil (p e , 1-adamantil) Para alquil C₁₋₈ en (alquil C₁₋₈)anil o (alquil C₁₋₈)R, el alquil es seleccionado entre alquil C₂₋₈, 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 C₁₋₈)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 benzofuril (p e , benzofur-2-il), furil (p e , 2-furil), tetrahidrofuranil (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, dioxotetrahidropuranil (e o , 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-il), benzofuranil (p e , 2-benzofuranil), pindil (p e , 2-pindil o 3-piridil), 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_{3-8} es seleccionado entre ciclopropil, cicloalquil C_{4-8} y ciclopentil Para substitución opcional del cicloalquil, alquilaril, anil o heterociclo, 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, $-C(=O)O$ -*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_{3-8}), $-C(=O)OH$, $-S$ (alquil C_{1-8}), preferiblemente, $-S$ -metil, $-S$ -etil o $-S$ (alquil C_{3-8}), 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 substitución opcional de $-NR^8R^9$, por lo menos un (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 , $-\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-8})$,
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

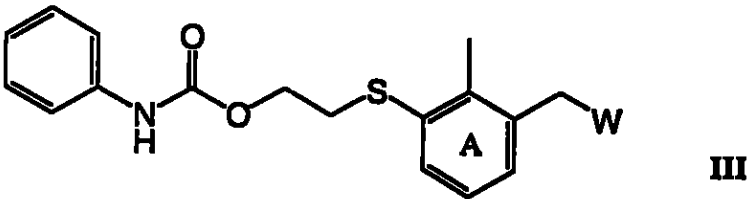
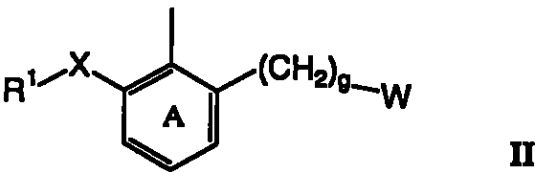
En una realización, a es 2 o 3, b es 2, d es 2 o 3, y g es 1, 2 o 3

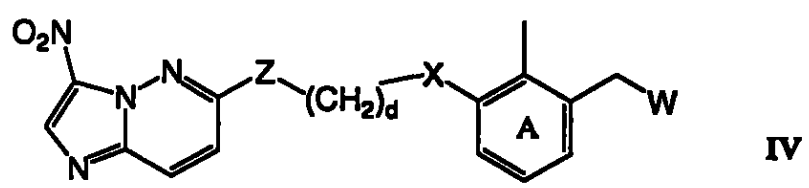
En una realización alternativa, R^1 es $-(\text{CH}_2)_a-\text{R}^3$, $-((\text{CH}_2)_b\text{O})_c-\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^3$ o $-(\text{CH}_2)_e-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-\text{R}^3$, R^2 es alquil C_{1-6} , $\text{O}(\text{cicloalquil } \text{C}_{3-6})$, $\text{O}(\text{alquil } \text{C}_{1-6})$, Hal, CHal_3 , CHHal_2 , CHal_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_{1-6} , 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)NR⁶R⁸, -NC(=O)NR⁶R⁸, -NC(=O)R⁸ o -NC(=O)OR⁸, Para R⁶ y R⁷, o bien (i) R⁶ es H, alquil C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, Z²(C₁₋₈ alquil)anl, donde Z² representa O o un enlace, y el anl 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 C₁₋₈)-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 C₁₋₈) opcionalmente substituido, -C(=O)O-fenil opcionalmente substituido, -C(=O)(alquil C₁₋₈) opcionalmente substituido, -C(=O)-fenil opcionalmente substituido, o -NC(=O)R⁸ y R⁷ es H-, alquil C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C₁₋₈)anl donde el anl 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 C₃₋₈ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente

fusionado a una estructura de anillos C₆₋₁₀, -NR⁶R⁷ que es opcionalmente sustituido, y para R⁶ y R⁹, o bien (i) R⁶ es H, alquil C₁₋₁₂, cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil C₁₋₉)aril opcionalmente sustituido donde el aril es C₅₋₁₀, (alquil C₁₋₉)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 C₃₋₁₃, una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ 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 C₅₋₁₀ opcionalmente sustituida, y R⁹ es H, o (ii) la estructura -NR³R⁹ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, -NR⁸R⁹ que es opcionalmente sustituido

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

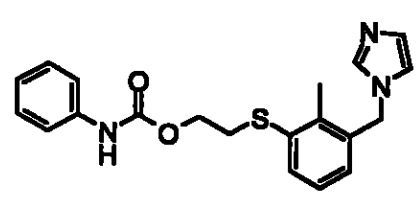




Para la fórmula IV, preferiblemente, Z representa S,
preferiblemente, d representa 3

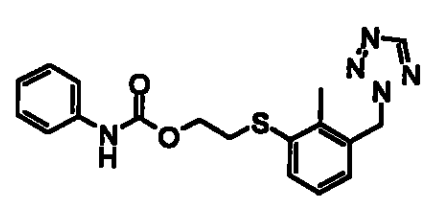
Ejemplos específicos de los compuestos de acuerdo con la
invención se presentan a continuación Los datos del ion molecular del
espectro de masa se reportan en unidades de m/z (masa/carga) en
Daltons

Compuesto 1

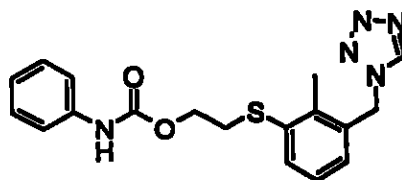


2-([3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil)etil fenilcarbamato
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 368$

Compuesto 2

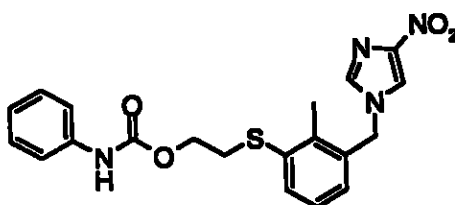


2-([2-metil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-ilmetil)fenil]sulfanil)etil
 fenilcarbamato
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 370$

Compuesto 3

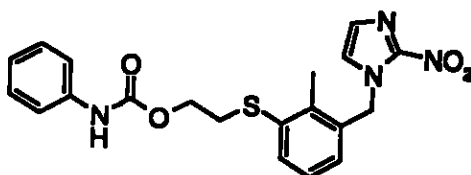
2-([2-metil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)fenil]sulfanil)etil
fenilcarbarnato

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

Compuesto 4

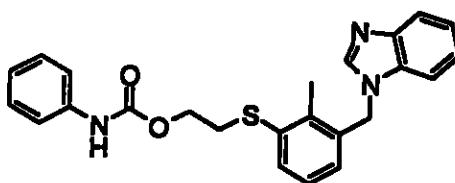
2-([2-metil-3-[(4-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil]sulfanil)etil
fenilcarbarnato

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

Compuesto 5

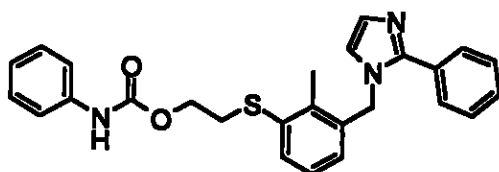
2-((2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil)etil
fenilcarbarnato

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

Compuesto 6

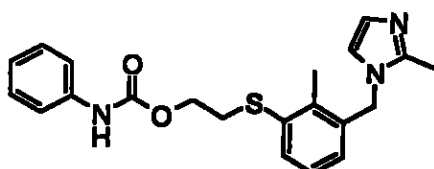
2-[[3-(1*H*-bencimidazol-1-il)metil]-2-metilfenil]sulfanil]etil fenilcarbarnato

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

Compuesto 7

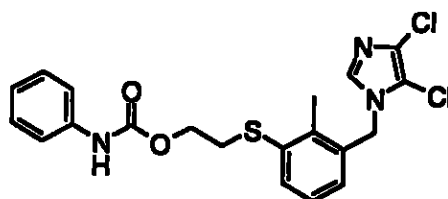
2-({2-metil-3-[(2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil}sulfanil)etil
fenilcarbamato

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

Compuesto 8

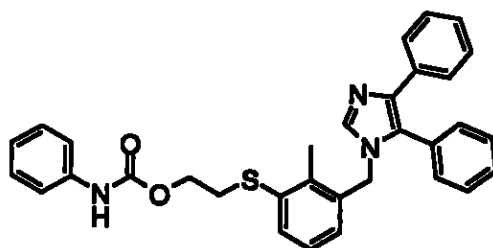
2-({2-metil-3-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil} sulfanil)etil
fenilcarbamato

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

Compuesto 9

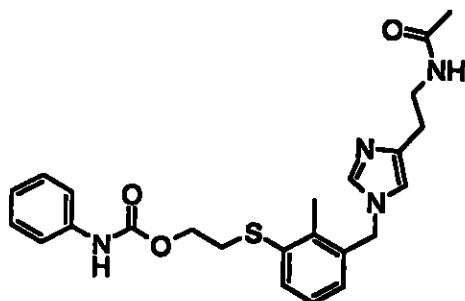
2-((3-((4,5-dicloro-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-metilfenil} sulfanil) etil
fenilcarbarnato

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

Compuesto 10

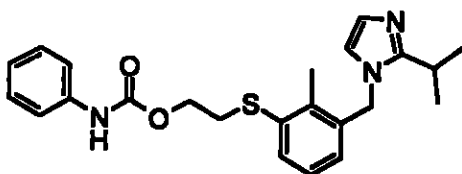
2-((3-((4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-metilfenil} sulfanil) etil
fenilcarbarnato

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

Compuesto 11

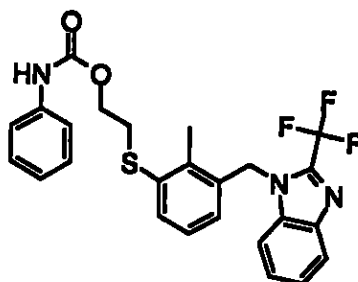
2-([3-({4-[2-(acetilamino) etil]- 1H-imidazol-1-il} metil)-2-metilfenil]sulfanil) etil fenilcarbamato

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

Compuesto 12

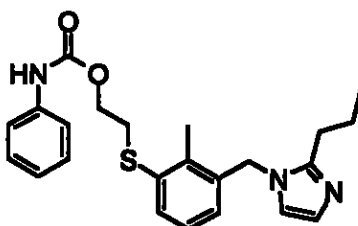
2-([3-({2-isopropil- 1 H-imidazol-1-il} metil)-2-metilfenil) sulfanil)etil fenilcarbamato

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

Compuesto 13

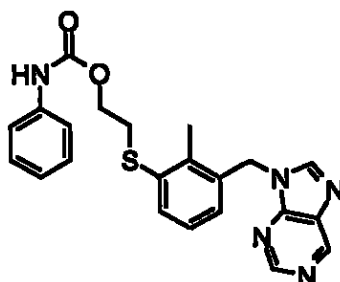
2-((2-metil-3- [[2-(trifluorometil)- 1*H*-bencimidazol- 1 –
il]metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato

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

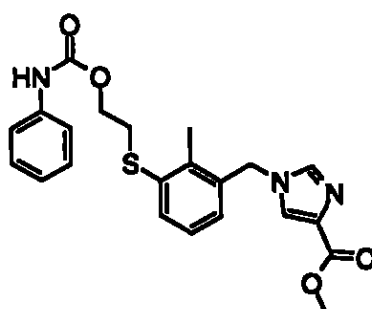
Compuesto 14

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

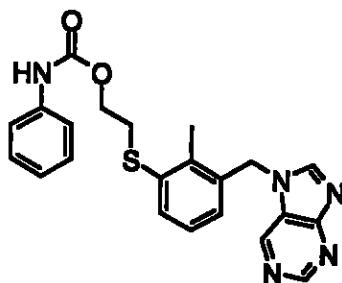
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 410$

Compuesto 15

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

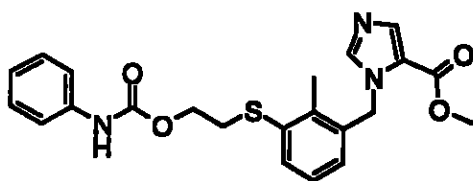
Compuesto 16

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

Compuesto 17

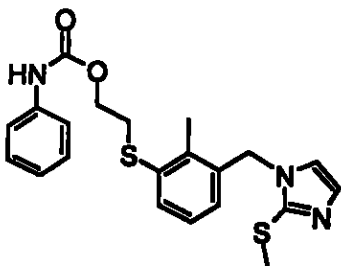
2-[[2-metil-3-(7H-purin-7-ilmetil)fenil]sulfanil]etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 420$

Compuesto 18

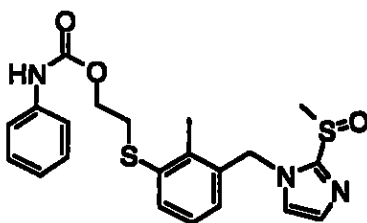
metil 1-[3-({2-[(anilino)carboxil]oxil}etil)sulfanil]-2-metilbencil]-1H-imidazol-5-carboxilato

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 426$, $M + Na = 448$

Compuesto 19

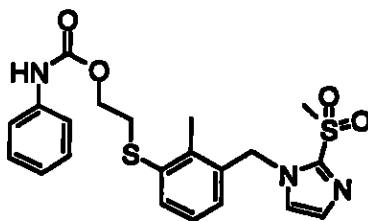
2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)- 1H-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil
fenilcarbamato

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

Compuesto 20

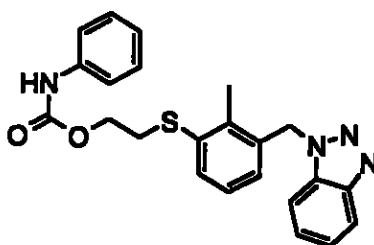
2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfinil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil
fenilcarbamato

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

Compuesto 21

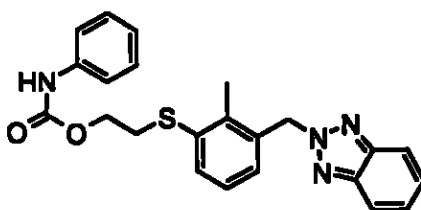
2-[(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil
fenilcarbamato

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

Compuesto 22

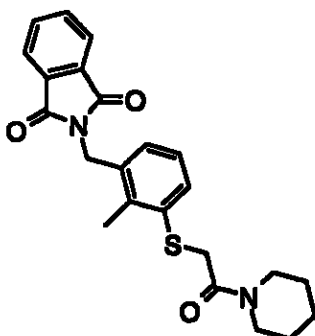
2-[[3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil]etil
fenilcarbamato

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
fenilcarbarnato

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

Compuesto 24

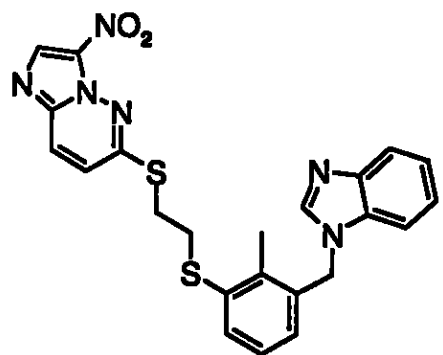
2-(2-metil-3-([2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]sulfanil)benzil)- 1*H*-isoindol-
1,3(2*H*)-diona

Datos RMN 1H RMN($dms\text{-}d_6$, ppm), 1.41-1.57 (3 x m, 6H, $p\text{-}ip\text{-}H$), 2.40
(s, 3H, $Ph\text{-}CH_3$), 3.90 (s, 2H, SCH_2), 4.79 (s, 2H, $PhCH_2N$), 6.97 (d, 1H,
 $J=7.7$ Hz, $Ph\text{-}H$), 7.12 (t, 1H, $J=7.7$ Hz, $Ph\text{-}H$), 7.36 (d, 1H, $J=7.7$ Hz,
 $Ph\text{-}H$), 7.88-7.94 (2 x m, 4H, $Ft\text{-}H$)

401
407

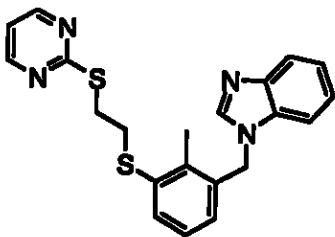
38

Compuesto 25

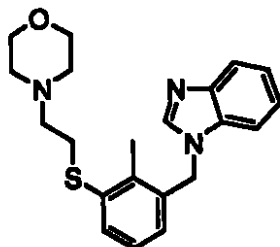


6-[(2-[[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil} etil) sulfanil]- 3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazina
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 477$

Compuesto 26

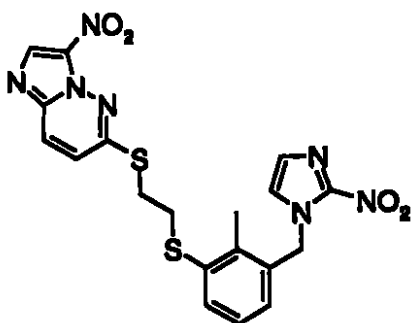


1-(2-metil-3-[[2-(2-pirimidinilsulfanil)etil]sulfanil]bencil) -1*H*-bencimidazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 393$

Compuesto 27

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

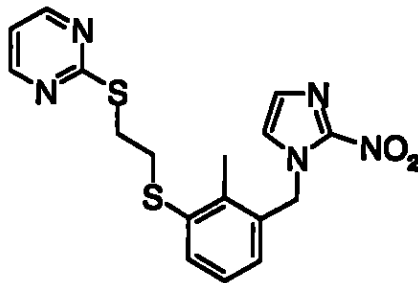
M + H= 368

Compuesto 28

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

Ion molecular de espectro de masa M + H= 472

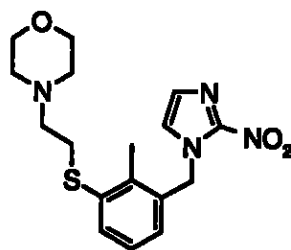
Compuesto 29



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

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

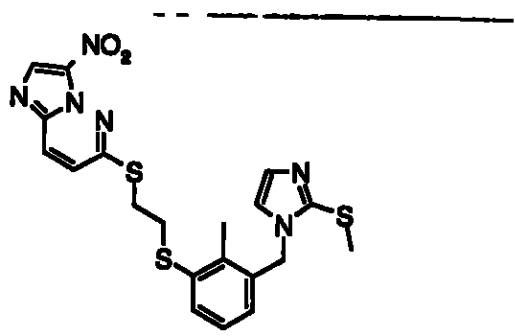
Compuesto 30



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

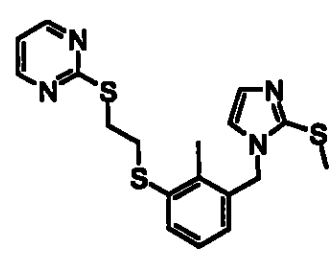
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 363$

Compuesto 31



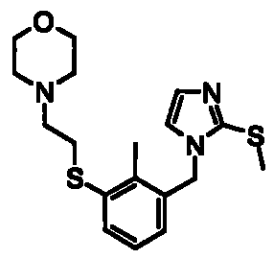
6-({2-[(2-metil-3-[(2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil)sulfanil}-3-nitroimidazol[1,2-b]pindazina
 Ion molecular de espectro de masa M + H= 473

Compuesto 32



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

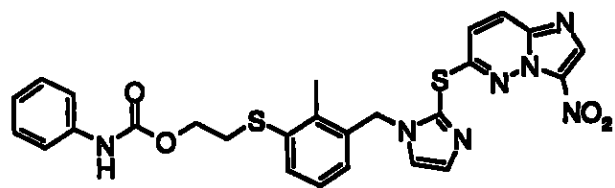
Compuesto 33



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

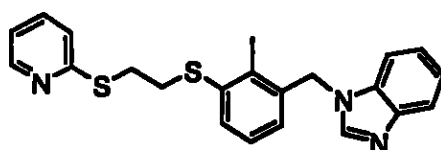
Ion molecular de espectro de masa M + H= 364

Compuesto 34



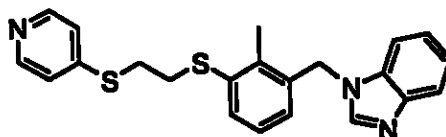
2-[(2-metil-3-({2-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]piradizina-6-il)sulfanil]-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa M + H= 562

Compuesto 35

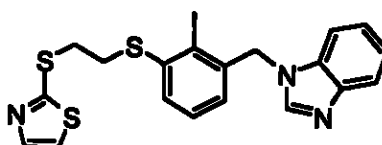
1-2(metil-3-([2-(2-piridinilsulfanil)etil]sulfanil)bencil)-1*H*-bencimidazol

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

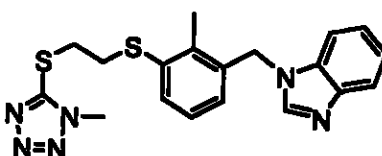
Compuesto 36

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

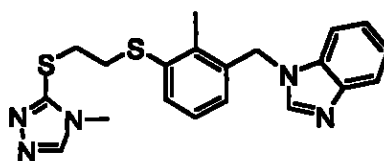
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 392$, $M + Na = 414$

Compuesto 37

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

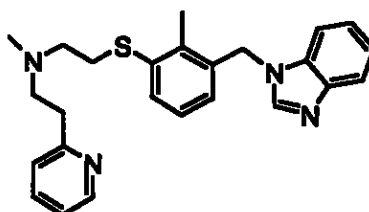
Compuesto 38

3-(1*H*-benzimidazol-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

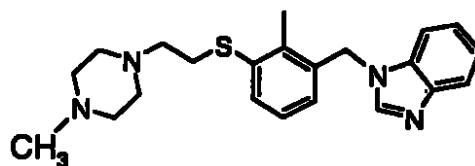
3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 2-[(4-metil-4*H*-1,2,4-tiazol-3-il)sulfanil]etil sulfuro

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

Compuesto 40

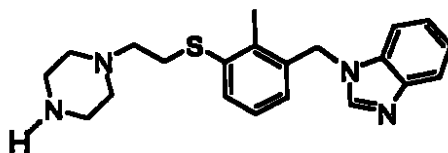
2-[[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil]sulfanil]-*N*-metil-*N*-[2-(2-pindinil)etil]-1-etanamina

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

Compuesto 41

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

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 381$

Compuesto 42

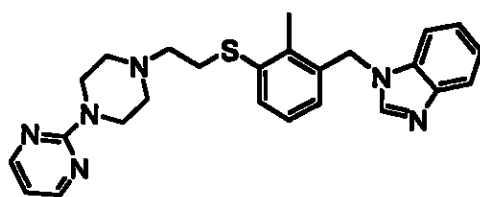
1-(2-metil-3-[[2-(1-piperazinil)etil]sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 367$

4K

47

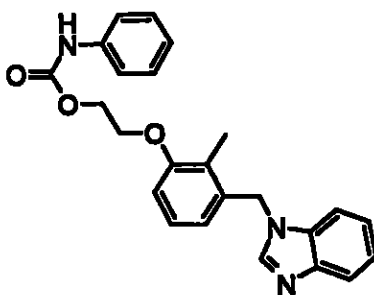
Compuesto 43



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

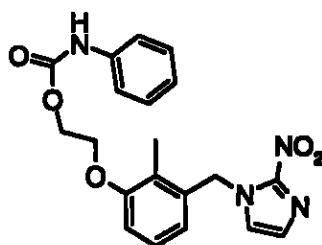
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 445$

Compuesto 44



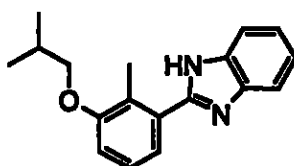
2-[3-(1H-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]etil fenilcarbarnato

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

Compuesto 45

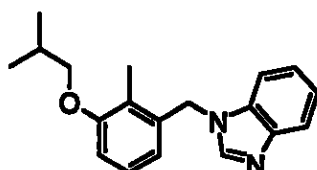
2-{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil fenilcarbamato

Datos RMN ^1H RMN (dmso- 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

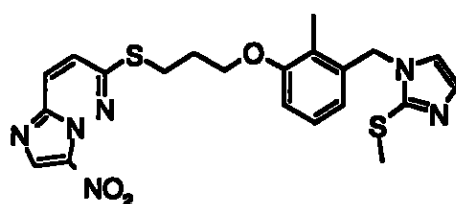
2-(3-isobutoxi-2-metilfenil)-1*H*-bencimidazol

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

Compuesto 47

1-(3-isobutoxi-2-metilbencil)-1*H*-bencilimidazol

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 295$

Compuesto 48

6-[[3-(2-metil-3-[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil}

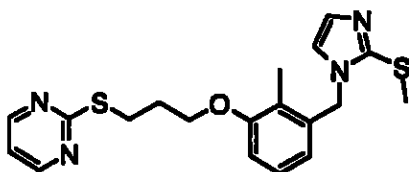
fenoxi)propil]sulfanil]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazina

Ion molecular de espectro de masa $M + H = 471$

43 ~~44~~

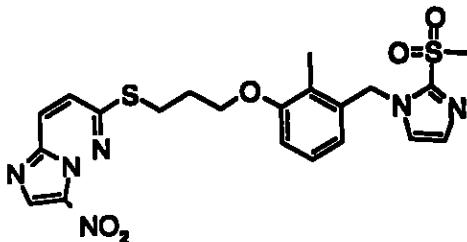
~~58~~

Compuesto 49

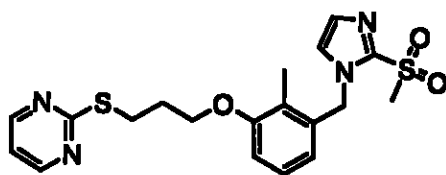


2-([3-(2-metil-3-([2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)
fenoxi)propil]sulfanil)pirimidina
Ion molecular de espectro de masa M + H= 387

Compuesto 50

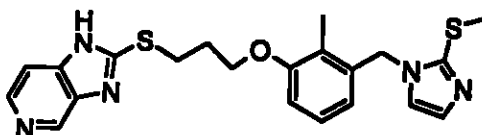


6-([3-(2-metil-3-[2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)
fenoxi)propil]sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazina
Ion molecular de espectro de masa M + H= 503

Compuesto 51

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

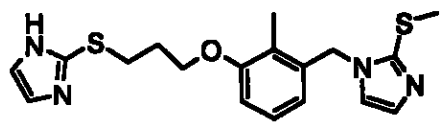
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 419$

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 $M + H = 426$

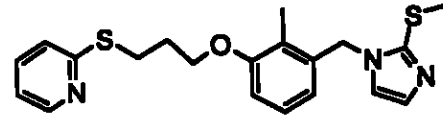
Compuesto 53



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

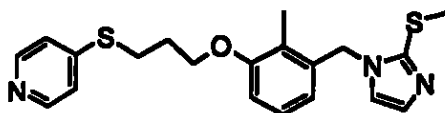
Ion molecular de espectro de masa M + H= 375

Compuesto 54



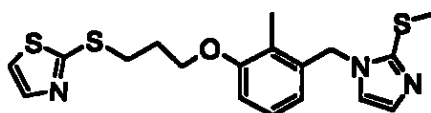
2-{[3-(2-metil-3-[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenoxi]propil]sulfanil]piridina

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

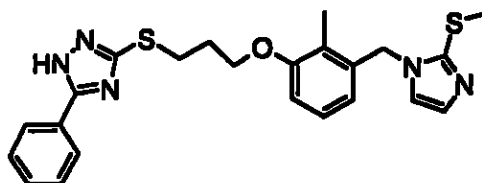
2-[[3-(2-metil-3-[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil)
fenoxi]propil]sulfanil]-1,3-tiazol

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

47 ~~42~~

54

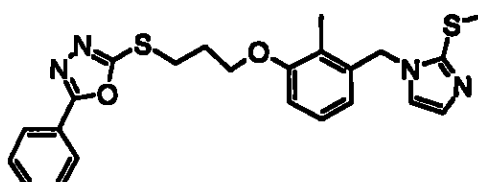
Compuesto 57



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

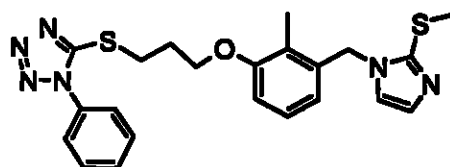
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 452$

Compuesto 58



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

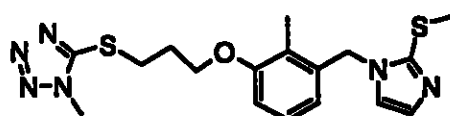
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 453$

Compuesto 59

5-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoxi)

propil]sulfanil]-1-fenil-1H-1,2,4-tetraazol

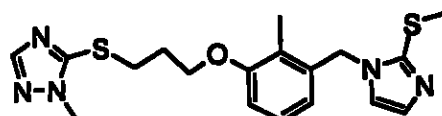
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 453$

Compuesto 60

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

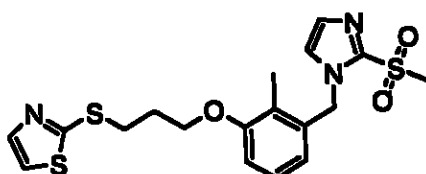
1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

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

Compuesto 61

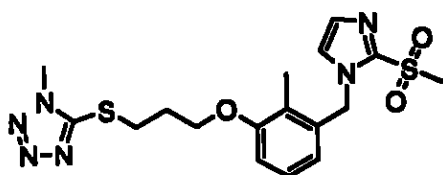
2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,4- triazol-5-il)sulfanil]propil eter

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

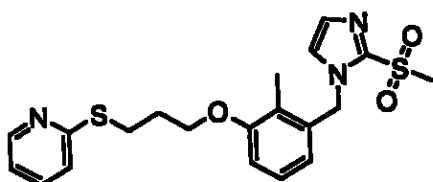
Compuesto 62

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

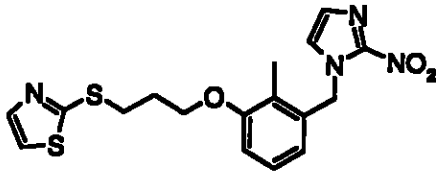
Ion molecular de espectro de masa $M + Na = 445$

Compuesto 63

metil 1-(2-metil-3-(3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanilpropoxi]bencil)-1*H*-imidazol-2-il sulfona
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 423$

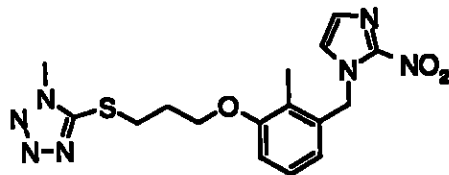
Compuesto 64

2-([3-(2-metil-3-([2-(metilsulfonil)-1*H*-imidazol-1-il)metil
lfenoxi)propil]sulfanil} pindina
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 418$

Compuesto 65

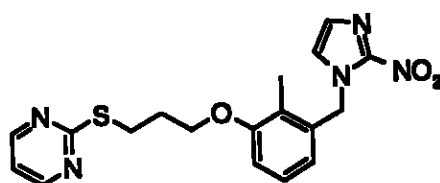
2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-il)sulfanil)propil eter

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

Compuesto 66

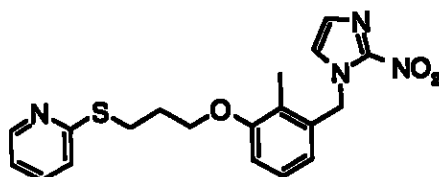
2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

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

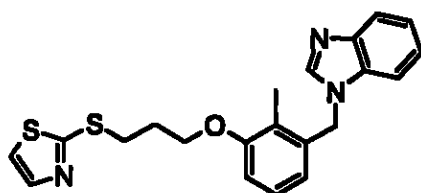
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 386$

Compuesto 68

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

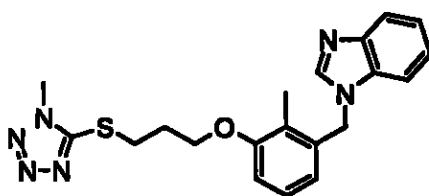
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 385$

Compuesto 69

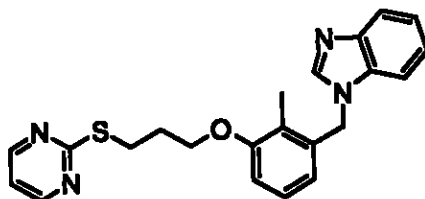


1-(2-metil-3-[3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propoxil]bencil} -1*H*-bencimidazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 396$

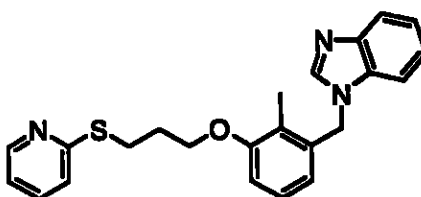
Compuesto 70



3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-1(1-metil-1*H*-1,2,3,4-
tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 395$

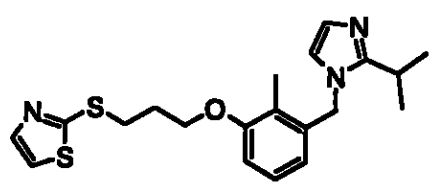
Compuesto 71

1-((2-metil-3-[3-(2-pirimidinilsulfanil)propoxi]bencil)-1*H*-bencimidazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 391$

Compuesto 72

1-((2-metil-3-[3-(2-piridinilsulfanil)propoxi]bencil)-1*H*-bencimidazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 390$

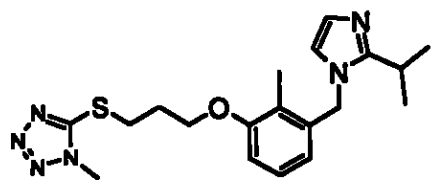
Compuesto 73



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

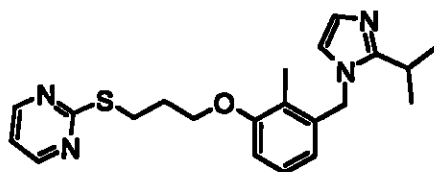
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 388$

Compuesto 74



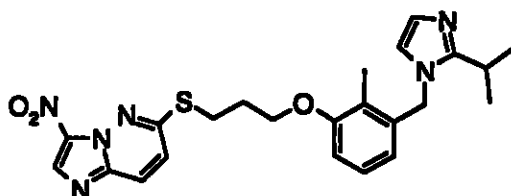
3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

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

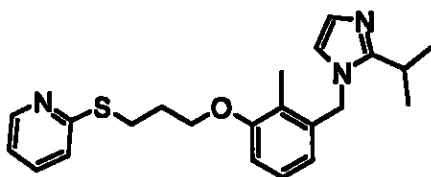
3-[(2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter

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

427

64

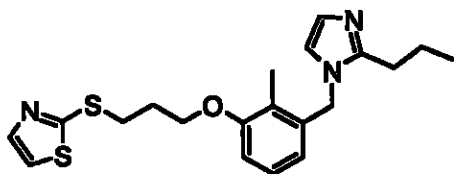
Compuesto 77



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

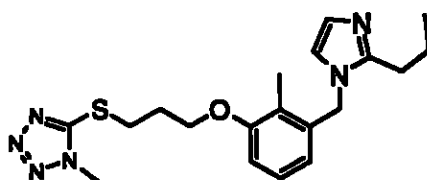
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 382$

Compuesto 78



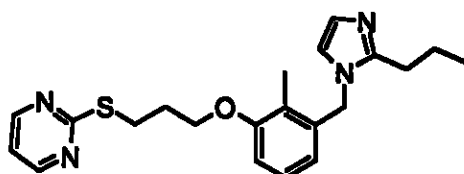
2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-il sulfanil)propil eter

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

Compuesto 79

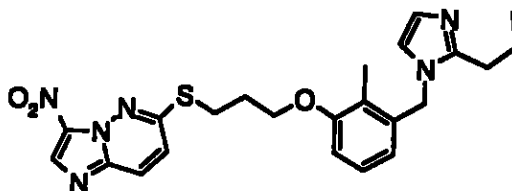
2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-[(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter

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

Compuesto 80

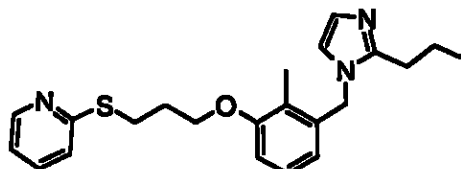
2-metil-3-[(2-propil-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(2-pirimidinilsulfanil)propil eter

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*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter

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

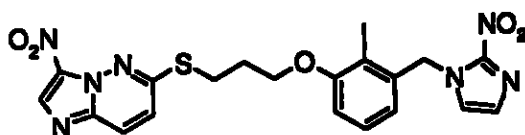
Compuesto 82

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

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

67

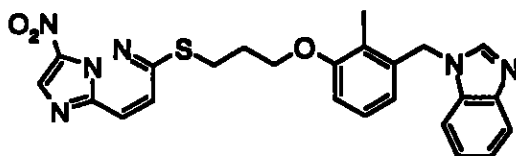
Compuesto 83



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

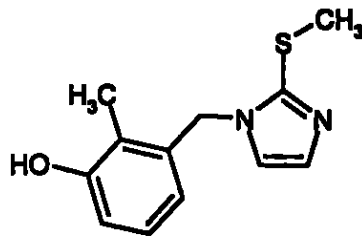
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 470$

Compuesto 84



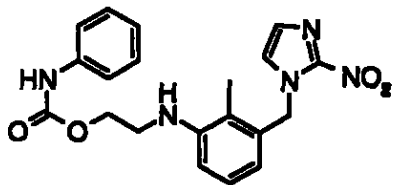
3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-[(3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazin-6-il)sulfanil]propil eter

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

Compuesto 85

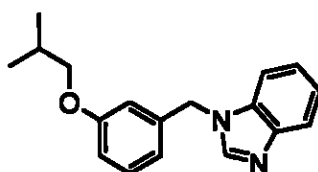
2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil} fenol

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

Compuesto 86

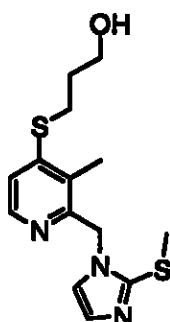
2-{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]anilino}etil fenilcarbamato

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

Compuesto 87

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

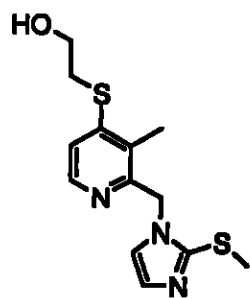
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 281$

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 $M + H = 310$

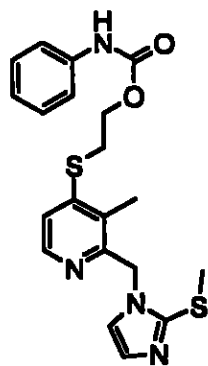
Compuesto 89



2-[(3-metil-2 {[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil}-4-pindinil)sulfanil]-1-etanol

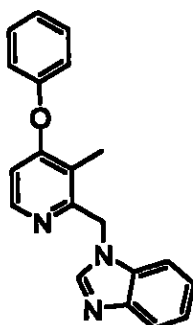
Ion molecular de espectro de masa M + H= 296

Compuesto 90



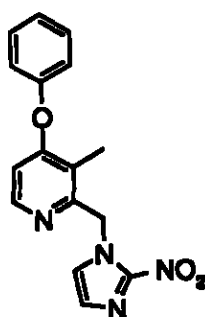
2-[(3-metil-2-{[2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil}-4-pindinil)sulfanil]etil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa M + H= 415

Compuesto 91

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

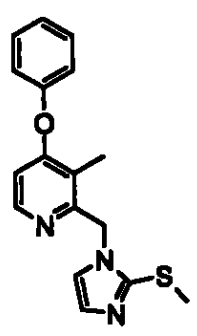
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 316$

Compuesto 92

3-metil-2-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il) metil]-4-fenoxipindina

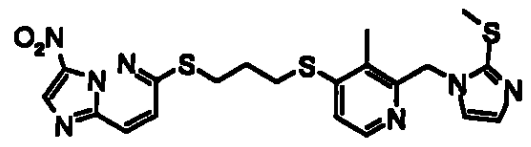
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 311$

Compuesto 93

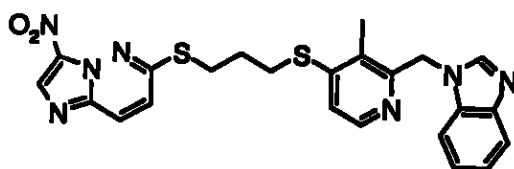


3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-il]metil]-4- fenoxipindina
Ion molecular de espectro de masa M + H= 312

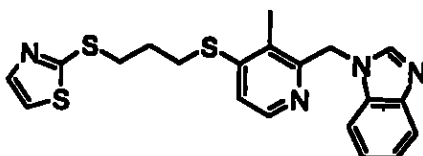
Compuesto 94



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

Compuesto 95

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

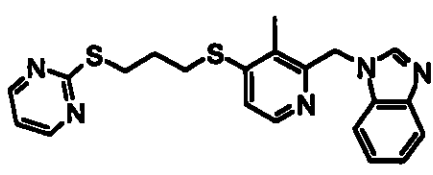
Compuesto 96

1-[(3-metil-4-[[3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil]propil]sulfanil]-2-pindinil)metil]-1*H*-bencimidazol
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 414$

437

74

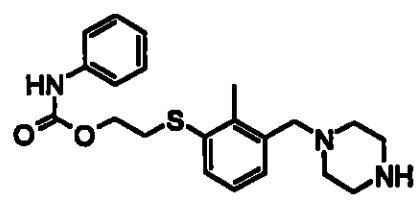
Compuesto 97



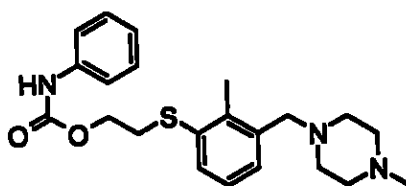
1-[(3-metil-4- ([3-(2-pirimidinilsulfanil)propil]sulfanil) -2-piridinil)metil]-
1*H*- bencimidazol

Ion molecular de espectro de masa M + H= 409

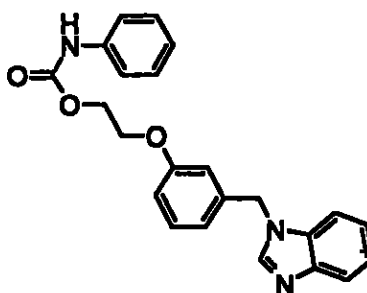
Compuesto 98



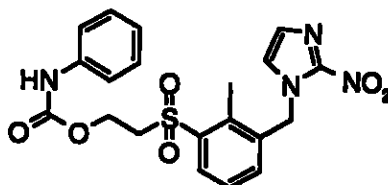
2-[[2-metil-3-(1-piperazinilmetil)fenil]sulfanil]etil fenilcarbamato
Ion molecular de espectro de masa M + H= 386

Compuesto 99

2-((2-metil-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 400$

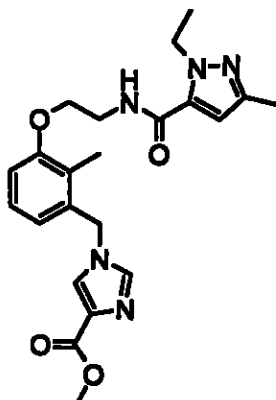
Compuesto 100

2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)fenoxi]etil fenilcarbamato
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 388$

Compuesto 101

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

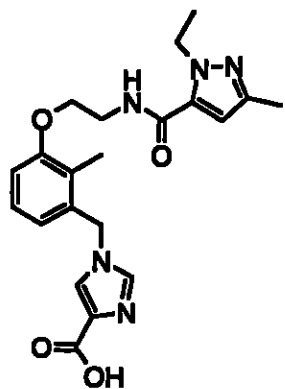
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 445$

Compuesto 102

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

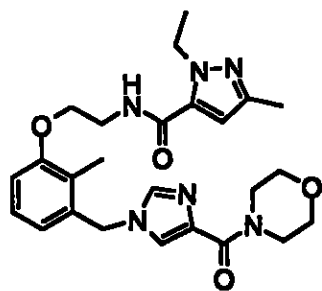
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 426$

Compuesto 103



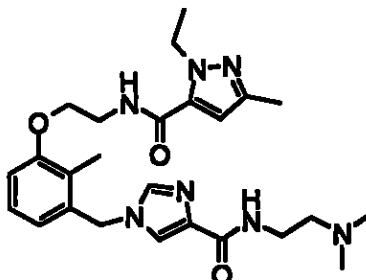
1-[3-(2-[[[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonyl]amino]etoxy)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4-ácido carboxílico
 Ion molecular de espectro de masa M + H= 412

Compuesto 104



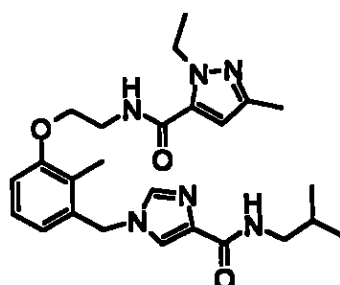
1-etil-3-metil-*N*-[2-(2-metil-3-{[4-(4-morfolinilcarbonyl)-1*H*-imidazol-1-il]metil}fenoxi)etil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida
 Ion molecular de espectro de masa M + H= 481

Compuesto 105



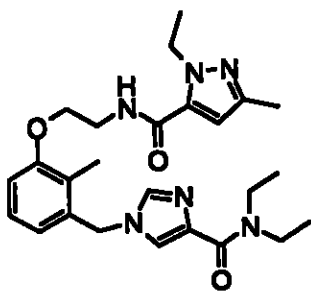
N-[2-(3-([4-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil]- 1*H*-imidazol-1-il]metil)-2-metilfenoxi)etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 482$

Compuesto 106



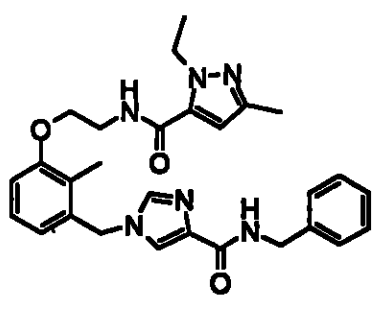
1-etil-*N*-{ 2-[3-([4-([isobutilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil)- 2-metilfenoxi)etil}-3-metil- 1*H*-pirazol-5-carboxamida
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 467$

Compuesto 107

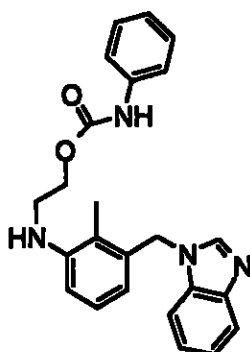


N- {2-[3-({4-[(diethylamino)carbonyl]- 1*H*-imidazol-1-yl} metil)-2-metilfenoxi]etil}-1-etil-3-metil- 1*H*-pirazol-5-carboxamida
 Ion molecular de espectro de masa M + H= 467

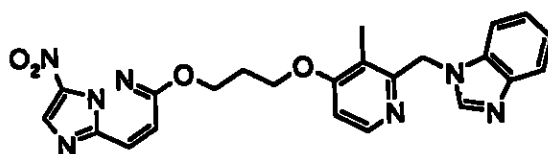
Compuesto 108



N- {2-[3-({4-[(benzylamino)carbonyl]- 1*H*-imidazol-1-yl} 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-metilanilino]etil fenilcarbamato
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 401$

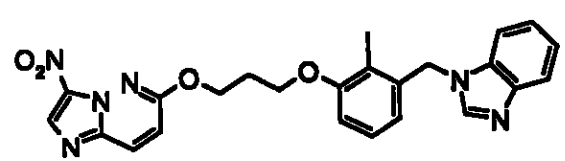
Compuesto 110

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 $M + H = 460$

58
444

81

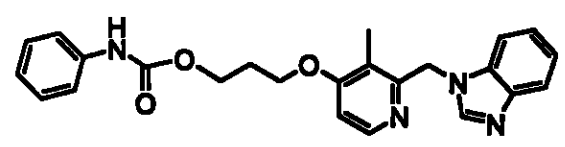
Compuesto 111



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

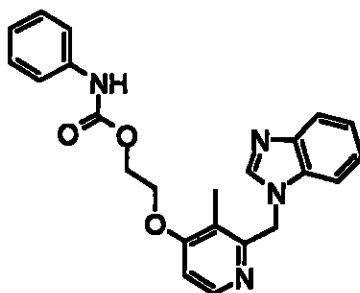
Ion molecular de espectro de masa M + H= 459

Compuesto 112



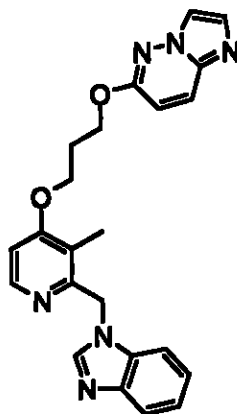
3-[[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi]propil fenilcarbamato

Ion molecular de espectro de masa M + H= 417

Compuesto 113

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

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

Compuesto 114

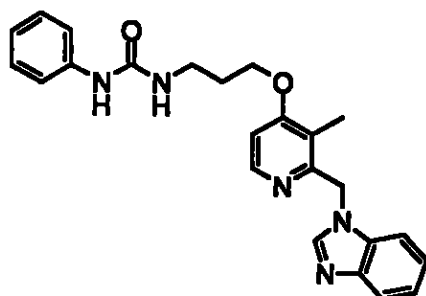
2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil 3-(imidazol[1,2-*b*]pindazin-6- iloxi)propil eter

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

416 432

83

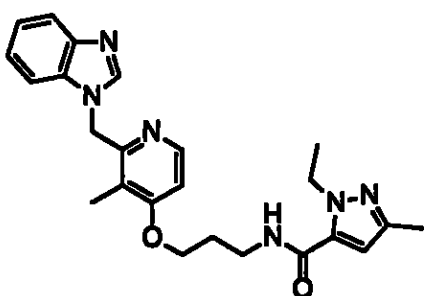
Compuesto 115



N-(3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi} propil)-*N*-penilurea

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

Compuesto 116



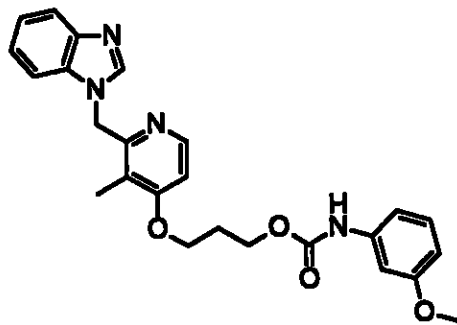
N-(3-([2-(1*H*-benzimidazol-1-ylmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi} propil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

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

447 453

84

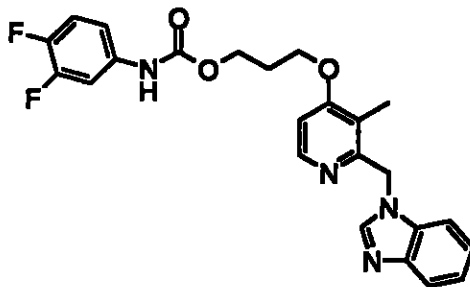
Compuesto 117



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

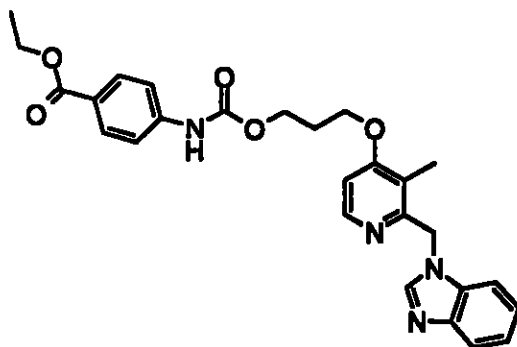
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 448$

Compuesto 118



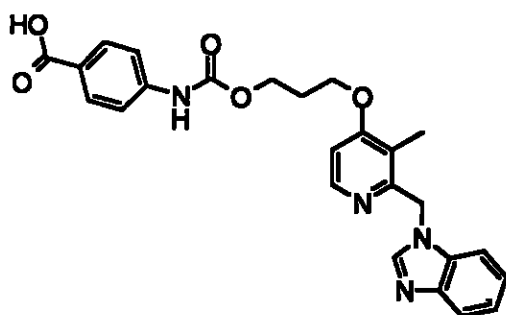
3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi}propil 3,4-
difluorofenilcarbamato

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

Compuesto 119

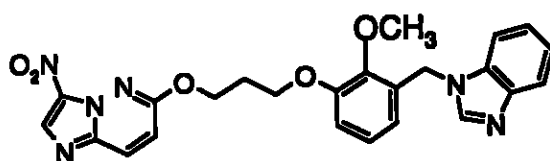
etil 4-[[[3-[(2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4- pindinil] oxi)
propoxi]carbonil]amino} benzoato

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

Compuesto 120

4-[[[3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4- pindinil]
oxi]propoxi]carbonil]amino}ácido benzóico

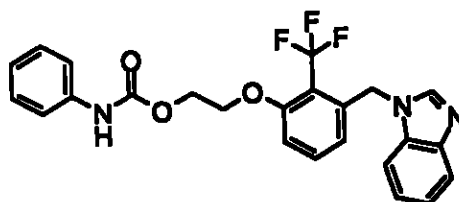
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 461$

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

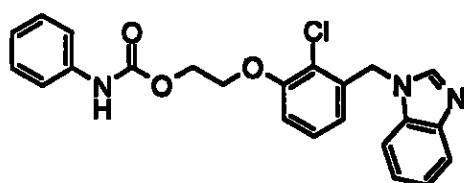
fenilcarbarnato

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

480

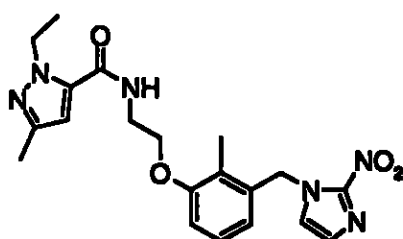
87

Compuesto 123



2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxi]etil fenilcarbamato
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 422$

Compuesto 124

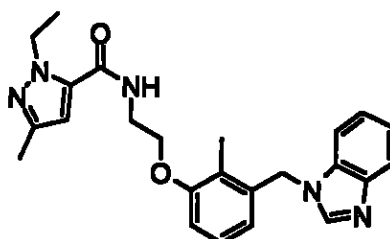


1-etil-3-metil-*N*-(2-{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil)-
1*H*-pirazol-5-carboxamida
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 413$

41 f52

88

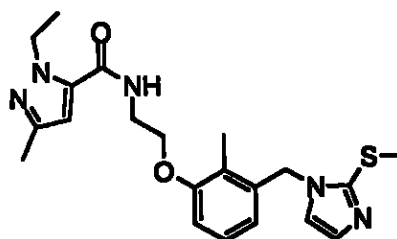
Compuesto 125



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

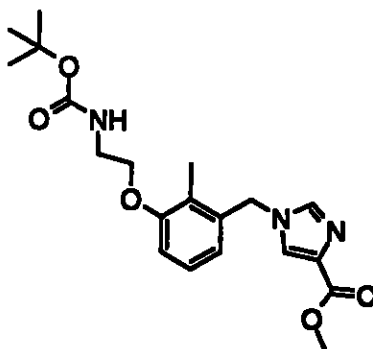
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 419$

Compuesto 126



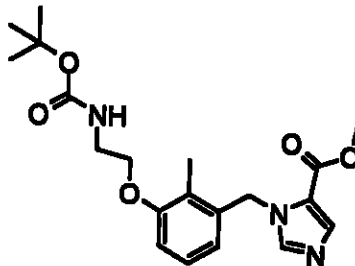
1-etil-3-metil-*N*-[2-(2-metil-3-([2-(metilsulfanil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil)fenoxi)etil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida

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

Compuesto 127

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

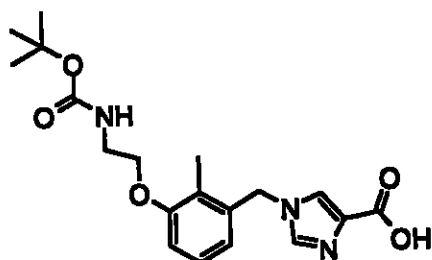
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 390$

Compuesto 128

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

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

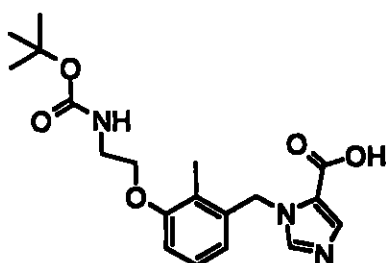
Compuesto 129



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

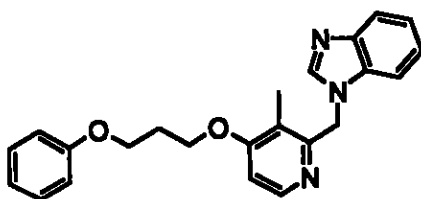
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 376$

Compuesto 130

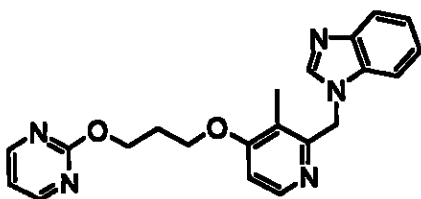


1-(3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethoxy)-2-metilbencil)- 1*H*-imidazol-5-ácido carboxílico

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

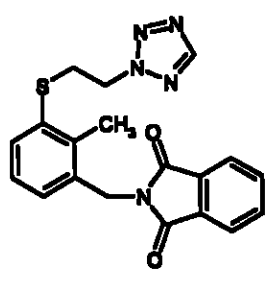
Compuesto 131

1-([3-metil-4-(3-fenoxipropoxi)-2-piridinil]metil) - 1*H*-bencimidazol
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 374$

Compuesto 132

1-([3-metil-4-{3-(2-pirimidiniloxi)propoxi}-2-piridinil] metil)- 1*H*-
 bencimidazol
 Ion molecular de espectro de masa $M + H = 376$

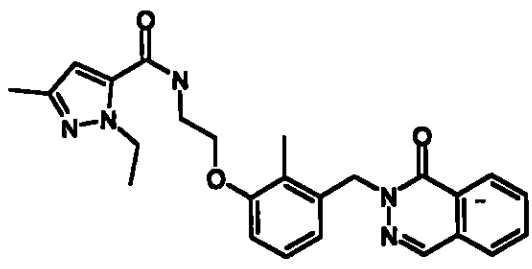
Compuesto 133



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

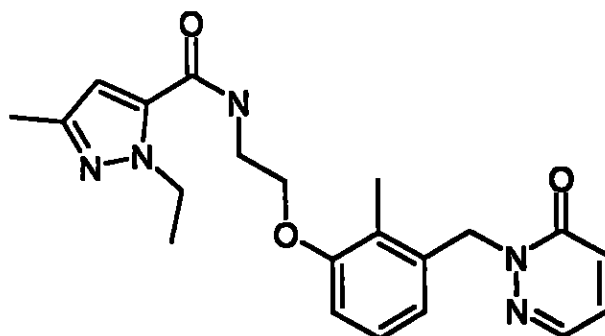
Datos RMN ¹H RMN (dmso-d₆, ppm), 2 19 (s, 3H), 3 28 (t, J= 6 5 Hz, 2H), 4 60 (s, 2H), 4 70 (t, J= 6 5 Hz, 2H), 6 83 (d, J= 7 7 Hz, 1H), 6 98 (t, J= 7 7 Hz , 1H), 7 18 (d, J= 7 7 Hz, 1H), 7 69- 7 77 (2 x m , 4H), 8 79 (s, 1H)

Compuesto 134



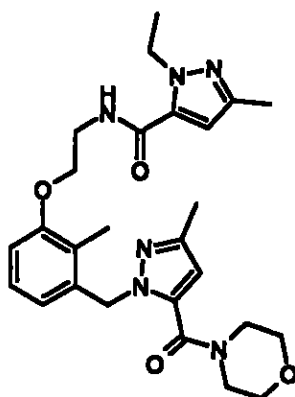
1-etil-3-metil-N-[2-(2-metil-3-([1-oxo-2(1H)-ftalazini]metil) fenoxi)etil]-1H-pirazol-5-carboxamida

Ion molecular de espectro de masa M + H= 446

Compuesto 135

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

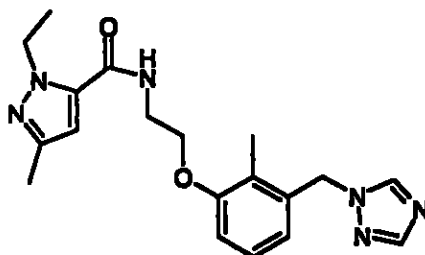
Ion molecular de espectro de masa $M + H = 396$

Compuesto 136

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

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

Compuesto 137



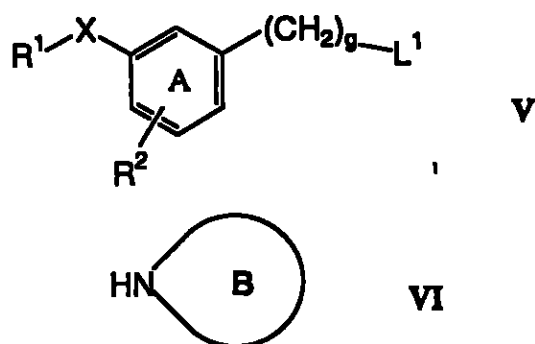
1-etil-3-metil-N-(2-[2-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenoxi]etil)-1H-pirazol-5-carboxamida

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

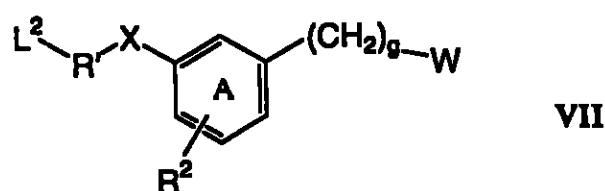
Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por un proceso que comprende cualquiera de los pasos (a) a (e) como sigue

(a) reacción del compuesto V con el compuesto VI



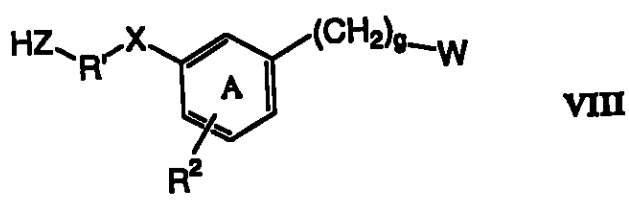
donde L^1 es un grupo saliente y **B** representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5- o 6-miembros que es opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre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

(b) reacción del compuesto VII con $\text{H-R}''$



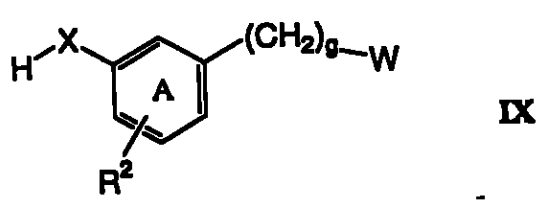
donde L^2 es un grupo saliente, R' representa $(\text{CH}_2)_d$ o $(\text{CH}_2)_e\text{-O-CH}_2$, y R'' representa R^3 con la condición de que R^3 no represente - $\text{C(=O)NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OC(=O)NR}^6\text{R}^8$, $-\text{NC(=O)NR}^6\text{R}^8$, $-\text{NC(=O)R}^8$ o $-\text{NC(=O)OR}^8$, 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

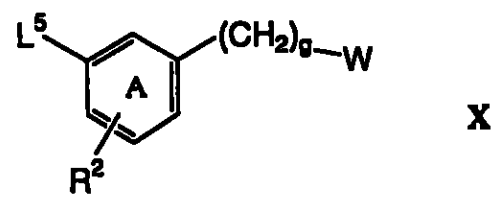


donde R' representa $(CH_2)_d$, L^3 que representa un grupo saliente, y Z y M son como se definió en la reivindicación 1, con la condición de que $Z-M$ no represente $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,

(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 $-OC(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)NR^6R^8$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,



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



460 1/2

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 $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ 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 $-(CH_2)_d-NHR$ 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).

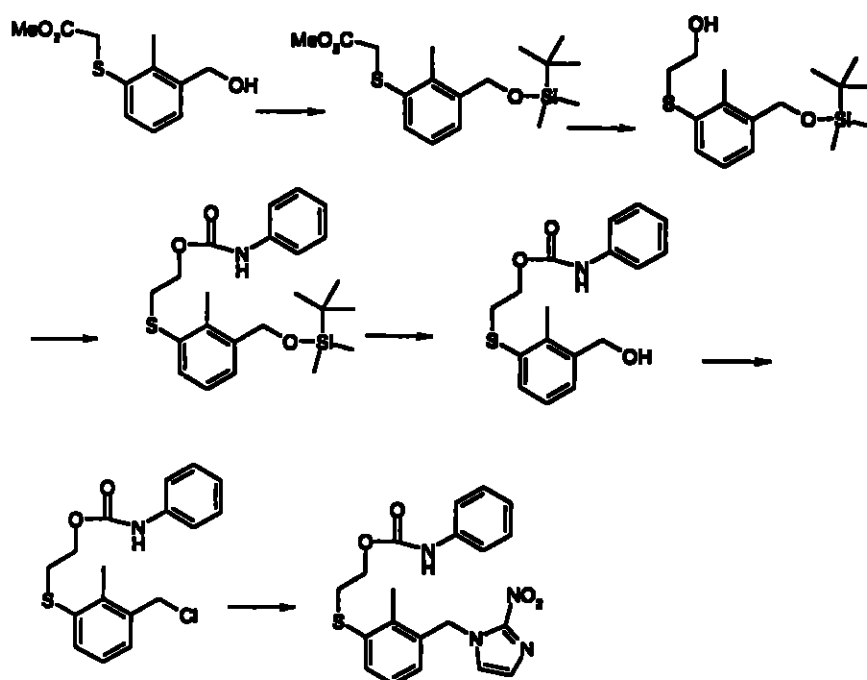
En el proceso (e) de arriba, L^5 es preferiblemente ester sulfonato o halógeno (más preferiblemente, cloro).

Los compuestos de la presente invención tienen actividad anti-*Helicobacter pylori*, esto es, ellos pueden ser administrados a un mamífero paciente terapéuticamente para tratar la infección por *Helicobacter pylori* 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] oxil] 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*-

butil(dimetil)silil]oxi} metil)-2-metilfenil]sulfanil} acetato como un líquido 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 2 h 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-(Hidroximetil)-2-etilfenil]sulfanil]etil fenilcarbamato

A una solución de 2-[[3-([terc-butil(dimetil) sili]oxi)metil]-2-metil-fenil]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 trituro con hexano, se colectó en una fnta de vidrio sinterizado 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.

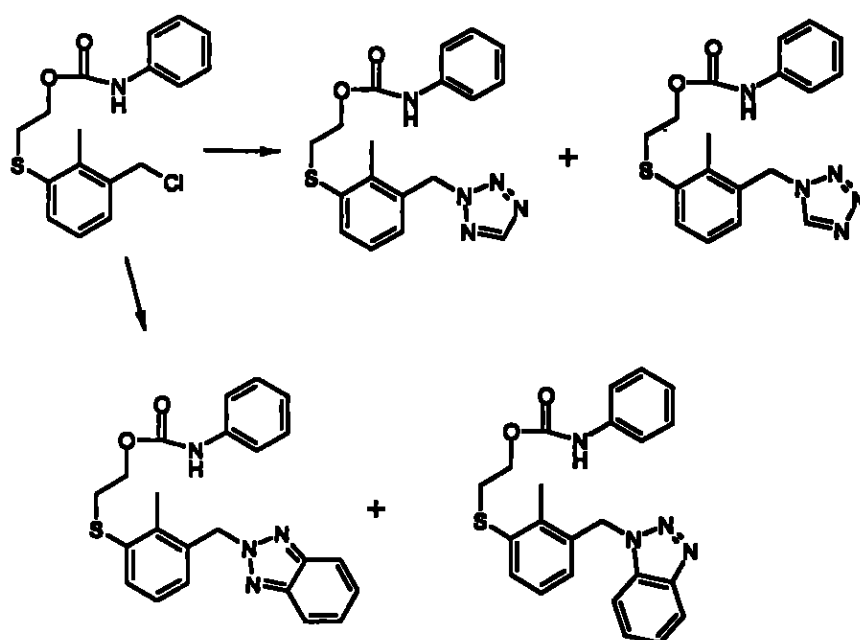
2-[[2-Metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil] sulfanil] etil fenilcarbamato

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 fenilcarbamato 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 fenilcarbamato

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

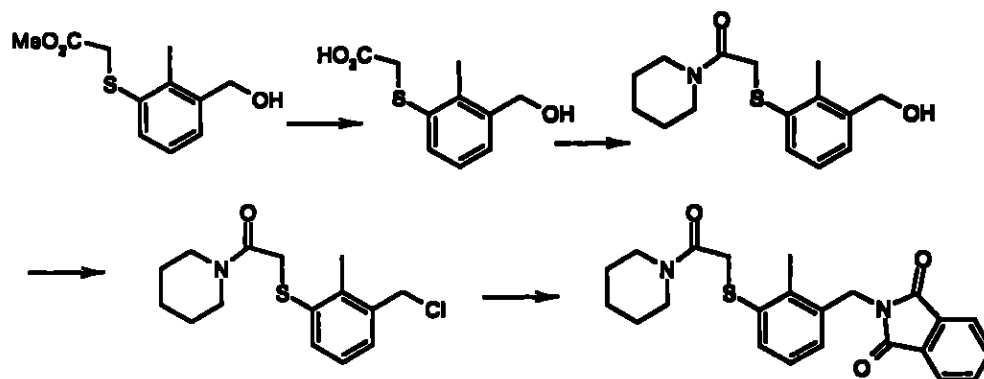
Preparado como se describe en el esquema 5, con 2-nitroimidazol reemplazado por 1*H*-1,2,3,4-tetraazol, la mezcla producto obtenida se separó por HPLC preparativa de fase reversa para dar muestras puras de 2-([2-metil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetraazol-2-ilmetil)fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato y 2-([2-metil-3-(1*H*-1,2,3,4-tetraazol-1-ilmetil)fenil]sulfanil)etil 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. El acetato de etilo 1:1, se secó sobre MgSO_4 , 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 MgSO_4 , 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.

467
K73

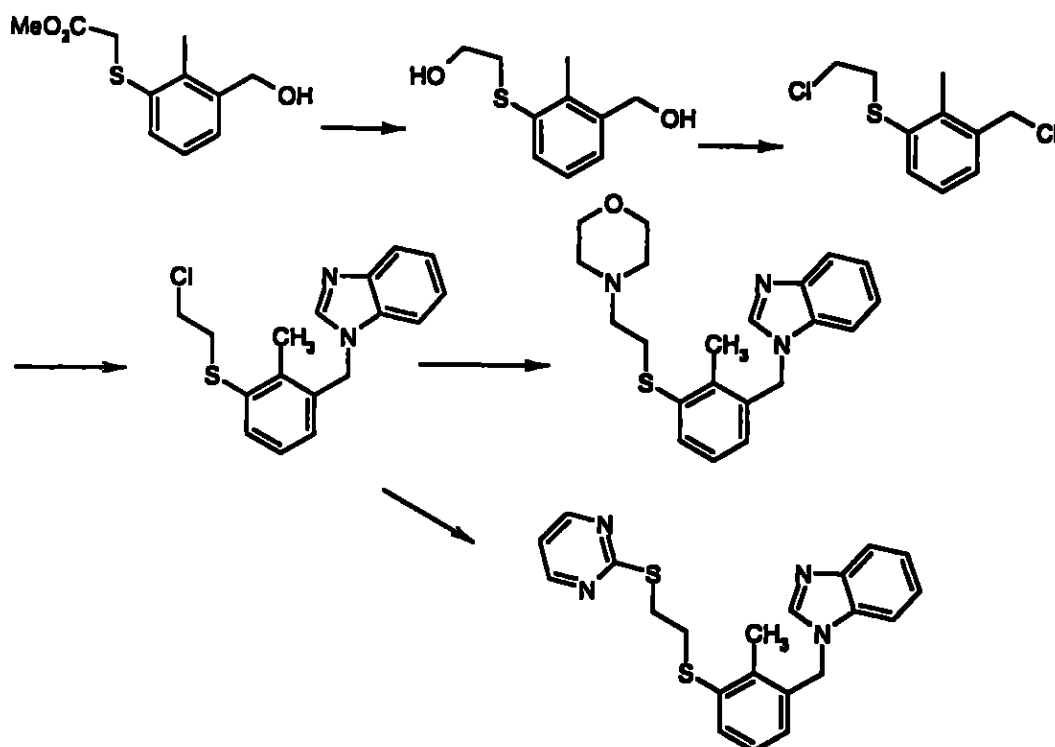
184

2-(2-Metil-3-[[2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]sulfanil]bencil)-1H-Isolindol-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, 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-oxo-2-(1-piperidinil)etil] sulfanil]bencil)-1H- isolindol-1,3(2H)-diona, 0 78 g

¹H NMR (dmso-d₆, 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, 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 morfina 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

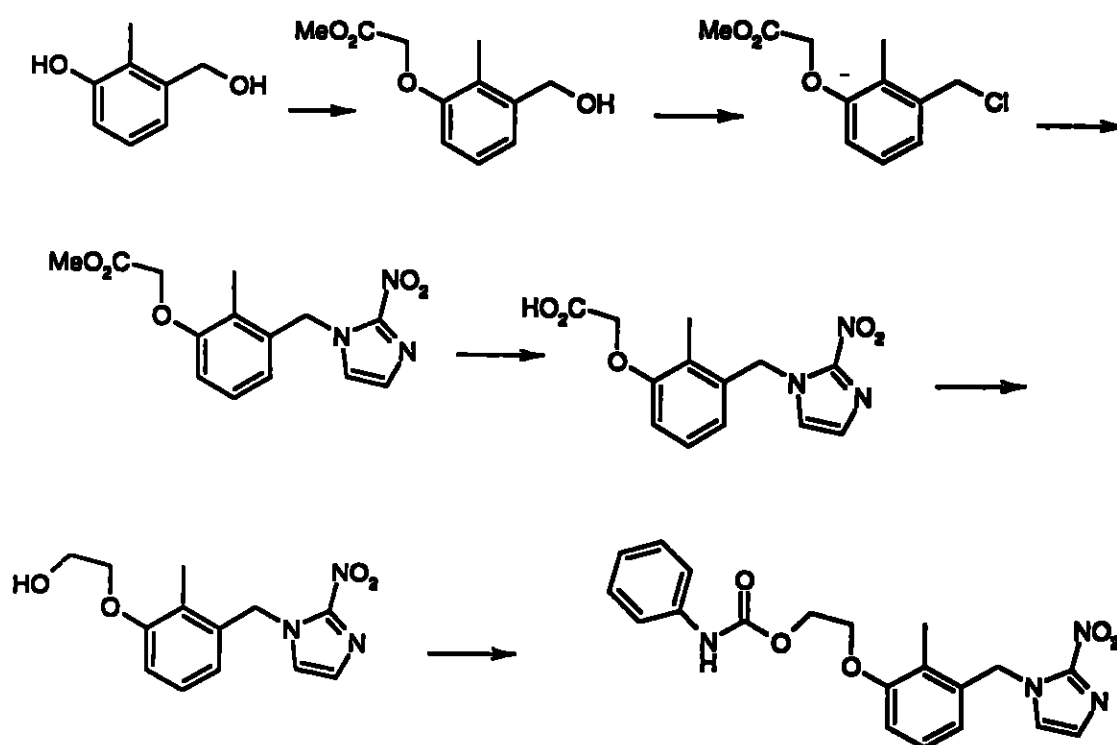
**1-(2-Metil-3-([2-(2-pirimidinil)sulfanil)etil]sulfanil) bencil)-1*H*-
bencimidazol**

80 mg de 1-[(2-cloroetil)sulfanil]-3-(clorometil)-2-metilbenceno se combinó con 40 mg de bencimidazol, 01 g de 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 1*H*-bencimidazol

A la solución de arriba se agregó 0.04 g de 2-mercaptopirimidina 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 1-(2-metil-3-([2-(2-pirimidinil)sulfanil)etil]sulfanil)bencil)-1*H*-bencimidazol puro como 87 mg de aceite espeso

470
471

187

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]fenoxi}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]fenoxi}acetato, 0.87 g.

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

ácido 2-{2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi} 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]fenoxi} ácido acético como un sólido amarillo, 0.65 g.

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

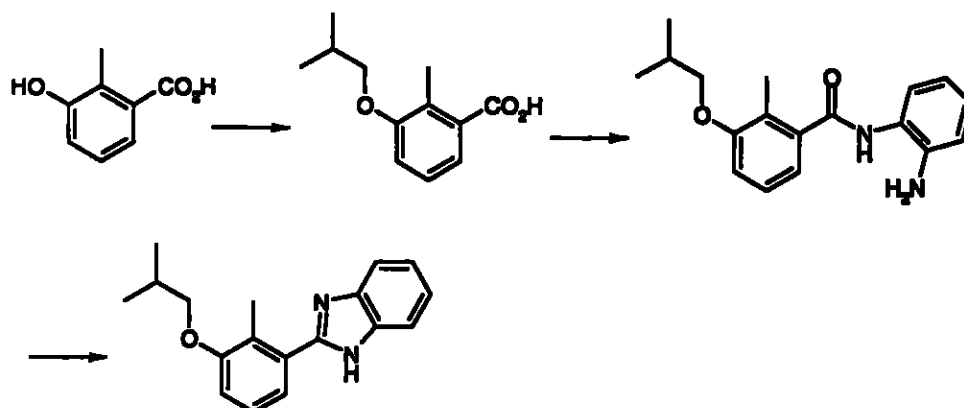
ácido 2- {2-Metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi} acético , 0.65 g, se suspendió en 10 mL de THF, y se enfrió a 0 °C, se agregó 7 mL de BH₃-THF 1M, y la mezcla se agitó 50 min a 0 °C. Se agregó 3 mL más de solución BH₃-THF, y se continuó agitando por 50 min más a 0 °C. La mezcla se apagó 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-*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).

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

49-~~50~~

14

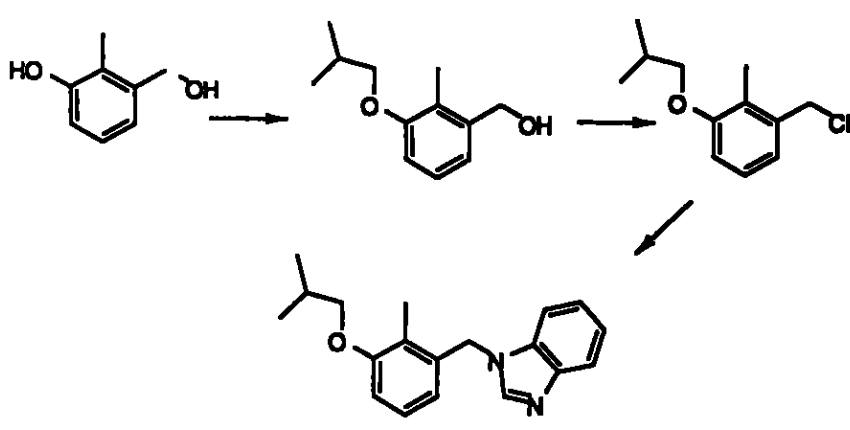
combinaron y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La solución se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua, salmuera se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó. Cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/hexano 20-50% dio *N*-(2-aminofenil)-3-isobutoxi-2-metilbenzamida como un sólido amarillo, 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, $\text{M}+\text{H}=281$

Esquema 7



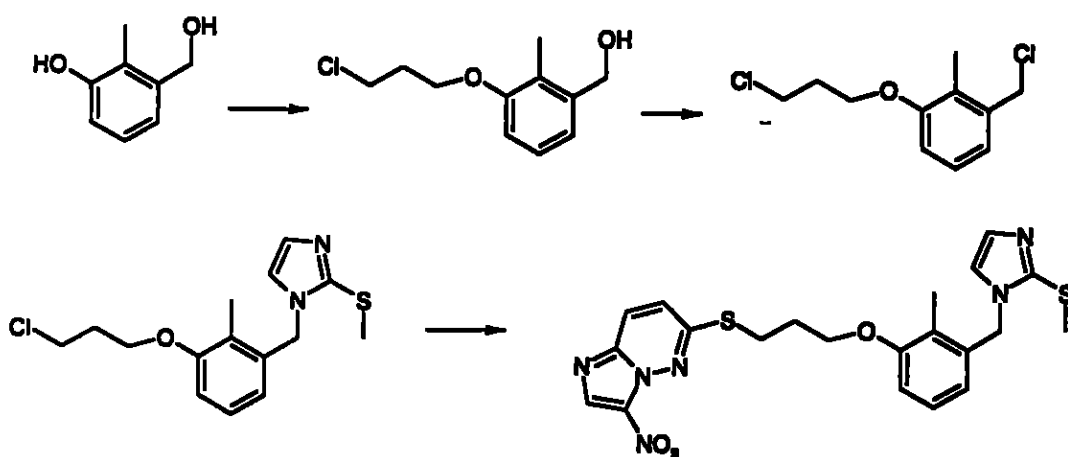
(3-Isobutoxi-2-metilfenil)metanol

2-Metil-3-hidroximetilfenol [preparado por reducción con hidruro de litio y aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxibenzóico], 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-bencimidazol

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 bencimidazol 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-bencimidazol se obtuvo así como un sólido blauecino, 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-

477

114

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

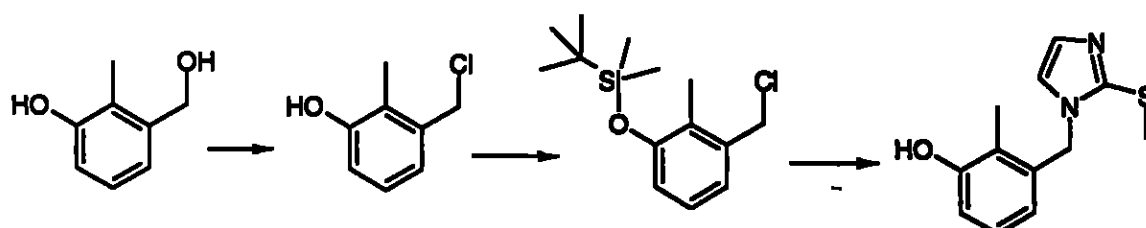
1-[3-(3-Cloropropoxi)-2-metilbencil]-2-(metilsulfanil)-1H-imidazol

1-(clorometil)-3-(3-cloropropoxi)-2-metilbenceno, 0.3 se combinó con 2-tiometilimidazol, 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-nitroimidazo[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 éter

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-

42A 68

116

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

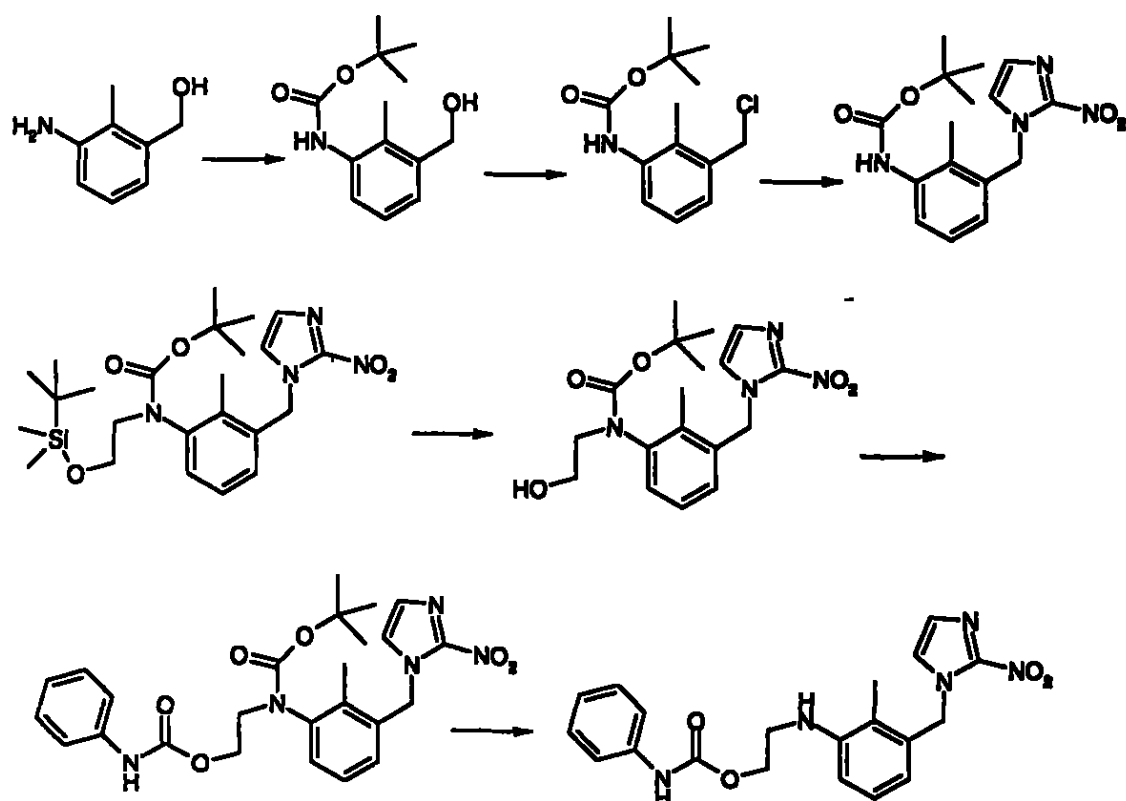
0 195 g de *terc*-butil(dimetil)silil 3-(clorometil)-2-metilfenil eter, 82
mg de 2-tiometilimidazol, 0,3 g de K₂CO₃, y 2 mL de DMF se
combinaron y se agitó a temperatura ambiente por 4 días, se diluyó
con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre
MgSO₄, y se evaporó Purificación por 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

4808

147

Esquema 10



tert-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]fenil}carbamato**

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

129

carmelita oscura verdosa se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 se evaporó y se cromatografió sobre 25 mL de flash sílica gel, Hexano EtOAc 8:2 para dar *tert*-butil 2-[[*tert*-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

***tert*-Butil 2-hidroxietil{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil}- carbamato**

tert-Butil 2-[[*tert*-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 tetrabutilamonio 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 cromatografió sobre 20 mL de flash sílica gel, acetato de etilo, para dar *tert*-butil 2-hidroxietil {2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil] fenil} carbamato como un aceite transparente, 0.075 g

***tert*-Butil 2-(anilino carbonil)oxietil{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenil}carbamato**

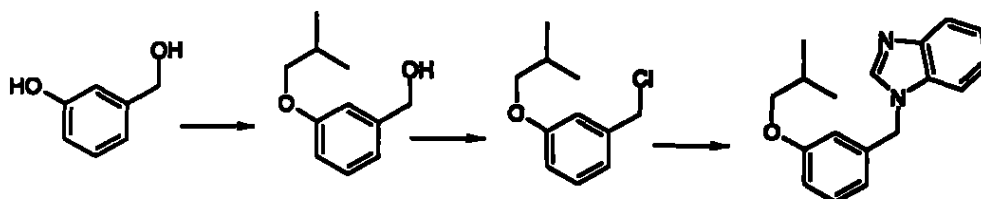
tert-Butil 2-hidroxietil{2-metil-3-[(2-nitro-1*H*-imidazol-1-il)metil] fenil}-carbamato, 70 mg, se disolvió en 3 mL de THF, 3 mg de DMAP, y se agregaron 0.04 mL de isocianato de fenilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3.5 h. Se agregó 0.05 mL adicionales de isocianato de fenilo, y la mezcla se agitó por 1.5 hr más. Evaporación y purificación sobre flash sílica gel, acetato de etilo / hexano 20 - 50%, dio *tert*-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-1H-imidazol-1-Il)metil]anilino}etil
fenilcarbamato**

tert-Butil 2-[(anilincarbonil)oxi]etil(2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol- il)metil]fenil)carbamato, 55 mg, se disolvió en 2 mL de CH_2Cl_2 , 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-1H-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

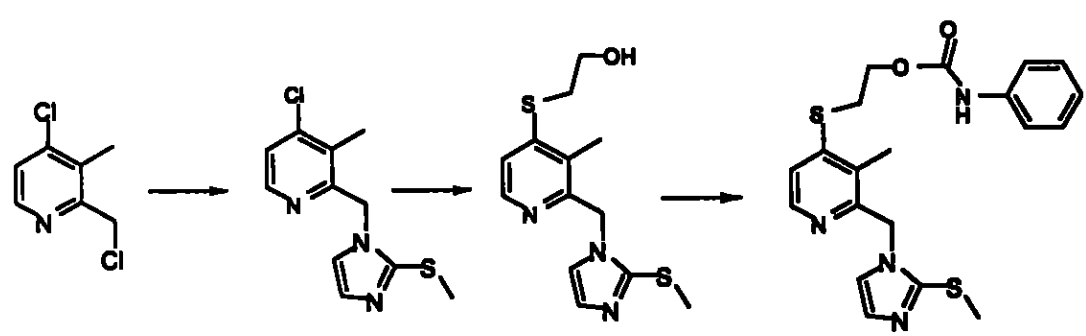
Esquema 11



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-tometilimidazol, 0 3 g, en 5 mL de DMF se agregó 1 5 g de K₂CO₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir 4-cloro-3-metil- 2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]piridina como un aceite carmelito claro, 467 mg

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

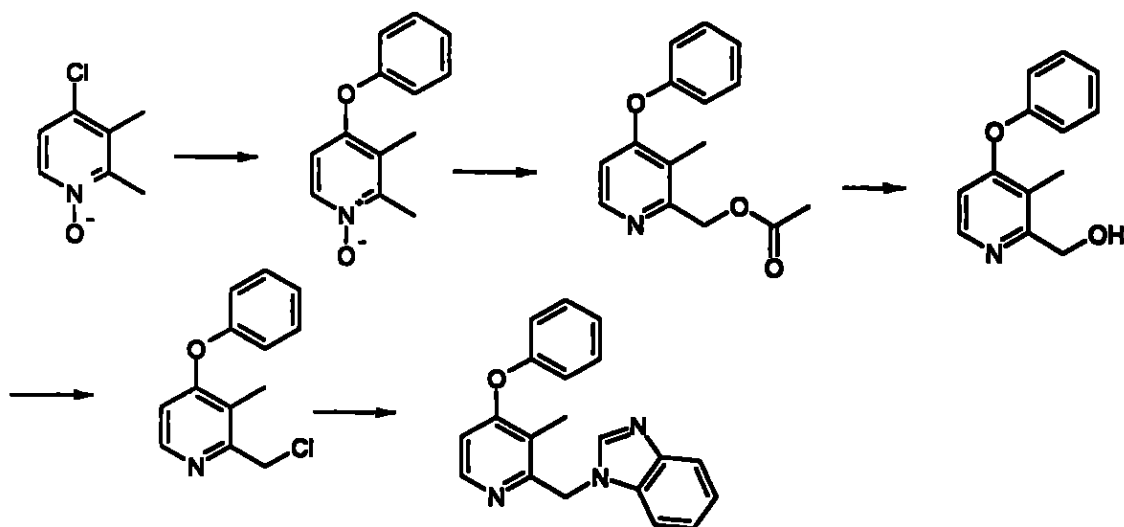
4-Cloro-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]piridina, 0 13 g, 2-mercaptoetanol, 0 14 mL, y K₂CO₃, 0 35 g se combinaron en 3 mL de DMF y se calentó a 80 °C por 1 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se evaporó, y se trituró con 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-dimetilpindina-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:CH₃CN:CH₃OH 4:4:2:1) para dar 4-fenoxi-2,3-dimetilpindina-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-dimetilpindina-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 MgSO₄, 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

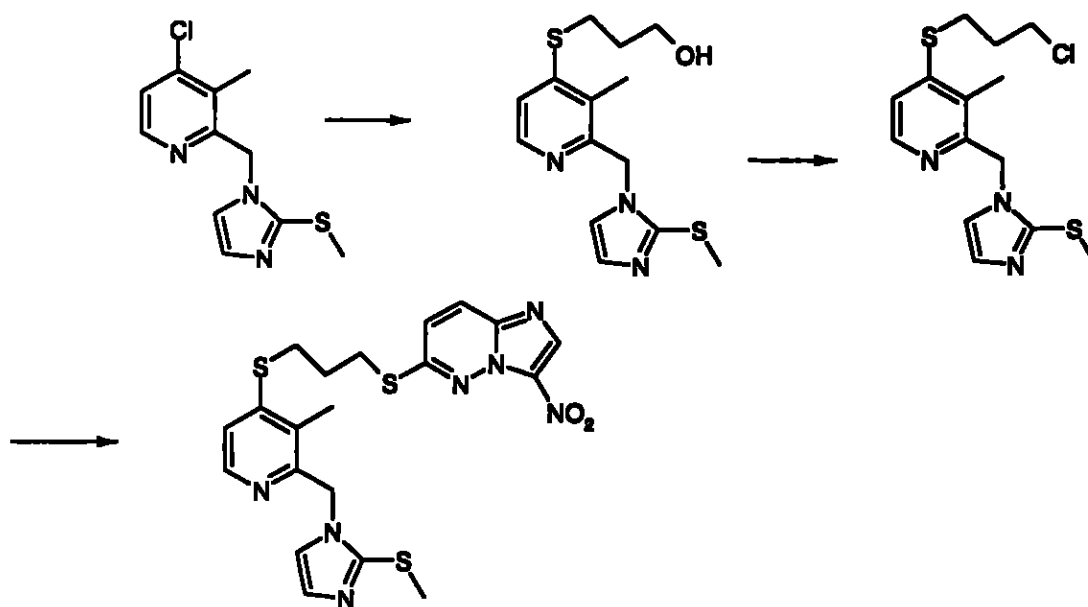
2-(Clorometil)-3-metil-4-fenoxipiridina

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 SOCl₂ 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 éter 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-fenoxipindina 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)-1*H*-imidazol-1-il]metil] piridina, 0.2 g se combinó con 0.27 mL de 3-mercapto-1-propanol, 0.54 g de K₂CO₃, 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 MgSO₄, 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)-1*H*-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)-1*H*-imidazol-1-il]metil]piridina

3-[(3-Metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-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 SOCl₂. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente sobre 1.5 h, se concentró y se trituró con hexano/Et₂O, luego Et₂O para dar 4-[(3-cloropropil)sulfanil]-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]piridina como un polvo gns, 158 mg.

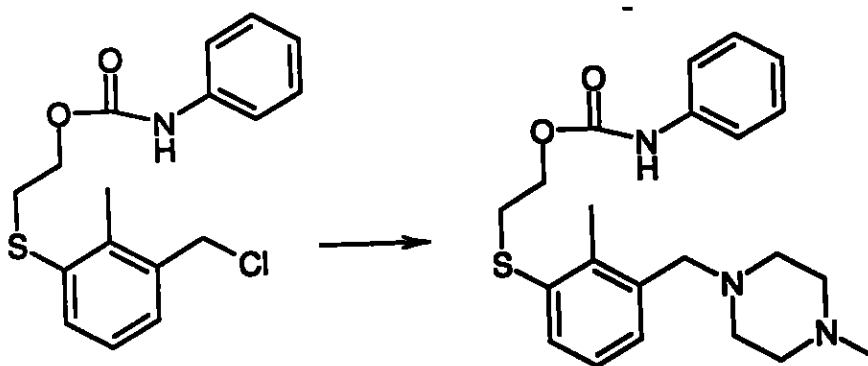
6-({3-[(3-Metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-4-piridinil)sulfanil]propil}sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazina

A una solución de 140 mg de 4-[(3-cloropropil)sulfanil]-3-metil-2-[[2-(metilsulfanil)-1*H*-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 K₂CO₃. La mezcla se calentó a 60 °C por 24 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, 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)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-4-pindinil)sulfanil]propil} sulfanil)-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pindazina como una espuma carnellita clara, 85 mg

Espectro de masa, $M+H=488$

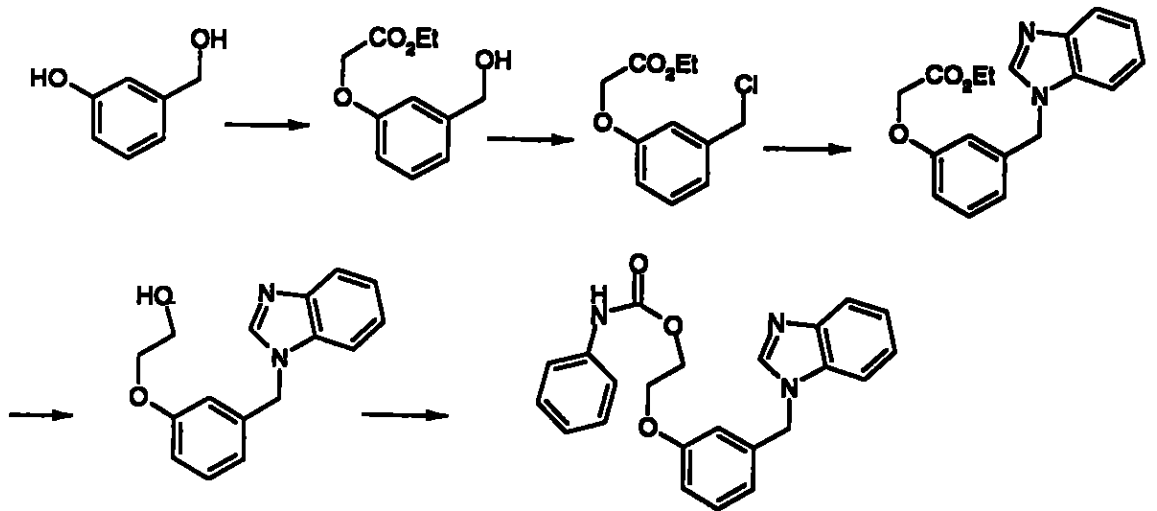
Esquema 15



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.

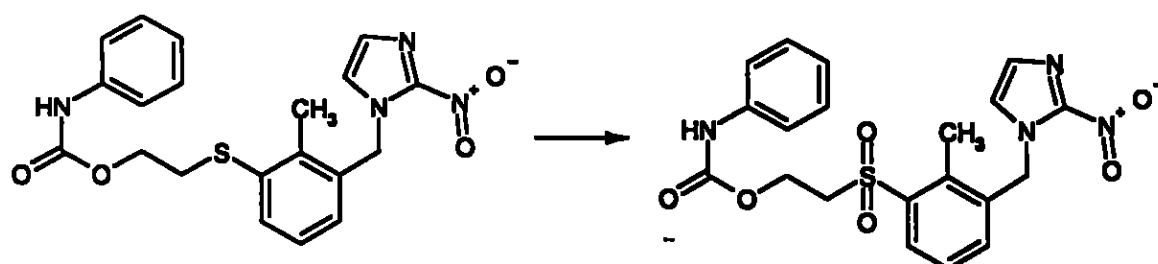
Esquema 16



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 bencimidazol se usó en lugar de 2-nitroimidazol

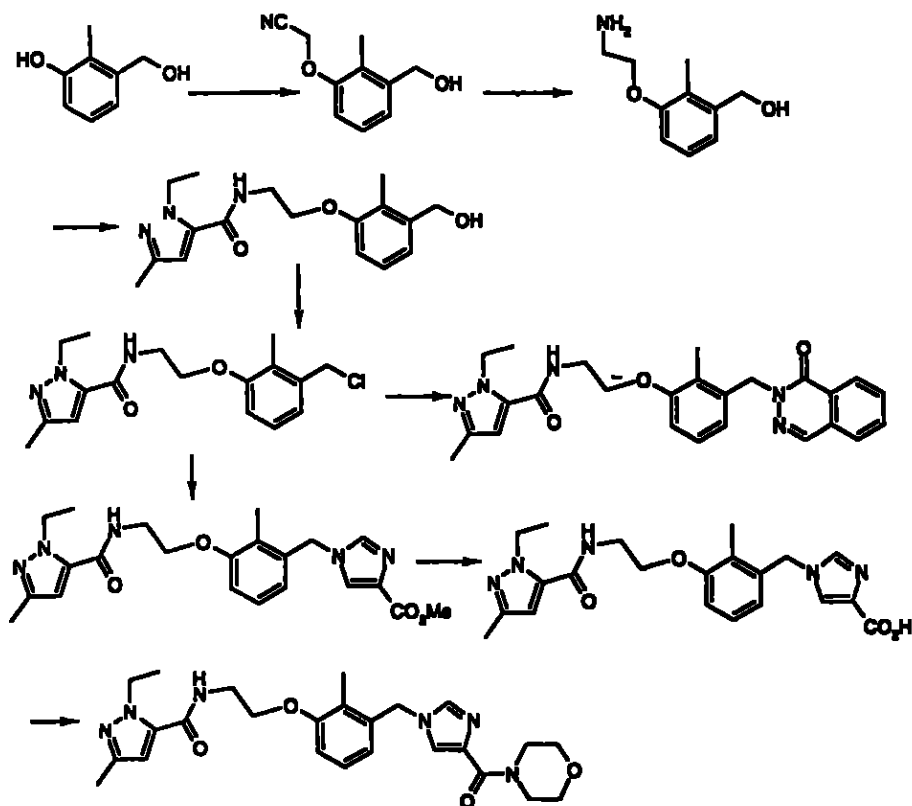
Esquema 17



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



2-[3-(Hydroximetil)-2-metilfenoxi]acetonitrilo

3,5 g de 2-metil-3-hidroxi-1-metilfenol [preparado por reducción con hidruro de litio y aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxi-benzóico], 5 mL de bromoacetonitrilo, y 10 g de K_2CO_3 , se combinaron en 25 mL de metanol anhi. La suspensión se calentó a 50 °C por 25 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para dar 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]acetonitrilo, 2,8 g.

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

2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]acetonitrilo, 2,8 g, se disolvió en 100 mL de THF. Se agregó hidruro de litio y aluminio, 0,5 g, y la mezcla se agitó a 65 °C por 18 h. Después 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-dimetilaminopíndina 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)-ftalazolin]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-

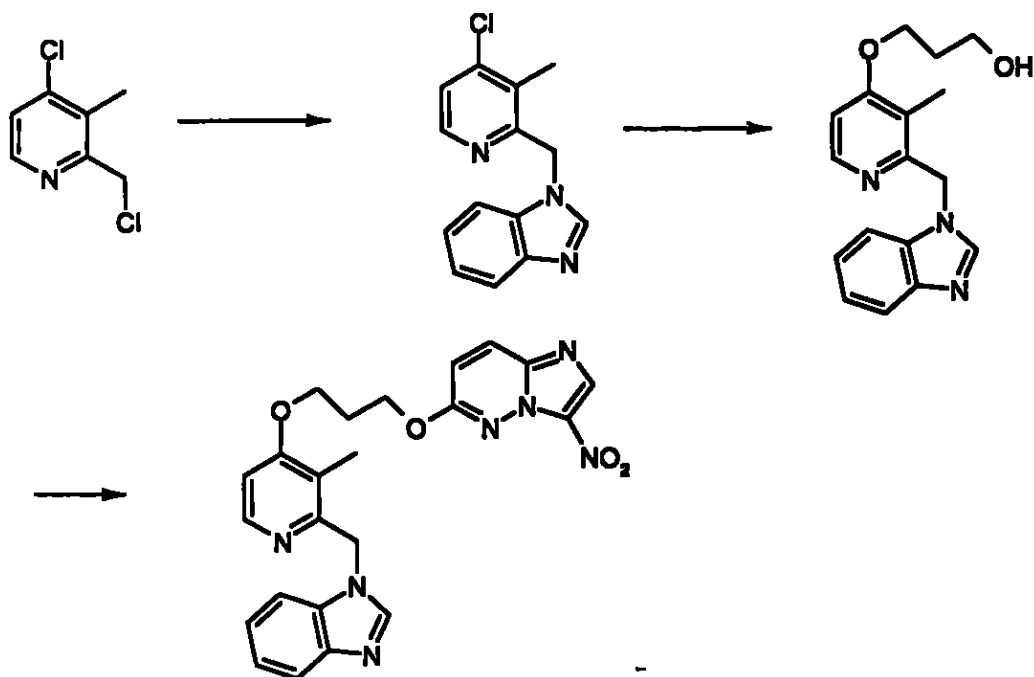
ii)carbonil] amino} etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4- carboxílico, 0 12
g

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

100 mg de ácido 1-[3-(2-[[[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino} etoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-4- carboxílico se disolvió en 2 mL de DMF, se agregaron 30 mg de morfolina y 120 mg de HBTU. La mezcla se agitó por 18 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ al 5%, NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para dar 1-etil-3-metil-*N*-[2-(2-metil-3-[[4-(4-morfolinil)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil}fenoxi)etil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida, 110mg

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

Esquema 19



AG 302

133

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.

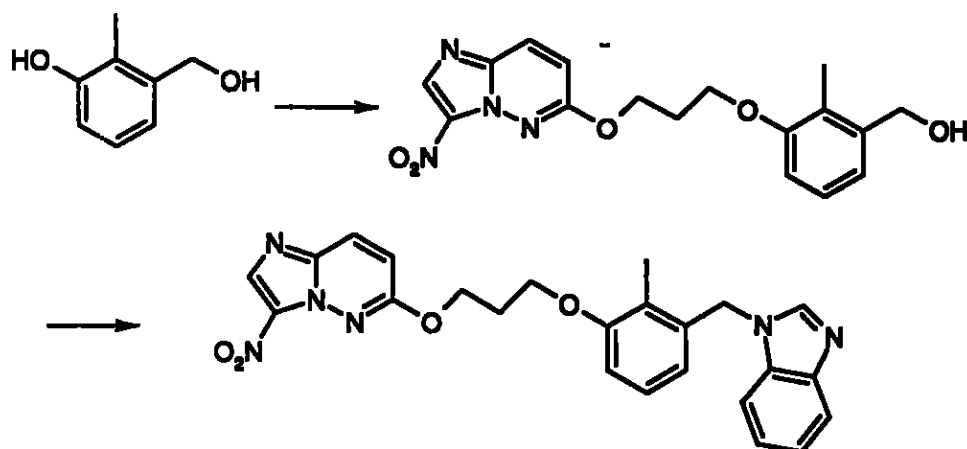
2-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil

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 carmelito. 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)oxilpropil eter, 140 mg

Esquema 20



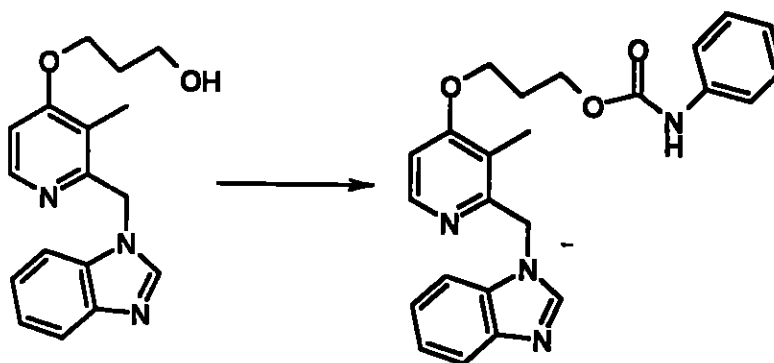
(2-Metil-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-*b*] piridazin-6-il)oxil]propoxil} fenil)metanol

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*]pindazina Kobe, J , Stanovnik, B , Tisler, Miba 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*] pindazin-6-il)oxilpropoxil } 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 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 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 blaquecino, 30 mg

Esquema 21

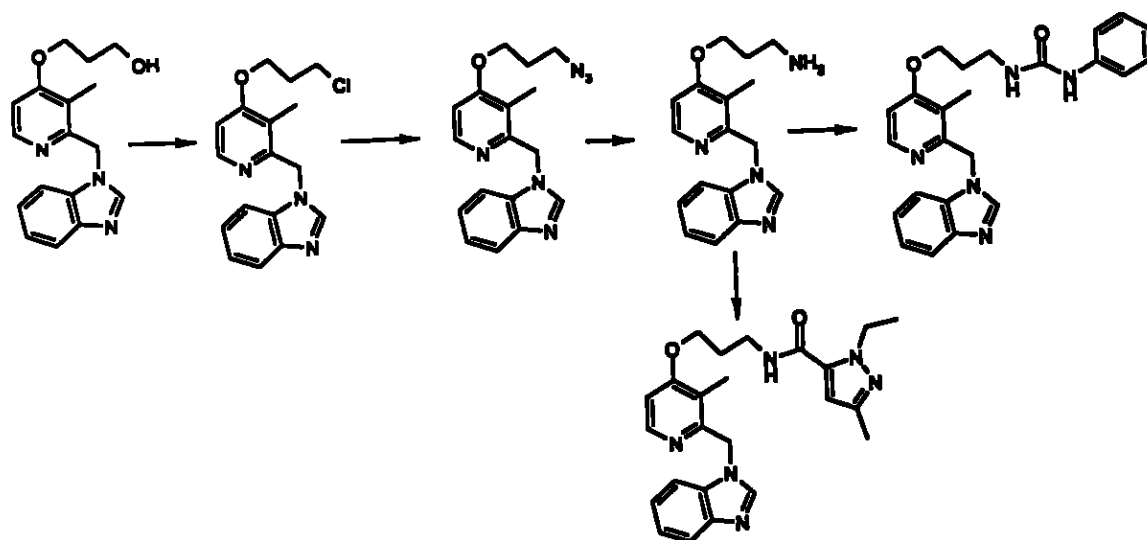


3-[[2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propil fenilcarbamato

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 tonilo 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.

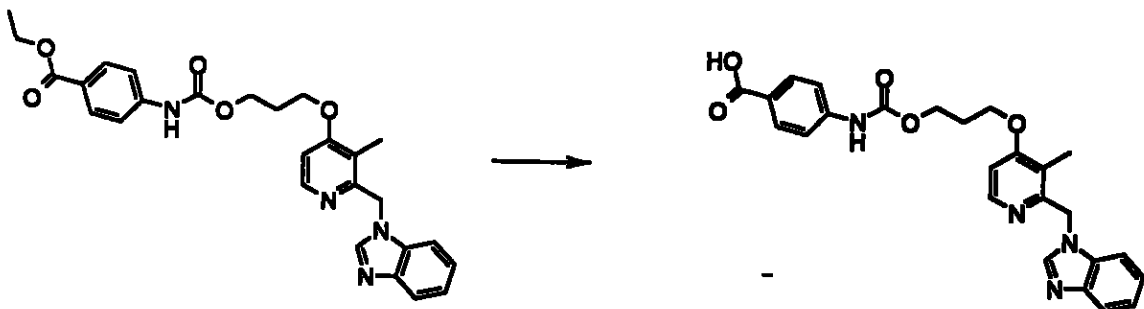
***N*-(3-[[2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propil)-*N'*-fenilurea**

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 punficó por HPLC preparativa de fase reversa para producir 23 mg de *N*-(3-{2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]oxi}propil)-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un aceite espumoso

Esquema 23

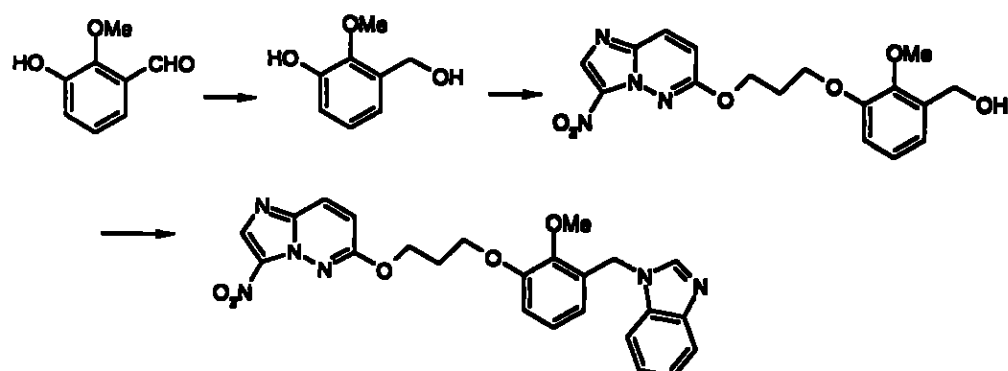


ácido 4-[[3-[[2-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propoxi)-carbonil]amino}benzólico

25 mg de etil 4-[[3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-pindinil]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 un aceite transparente. Tinturación con éter/hexano 1:1 dio ácido 4-[[[3-[[2-(1H-benzimidazol-1-ylmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propoxi]carbonil]amino]benzónico como un sólido blanco. 20 mg

Esquema 24



2-Metoxi-3-(hidroximetil)fenol

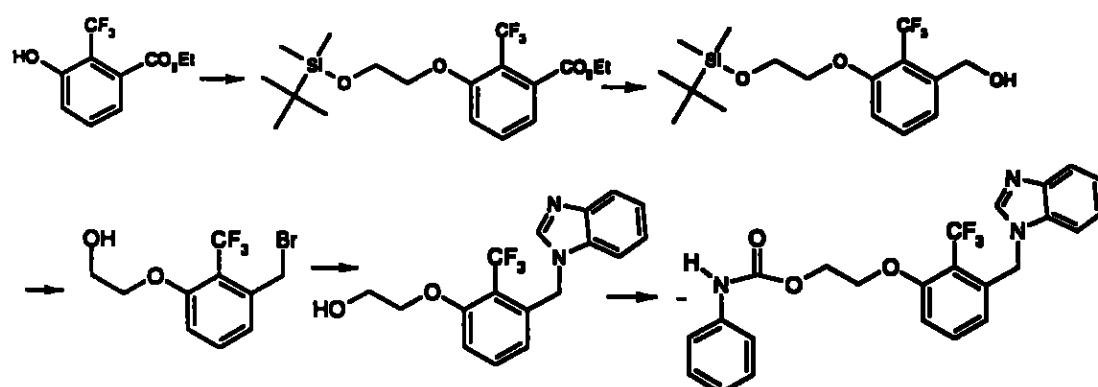
2 g de 2-metoxi-3-hidroxibenzaldehído (Kessar, Satinder Y, Gupta, Yash P, Mohammad, Taj, Goyal, Manju, Sawal, Kewal K J *Chem Soc Chem Commun* (1983) (7), 400) se disolvió en 30 mL de THF / 10 mL de metanol / 20 mL de KOH 1N. 1 g de NaBH_4 se agregó. Después de agitación a temperatura ambiente por 1.5 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-3-13-[(3-nitroimidazo [1,2-b] piridazin-6-ii)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] piridazin-6-ii)oxil]propoxil]fenil)metanol como un sólido amarillo claro, 0 2 g

3-[3-(1H-Bencimidazol-1-ii)metil]-2-etoxifenoxil]propil 3-nitroimidazol-[1,2-b]piridazin-6-ii eter

0 095 g de (2-metoxi-3-{3-[(3-nitroimidazo[1,2-b]pindazin-6-ii)oxil]propoxil]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-(1H-bencimidazol-1-ii)metil]-2-metoxifenoxil]propil 3-nitroimidazol[1,2-b]piridazin-6-ii eter como un sólido blaquecino, 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

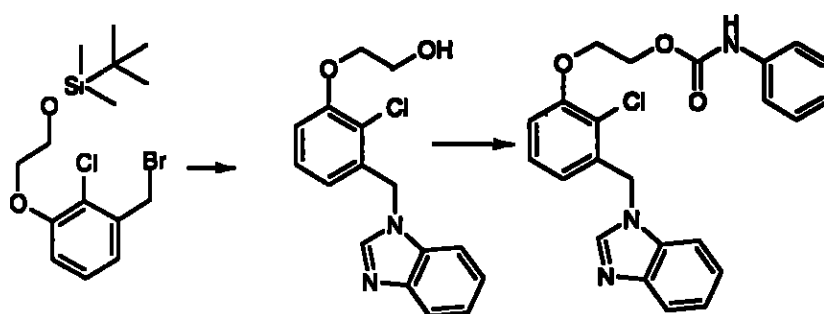
60 mg de 2-[3-(bromometil)-2-(trifluorometil)fenoxil-1-etanol se combinó con 24 mg de bencimidazol y 55 mg de K₂CO₃ en 2 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre MgSO₄ para dar 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxil-1-etanol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

2-[3-(1*H*-Bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxi]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]fenilcarbamato como un sólido blanco, 30 mg

Esquema 26



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

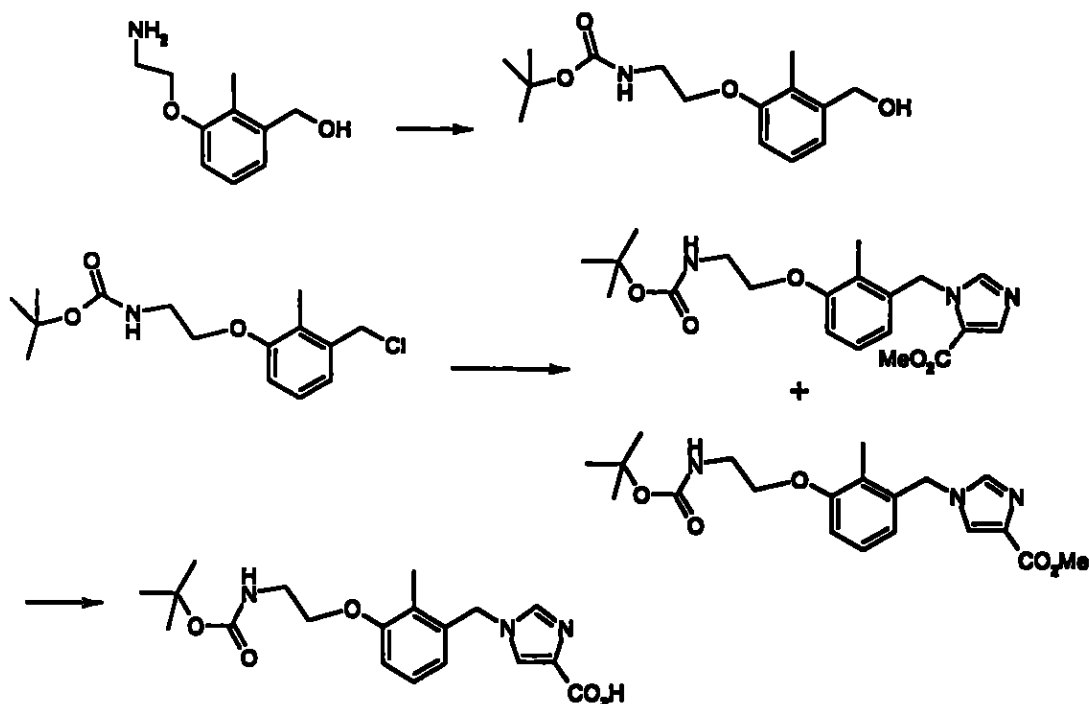
1 2 g de {2-[3-(bromometil)-2-clorofenoxietoxi](*terc*-butil) dimetilsilano, 0 372 g de bencimidazol, 0 87 g de K₂CO₃ y 10 mL de DMF se combinaron y se agitó a temperatura ambiente por 18 h La mezcla se filtró, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa de fase reversa usando una fase móvil que contenía ácido trifluoroacético al 0 1 % Se obtuvo así 0 18 g del producto desililado 2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxi] -1-etanol

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

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-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxi]etil carbamato como 75 mg de sólido blanco

Esquema 27



tert-Butil 2-[3-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]etilcarbamato

1 28 g de [3-(2-aminoetoxi)-2-metilfenil]metanol [preparado por reacción de 2-metil-3-(hidroximetil)fenol con bromoacetónitrilo 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]etilcarbamato como un sólido amarillo ceroso, 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-metil fenoxi]etilcarbamato como un sólido blanco, 1 5 g.

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

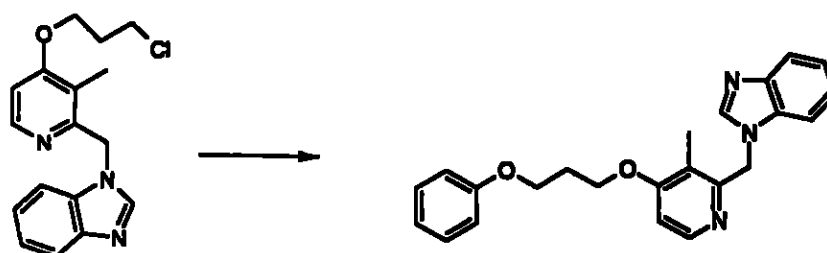
0 5 g de terc-butil 2-[3-(clorometil)-2-metilfenoxi]etilcarbamato, 0 265 g de metil 1*H*-imidazol-4-carboxilato, 1 2 g de K₂CO₃, y 5 mL de DMF se combinaron y se agitó a 80 °C por 45 minutos. La mezcla se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía de columna para dar 0 17 g de metil 1-(3-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etoxi)-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-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 /

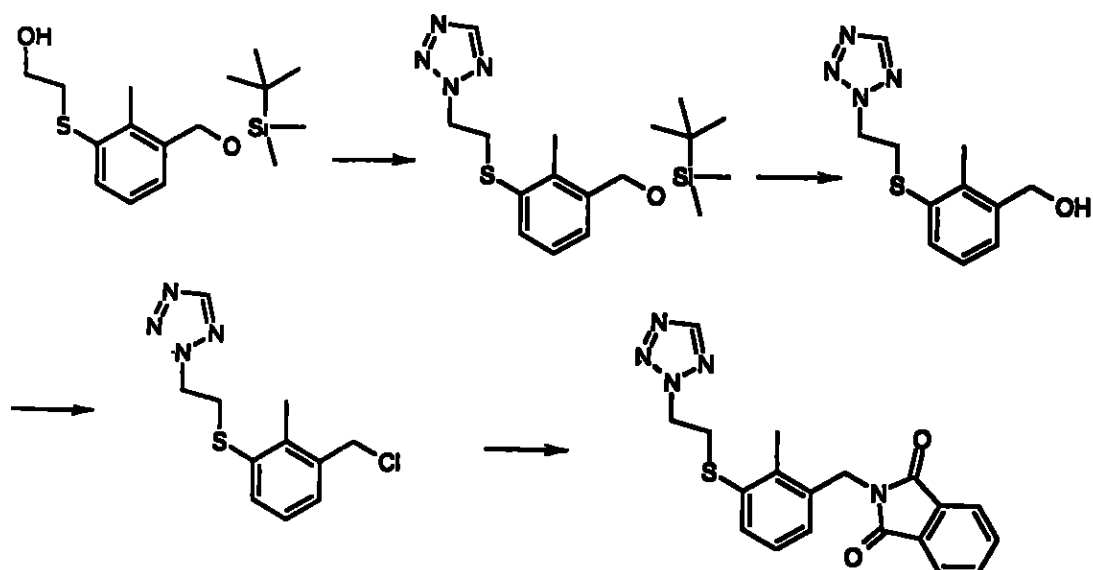
2 mL de agua. Se agregó 0.8 mL de LiOH 2M y la solución se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos. Se agregó 2 mL de HCl 1 M y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se evaporó para dar ácido 1-(3-(2-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]etoxi)-2-metilbencil)-1H-imidazol-4-carboxílico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

Esquema 28



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

La sal clorhidrato 1-([4-(3-cloropropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil)-1H-benzimidazol, 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)-1H-benzimidazol como 27 mg de aceite espeso.

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-tetraazol-2-il)etil] sulfanil] fenil) metanol

2-(2-[[3-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil] sulfanil] etil)-2H-1,2,3,4-tetraazol, 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-tetraazol-2-il)etil]sulfanil] fenil)metanol, 500 mg

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

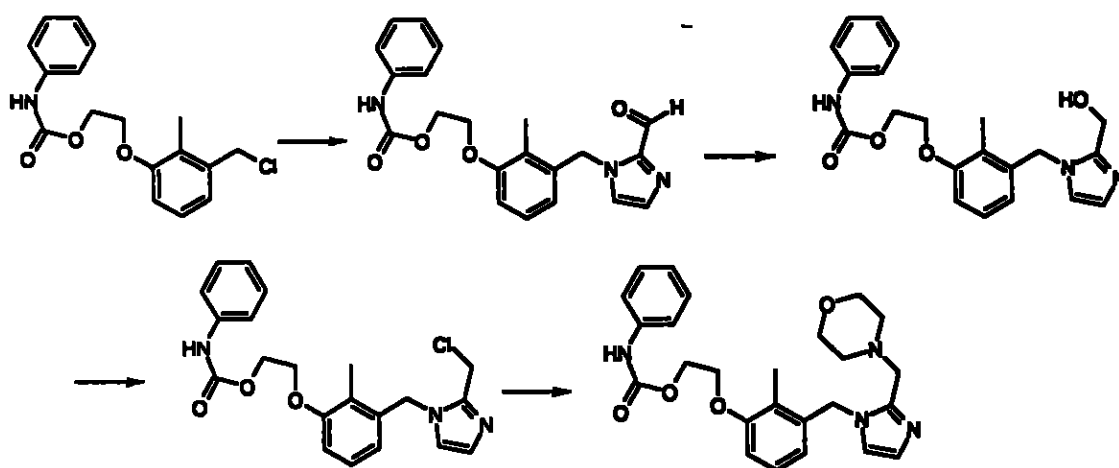
A una solución de 100 mg de (2-metil-3-[[2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-il) etil]sulfanil]fenil)metanol en 4 mL de cloruro de metileno a 0 °C se agregó 1 mL de cloruro de tionilo. El baño frío se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. Evaporación hasta sequedad dio 2-(2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2H-1,2,3,4-tetraazol,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

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

0.95 g de 2-(2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2H-1,2,3,4-tetraazol 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-tetraazol-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-metilfenoxil]acetato) 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-

formil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbarnato como un sólido blanco, 0 4 g

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

0 2 g de 2-(3-[[2-formil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbarnato 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 borohidruo, 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 preparatva fase reversa 2-(3-[[2-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]- 2-metilfenoxi) etil fenilcarbarnato se obtuvo como un sólido blanco, 0 16 g

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

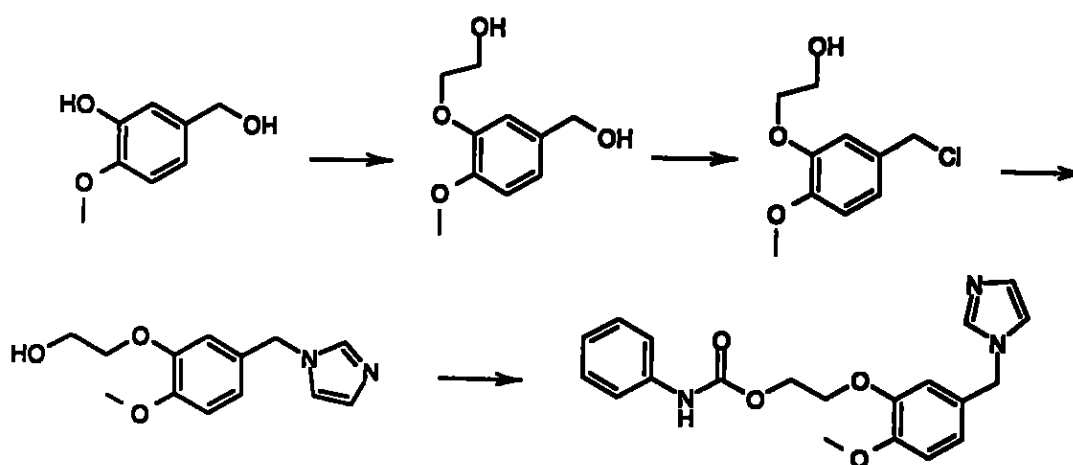
A una solución helada de 2-(3-[[2-(hidroximetil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbarnato, 0 27 g, en 10 mL de THF se agregó cloruro de tionilo, 1 mL La mezcla se agitó bajo baño de hielo para enfriamiento por 20 minutos, luego se concentró in vacuo El residuo se trituró con hexano dietil eter para producir 2-(3-[[2-(clorometil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi)etil fenilcarbarnato como un sólido blanco, 0 24 g

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

A una solución de 2-(3-[[2-(clorometil)-1*H*-imidazol-1-il]metil]- 2-metilfenoxi)etil fenilcarbarnato, 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

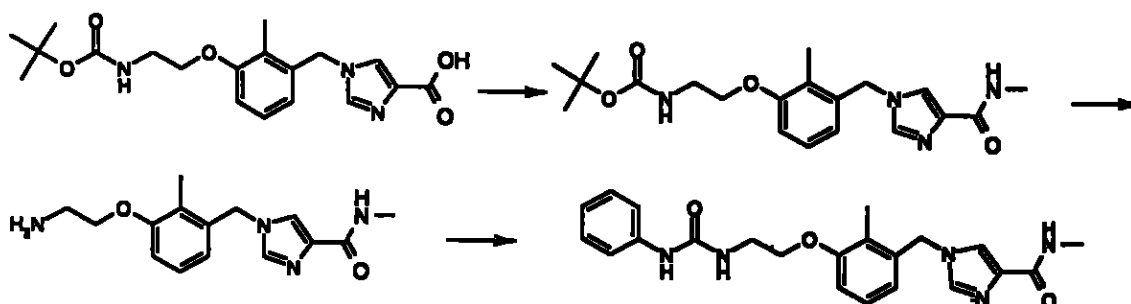
1.15 g de 2-[5-(hidroximetil)-2-metoxifenoxi]-1-etanol se disolvió en 5.8 mL de HCl 4M en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas, se concentró in vacuo, y se purificó por cromatografía (sílica, hexano/etil acetato). Se obtuvo 5-(clorometil)-2-metoxifenol como un sólido blanco,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

2-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxi]-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-metoxifenoxi]-1-etanol como un aceite amarillo espeso, 0.64 g.

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

0.118 g de 2-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxi]-1-etanol se disolvió en 1 mL de THF. Se agregaron fenilisocianato, 0.1 mL, y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina. 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-metoxifenoxi]etil fenilcarbamato como un sólido blanco, 50 mg.

Esquema 32

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

A una solución de 100 mg de ácido 1-(3-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etoxi)-2-metilbencil)-1*H*-imidazol-4- carboxílico, 0.2 mL de metilamina (2M THF solution) y 34 mg de diisopropietil amina en 5 mL de diclorometano se agregó 25 mg de (1*H*-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]-1*H*-imidazol-1-il] metil} fenoxiletil)carbamato como un sólido blanco.

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

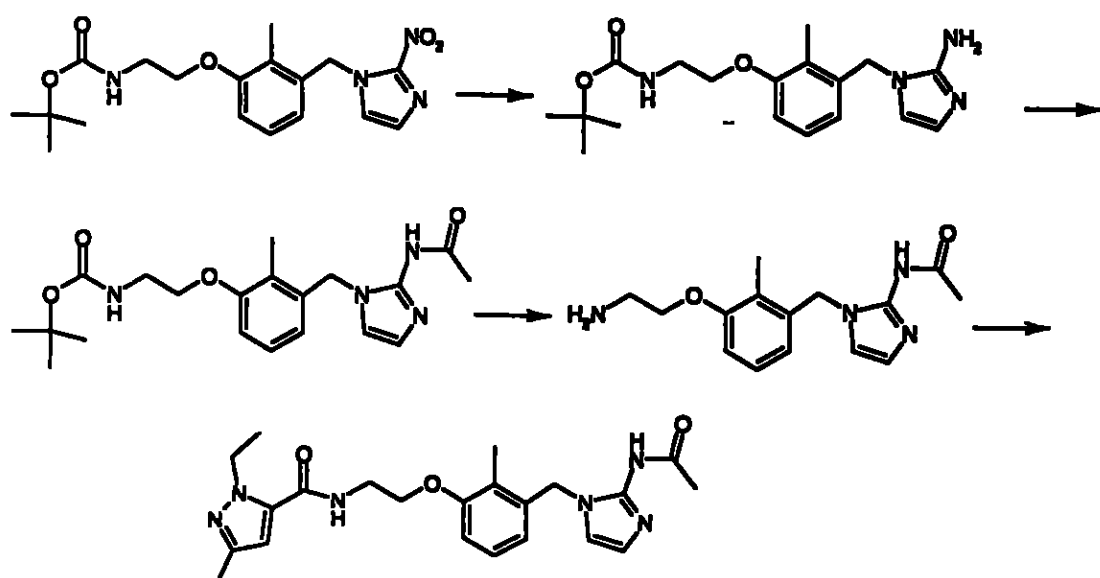
A una solución de 100 mg de *tert*-butil 2-[2-metil-3-({4-[(metilamino) carbonil]-1*H*-imidazol-1-il] metil}fenoxiletil)carbamato en 1 mL de dioxano se agregó 0.16 mL de HCl 4M en dioxano. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente y se concentró in vacuo.

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

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

Esquema 33



***tert*-Butil 2-(3-(2-amino-1*H*-imidazol-1-il)metil)-2-metilfenoxi}etilcarbarnato**

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

***tert*-Butil 2-(3-[[2-(acetilamino)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi)-etilcarbarnato**

62 mg de *tert*-butil 2-(3-[(2-amino-1*H*-imidazol-1-il)metil]-2-metilfenoxi}-etilcarbarnato, 19 mg de anhídrido acético, y 0.1 mL de diisopropiletil amina 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 *tert*-butil 2-(3-[[2-(acetilamino)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi}etilcarbarnato como un sólido blanco, 40 mg.

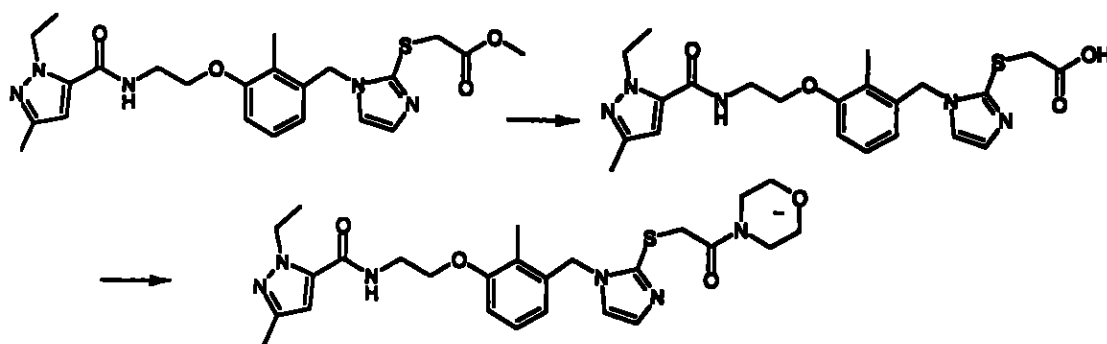
***N*-(1-[3-(2-aminoetoxi)-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-2-il)acetamida**

A una solución de 78 mg de *tert*-butil 2-(3-[[2-(acetilamino)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-2-metilfenoxi}etilcarbarnato 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]-1*H*-imidazol-2-il)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 diisopropietil amina en 1 mL de diclorometano se agregó 90 mg de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-*il*oxi)[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}acético

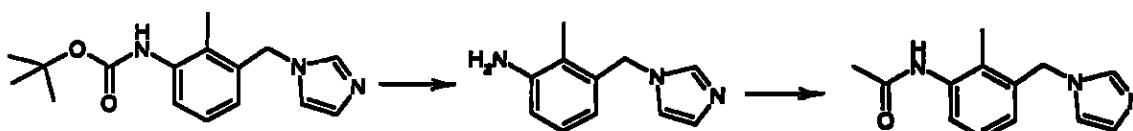
A una solución de 230 mg de metil 2-({1-[3-(2-[[1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-*il*]carbonil]amino)etoxi]-2-metilbencil]-1*H*-imidazol-2-*il*)sulfanil}acetato en 3 mL de metanol / 1.5 mL de agua se agregó 41 mg de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

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-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino)etoxi]-2-metilbencil]-1*H*-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]-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida

A 1 mL de diclorometano se agregó 32 mg de 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) acético, 6 mg de morfolina, 36 mg de (1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)[tr(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]-1*H*-imidazol-1-il)metil]fenoxi}etil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida como un sólido blanco, 22mg

Esquema 35



3-(1*H*-imidazol-1-il-metil)-2-metilaniлина

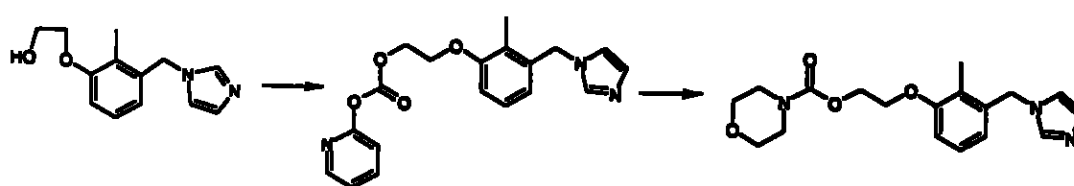
52/82

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-metilanilina como un sólido blaquescente, 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

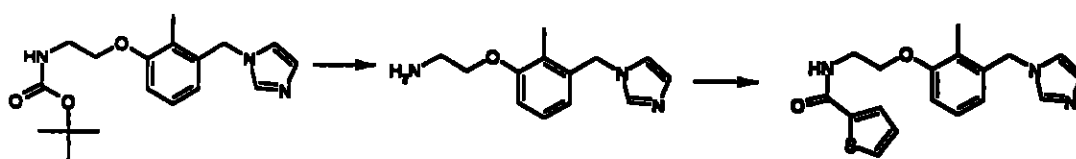
Esquema 36



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 eter 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

A una solución de 50 mg de 2-[3-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxil]-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.

S24
f30

181

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 adtmministrado 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 diana de 5 mgkg⁻¹ a 20 mgkg¹ 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 diana oral que sea aproximadamente equivalente a la dosis diana 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 disis unitana, por ejemplo como una tableta o cápsula, que contiene entre 100mg y 1g del compuesto de la invención.

La siguiente tabla ilustra las formñas representatrtvas de dosificación farmacéutica que contienen el compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo (refendo 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%

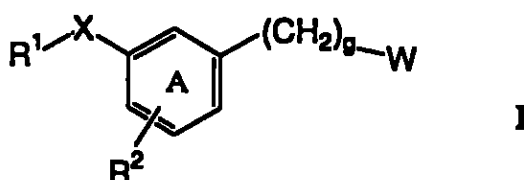
Amortiguadores, co-solventes farmacéuticamente aceptable (p e , polietilene glicol, propilene glicol, glicerol o EtOH) o agentes acomplejantes tales como hidroxil-propil β ciclodextrin pueden ser usados para ayudar a la formulación

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* el huésped

REIVINDICACIONES.

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 C₁₋₈), 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 C₁₋₈, O(cicloalquil C₃₋₈), O(alquil C₁₋₈), Hal, CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, 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,

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)NR⁶R⁸, -NC(=O)NR⁶R⁸, -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, -
 $C(=O)O(\text{alquil } C_{1-8})$ opcionalmente substituido, $-C(=O)O\text{-fenil}$ opcionalmente substituido, $-C(=O)(\text{alquil } C_{1-8})$ opcionalmente substituido, $-C(=O)\text{-fenil}$ opcionalmente substituido, o -
 $NC(=O)R^8$ y

R^7 es H, alquil C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo, (alquil $C_{1-8})\text{anil}$ 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 $C_{1-8})\text{anil}$, opcionalmente substituido donde el anil es C_{6-10} , (alquil $C_{1-8})R$ 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_{3-8} 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

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, CHal₃, CHHal₂, CHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno, NR^4R^5 , donde R^4 y R^5 independientemente representan H o alquil C_{1-8} , o CH₂OH,

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_{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 -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_{5-10} opcionalmente sustituida que contiene opcionalmente de 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o -Z-M representa $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,

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, $Z^2(C_{1-8} \text{ alquil})\text{anil}$, donde Z^2 representa O o un enlace, y el anil 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, $-C(=O)O$ (alquil C_{1-8}) opcionalmente sustituido, $-C(=O)O$ -fenil opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ (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 $-NR^6R^7$ 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, y

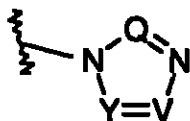
Para R^8 y R^9 , o bien

- (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, $-NR^8R^9$ que es opcionalmente sustituido

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



337

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 C₅₋₁₀ 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

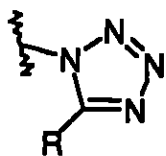
Para R¹¹ y R¹², o bien

- (i) R¹¹ es H, Hal, alquil C₁₋₈, alquiltio C₁₋₈, una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z³anil, -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

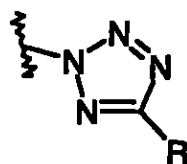
S, nitro, $-C(=O)OR^{16}$ donde R^{16} representa H o alquil C_{1-8} , o $-C(=O)NR^{17}R^{18}$ donde o bien R^{17} y R^{18} independientemente representa H o alquil C_{1-8} o la estructura $-NR^{17}R^{18}$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, y R^{12} es H, Hal, alquil C_{1-8} , alquiltio 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

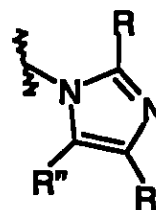
5 Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 3, donde W es G, H, I, J, K o L



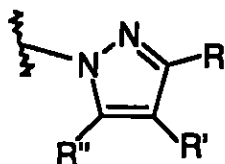
G



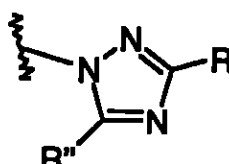
H



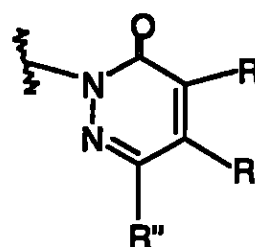
I



J



K



L

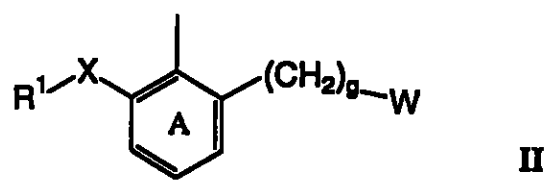
donde R, R' y R'' son independientemente seleccionados entre H, Hal, alquil C₁₋₈, tioalquil C₁₋₈, estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, -Z⁵-aril, -Z⁵-(alquil C₁₋₈) o Z⁵-(cicloalquil C₃₋₈), donde Z⁵ representa 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, nitró, alquilo 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

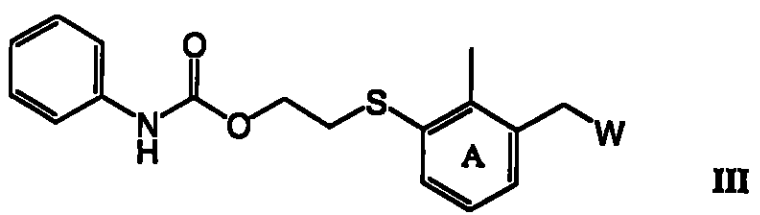
- 6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde R¹ es -(CH₂)_a-CH₃ o -((CH₂)_bO)_c-CH₃-

17

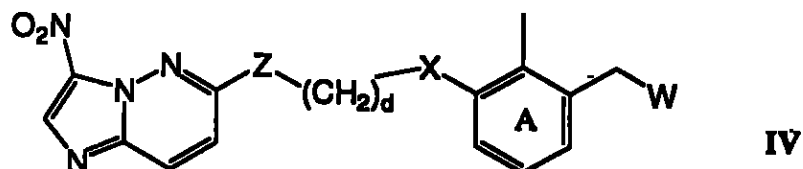
- 7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 3, donde R^3 es seleccionado entre -4-morfolinil, -1-(2-metil-5-nitro-imidazolil), -1-(1,2,4-triazolil), y -OC(=O)NH-Ph
- 8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde $g = 1$
- 9 Un compuesto de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



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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-([3-[(4,5-difenil-1*H*-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*-purn-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*-purin-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-(metilsulfimil)- 1*H*-imidazol-1-il]metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato,
 2-([2-metil-3-[2-(metilsulfomil)- 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*]piridazina,
 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]pirmidina,
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-pindinilsulfanil)etil)sulfanil]bencil)-1*H*-bencimidazol,
1-2(metil-3-[(2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)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-
piridinil)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-pirmidinil)-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]pirmidina,

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] pirimidina,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfanil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoksi)propil]sulfanil]-1H-imidazol[4,5-c]piridina,
 1-{3-[3-1H-imidazol-2-ilsulfanil]propoxi}-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] piridina,
 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]propoxi)bencil)-1H-imidazol-2-il sulfona,
 2-[[3-(2-metil-3-[[2-(metilsulfonil)-1H-imidazol-1-il]metil]fenoksi)propil]sulfanil] pindina,
 2-metil-3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-il)metil]fenil 3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)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)propoxil]bencil} -1*H*-bencimidazol, 3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenil 3-1(1-metil-1*H*-1,2,3,4-tetraazol-5-il)sulfanil]propil eter,

1-{(2-metil-3-[3-(2-pirimidinilsulfanil)propoxil]bencil)-1*H*- bencimidazol, 1- {2-metil-3-[3-(2-pindinilsulfanil)propoxil]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)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-piridinil)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-[[2-1*H*-bencimidazol-il]metil]-3-metil-4-
 piridinil)sulfanil]propil)sulfanil]-3-nitroimidazol[1,2-*b*]pindazina,
 1-[(3-metil-4-[[3-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)propil)sulfanil] -2-pindinil)metil]-
 1*H*-bencimidazol,
 1-[(3-metil-4- ((3-(2-pindinil)sulfanil)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-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] amino]etoxi)-2-
 metilbencil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato,
 1-[3-(2-[[[(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,

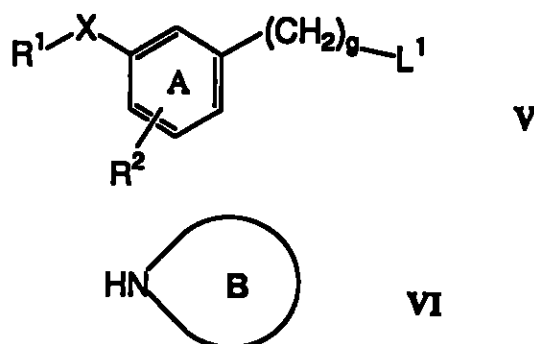
N-[2-(3-[[4-([2-(dimetilamino)etil]amino)carbonil]- 1*H*-imidazol-1-il]metil)-
 -2-metilfenoxi]etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 1-etil-*N*-{ 2-[3-([4-([isobutilamino)carbonil]-1*H*-imidazol-1-il]metil)- 2-
 metilfenoxi]etil} -3-metil- 1*H*-pirazol-5-carboxamida,
N- {2-[3-([4-([diethylamino)carbonil]- 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 fenilcarbamato,
 2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil 3-[(3-nitroimidazol [1,2-
b]piridazin-6-il)oxi]propil eter,
 3-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metilfenoxi]propil 3-nitroimidazo[1,2-
b]piridazin-6-il eter,
 3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propil
 fenilcarbamato,
 2-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]etil
 fenilcarbamato,
 2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil 3-(imidazol[1,2-
b]piridazin-6- iloxi)propil eter,
N-(3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil)-*N*'-
 penilurea,
N-(3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil)-1-etil-
 3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida,
 3- [[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi} propil
 3-metoxifenilcarbamato,
 3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4-piridinil]oxi]propil 3,4-
 difluorofenilcarbamato,
 etil 4-[[3-([2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4- piridinil] oxi)
 propoxi)carbonil]amino} benzoato,
 4-[[3-[[2-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-3-metil-4- piridinil]
 oxi]propoxi)carbonil]amino}ácido benzóico,
 3-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-metoxifenoxi]propil
 3-nitroimidazol(1,2-*b*]piridazin-6-il eter,

2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil
fenilcarbarnato,
2-[3-(1*H*-bencimidazol-1-ilmetil)-2-clorofenoxi]etil fenilcarbarnato,
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-piridinil]metil} - 1*H*-bencimidazol,
1-([3-metil-4-[3-(2-pirimidiniloxi)propoxi]-2-piridinil] 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

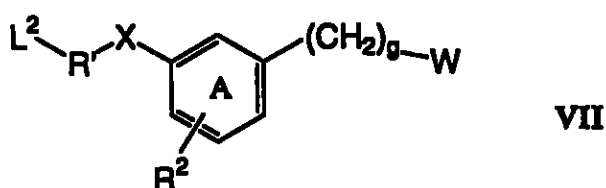
- 14 Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable
- 15 Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en la manufactura de un medicamento, para el 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



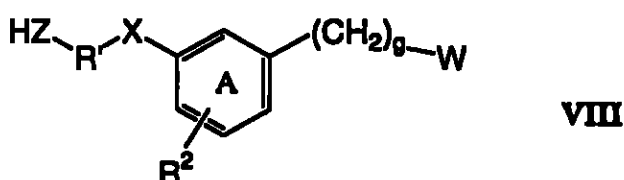
donde L^1 es un grupo saliente y B representa un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5- o 6-miembros que es opcionalmente fusionado a un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos Independientemente seleccionados entre O, N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

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



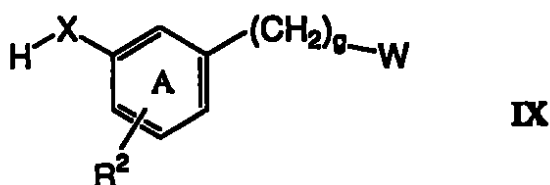
donde L^2 es un grupo saliente, R' representa $(CH_2)_d$ o $(CH_2)_e-O-CH_2)_f$, y R'' representa R^3 con la condición de que R^3 no represente - $C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^6$, $-NC(=O)NR^6R^6$, $-NC(=O)R^6$ o $-NC(=O)OR^6$, o

(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

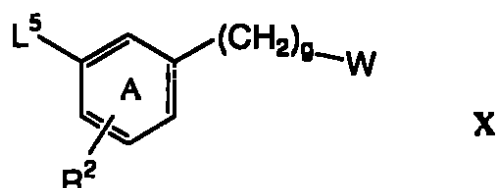


donde R' representa $(CH_2)_d$, L^3 que representa un grupo saliente, y Z y M son como se definió en la reivindicación 1, con la condición de que $Z-M$ no represente $-C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)NR^6R^9$, $-NC(=O)R^8$ o $-NC(=O)OR^8$,

(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 $-NC(=O)OR^8$

[Handwritten mark]

Diciembre 14, 2000
Traducción Oficial No 0319
REF ASTRA ZENECA

Expediente No C H 2195
00 084 362
Relaciones

Certificación No 2853, expedida por el Consulado de Colombia en
Washington, D C , Estados Unidos, en la fecha de 3 de Noviembre del año
2000, con firma de la Vicecónsul de Colombia, Dra Jaqueline Espitia Anas
Hay sello del Consulado de Colombia en la ciudad de Washington, Estados
Unidos de América

Sellos de Legalización Ministerio de Relaciones Exteriores, No 490026, Firma
la Vicecónsul de Colombia, en Washington D C , Jaqueline Espitia Anas.

Sellos de Legalización Ministerio de Relaciones Exteriores, Diciembre 12 del
año 2000, Hora 10 16 am, Firma Jefe de Legalizaciones de Santafé de
Bogotá, D C Firma ilegible

[Handwritten signature: Colombia Caldas]

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
495478
CUYA FIRMAMANECE EN EL
DOCUMENTO QUE CERTIFICA
LAS FUNCIONES DEL SUBJUNTO

10-12-2000
JEFES DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

SS3

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO**

A todos aquellos presentes, saludos

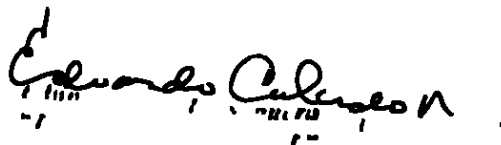
Yo, por la presente Certifico que el documento adjunto lleva el Sello de la Oficina de Marcas y Patentes, Departamento de Comercio de los Estados Unidos de América y que dicho sello amenta plena fe y crédito *

En Testimonio de lo cual, Yo, Madeleine K Albright, en mi calidad de Secretario de Estado, he fijado el Sello del Departamento de Estado y escribo mi nombre por parte del Funcionario Asistente de Autenticaciones, de dicho Departamento, en la Ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, el día veinte y nueve de Octubre del año 2000

Hay sello realzado del Departamento de Estado de Los Estados Unidos

Firma Madeleine K Albright
Secretario de Estado

Firma el Funcionario Encargado de
Autenticaciones del Departamento de Estado
Firma ilegible



5854

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
CERTIFICADO DE OFICIO
ESTADO DE CALIFORNIA

Yo, **BILL JONES**, Secretaria del Estado de California, por medio de la presente
certifico

Que, **Helen J Glenister** cuyo nombre aparece en el certificado adjunto de
reconocimiento, prueba o declaración juramentada, era en el 3 de Octubre del
año 2000, debidamente nombrado, capacitado y en sus funciones como
NOTARIO PUBLICO, en el Estado de California, facultado para actuar como
dicho Notano en cualquier parte de este Estado y autonzado para tomar
reconocimiento o prueba de poderes, hipotecas, escrituras, conseciones,
transferencias y otros instrumentos escritos realizadas por cualquier persona
para dar certificacion de dichas pruebas o reconocimintos, adjuntos o anexos
al documentos y para tomar declaraciones o declaración juramentada y
administrar juramentos y afirmaciones en todos los asuntos relacionadas con el
deberes de la oficina para ser utilizados ante cualquier corte juez, oficial o
junta

ADEMAS CERTIFICO que el sello adjunto o impreso en el certificado anexo,
prueba o declaración juramentada es el sello oficial de dicho Notario Publico y
aparece el nombre suscrito en el mismo es, la firma original de la persona

Salvador Caliendo

SS 361

mencionada anteriormente que se encuentra registrada en los archivos de esta
 oficina

EN TESTIMONIO DE QUE Yo, certifico este documento y fijo el Gran Sello del
 Estado de California este veinte y tres de Octubre del 2000

Firma BILL JONES

Secretario de Estado

hay firma del funcionario de certificaciones (ilegible)

Hay Sello del Estado de California

Hay sello de la Oficina del Secretario de Estado

Edwards
Edwards
Edwards

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

El tercer día del mes de Octubre, del año 2000, compareció personalmente ante mí el Notario Público Helen J Glenister a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, Youe - Kong Shue, declarado ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en el expresan

HELEN J GLENISTER
No de Comisión 1238154
Notario Público- California
Condado San Diego
Mi comisión Vence el Oct 16, 2003

Edward Calleson
11 12
-1 2
P U L 6

557



**CONSULAD DE C L MBIA
WASHINGTON, D C**

No. 2853

**EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA**



Que es auténtica la firma de PATRICK O HATCHETT
quien el día 29 DE OCTUBRE DEL 2000
desempeñaba las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES DEPARTAMENTO DE ESTADO
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con TRASPASO

Dado en Washington, D.C. a los NOV 03 2000 días del mes de
_____ del año dos mil (2000)

Pagado Impuesto de Timbre

Pagado Derecho Consular

Total

7 =
8 =
22 =

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

JAQUELINE ESPYIA ARIAS
Vicecónsul

202

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Paquín
490026

Caplan
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DIC 12 A las 14

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

01002309-6
United States of America

C 412195
00 081 362
53
558



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of California, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit *

In testimony whereof, I, Madeleine K Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twenty-ninth day of October, 2000

Madeleine K. Albright
Secretary of State
By Patrick O. Hurst
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHOIV State of
Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69-22
USC 2657 22 USC 2651a, 5 USC
301 28 USE 1733 et seq. 8 USC
1443(f); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever



567
SS9

State of California

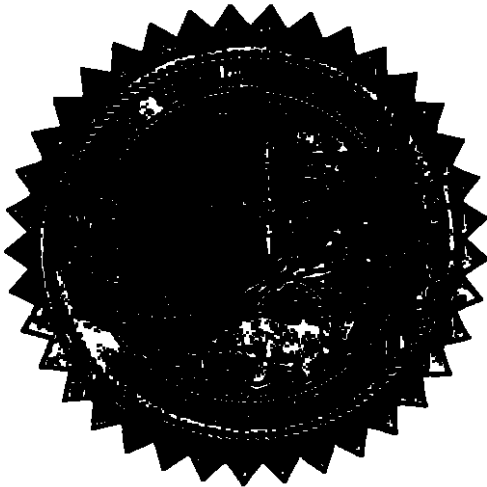
SECRETARY OF STATE

I, BILL JONES, Secretary of State of the State of California, hereby certify

That, Helen J Glenister whose name appears on the annexed certificate of acknowledgment, proof or affidavit, was, on October 03, 2000, a duly commissioned, qualified and acting NOTARY PUBLIC, in the State of California, empowered to act as such Notary in any part of this State and authorized to take the acknowledgment or proof of powers of attorney, mortgages, deeds, grants, transfers, and other instruments of writing executed by any person, and to give a certificate of such proof or acknowledgment, endorsed on or attached to the instrument, and to take depositions and affidavits and administer oaths and affirmations in all matters incident to the duties of the office or to be used before any court, judge, officer, or board

I FURTHER CERTIFY that the seal affixed or impressed on the annexed certificate, proof or affidavit is the official seal of said Notary Public and it appears that the name subscribed thereon is the genuine signature of the person aforesaid, his (or her) signature being of record in this office

In Witness Whereof, I execute
this certificate and affix the
Great Seal of the State of
California this 23rd
day of October 2000



Bill Jones
BILL JONES
Secretary of State

BY O. Otha

Astrazana
SGO
KS

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

 dias del mes de
19 compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mi que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

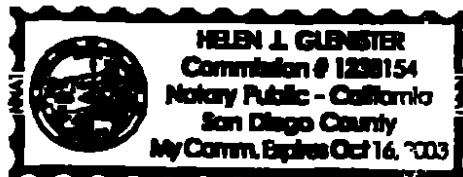
CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los 3 dias del mes de Octubre 2000
19 compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

On this third day of October, 2000
19 personally appeared before me a Notary Public

Helen J. Glenister



a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mi que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and *Yone-Koy Shue* duly acknowledged to me that
he executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

CMDA

205

ASSIGNMENT

The undersigned,

Daniel Carcanague an American citizen

domiciled in

AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, MA 02451
USA

Youe-Kong Shue an American citizen

domiciled in

7869 Via Teca
Carlsbad, CA 92009
USA

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

COMPOUNDS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

S-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia

Daniel Carcanague



Youe-Kong Shue

372 2-1 H 2193, 1 10
lea

TRASPASO

abajo firmado

Daniel Carcanague un ciudadano Americano

domiciado en

AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, MA 02451
Estados Unidos de América

Youe-Kong Shue un ciudadano Americano

7869 Via Teca

Carlsbad, CA 92009
Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser unico y verda-
dero inventor es de

COMPUESTOS

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

S-151 85 Sodertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

566561

Diciembre 14, 2000
Traducción Oficial No 0320
REF ASTRA ZENECA

Expediente No H 2195
00 084 362
Relaciones

Certificación No 3118, expedida por el Consulado de Colombia en
Washington, D C , Estados Unidos, en la fecha de 3 de Noviembre del año
2000, con firma de la Vicecónsul de Colombia, Dra Jaqueline Espitia Arias
Hay sello del Consulado de Colombia en la ciudad de Washington, Estados
Unidos de América

Sellos de Legalización Ministerio de Relaciones Exteriores, No 490029, Firma
la Vicecónsul de Colombia, en Washington D C , Jaqueline Espitia Arias

Sellos de Legalización Ministerio de Relaciones Exteriores, Diciembre 12 del
año 2000, Hora 10 16 am, Firma Jefe de Legalizaciones de Santafé de
Bogotá, D C Firma ilegible

Edmundo Caland...
-1

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
[Signature]
495477
[Signature]
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE LA
LAS FUNCIONES DEL

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
2000 DIC 18 A 11:53
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
DEPARTAMENTO DE ESTADO**

A todos aquellos presentes, saludos

Yo, por la presente Certifico que el documento adjunto lleva el Sello de la Oficina de Marcas y Patentes, Departamento de Comercio de los Estados Unidos de América y que dicho sello amerita plena fe y crédito *

En Testimonio de lo cual, Yo, Madeleine K Albright, en mi calidad de Secretario de Estado, he fijado el Sello del Departamento de Estado y escribo mi nombre por parte del Funcionario Asistente de Autenticaciones, de dicho Departamento, en la Ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, el día veinte de Noviembre del año 2000

Hay sello realizado del Departamento de Estado de Los Estados Unidos

Firma.Madeleine K Albright
Secretario de Estado

✓ Firma el Funcionario Encargado de
Autenticaciones del Departamento de Estado
Firma ilegible

Edward Calvert
17 11 2000
20 de 19 0

EL ESTADO DE MASSACHUSETTS

William Francis Galvin

Secretario del Estado

No de Certificado 241577

Fecha Noviembre 6, 2000

Yo, por la presente certifico que en la fecha de la certificación adjunta

REGINA ANN LANDERS

**funcionario cuyo nombre aparece en este certificado de reconocimiento,
prueba y declaración juramentada, era en la fecha de tomar dicho
reconocimiento, prueba y declaración juramentada, Notario Publico, para dicho
Estado debidamente nombrado y juramentado por las leyes del mismo, para
tomar y certificar la prueba y reconocimientos y escrituras, traspaso de tierras
e inmuebles u otros bienes heredables y otros documentos escritos que
vayan a registrarse en dicho Estado y que sean registrados de acuerdo a las
leyes del mismo**

Edward Colado
Notario Publico
REC 6-1 11 11 0

559
564

En testimonio de lo anterior, he firmado y fijado el Gran Sello Oficial del
Estado, en la fecha anteriormente mencionada

Hay firma William Francis Galvin

Secretano del Estado

Hay sello del Estado de Massachussets

William Francis Galvin

SP
SS

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

el día treinta y uno del mes de Octubre, del año 2000, compareció personalmente ante mí el Notario Público Daniel R Carcanague, a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, Regina A Landers, declarado ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en el expresan

REGINA A LANDERS

Mi comisión Vence el 9 de Octubre, 2003

Daniel R. Carcanague
Notario Público
16

566

DANIEL CARNAGUE, Ciudadano Americano,

ASTRA ZENECA R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, MA 02451
Estados Unidos

Domiciliado en

**7869 Via Teca
Carlsbad, California 92009
Estados Unidos**

declara bajo juramento ser el único y verdadero inventor de

Declara asimismo que cede y transfiere sin reserva ni limitación a favor de la sociedad

organizada y existente de conformidad con las leyes de

Domiciliada en

S-151 85 Södertälje, Suecia

Recia
 Eduardo Chao
 12-10

Todos los derechos inherentes adicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Firma Daniel Carcanague

Firma Youe - Kong - Shue

Carcanague
 11 de Julio de 1900

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
490029

[Signature]
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESIMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TENIENTE

7000 DIC 12, A las 11h

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the State(s) of Massachusetts, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit *

In testimony whereof, I, Madeleine K Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this twentieth day of November, 2000

Madeleine K Albright
Secretary of State
By Paul J. Hume
Assistant Authentication Officer,
Department of State

Issued pursuant to CHXIV State of
Sept 15 1789 1 Stat 68-69 22
USC 2657 22USC 2651a 5 USC
301 28 USE 1733 et seq 8 USC
1443(f) RUI E 44 Federal Rules of
Civil Procedure

****For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility***

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

NOTE

10/11/00 3/15

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

575
570**C 241577**

Boston, November 6, 20 00

I hereby certify that at the date of the attestation hereunto annexed,

Regina Ann Landers

whose name is signed to the attached certificate of acknowledgment, proof or affidavit, was at the time of taking the same, a NOTARY PUBLIC for the said Commonwealth duly commissioned and constituted, that to his/her acts and attestations, as such, full faith and credit are and ought to be given in and out of Court; that as such Notary Public, he/she was by law authorized to take depositions, to administer oaths and take acknowledgments or deeds or conveyances of lands, tenements or hereditaments and other instruments throughout the Commonwealth to be recorded according to law.

In testimony of which I have hereunto affixed the
Great Seal of the Commonwealth

on the date above written.

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

576
571

A los días del mes de
19 , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this 31 day of October 2000
19 personally appeared before me, a Notary Public,

Daniel R Carcagne

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en el se expresan

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

Depma A. Sanidine
MY COMMISSION EXPIRES
OCTOBER 9, 2003

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
19 , comparecí personalmente ante mí
Notario Público,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fe de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

ins

276

ASSIGNMENT

The undersigned,

Daniel Carcanague an American citizen

domiciled in

AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham MA 02451
USA

Youe-Kong Shue an American citizen

domiciled in

7869 Via Teca
Carlsbad, CA 92009
USA

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of
COMPOUNDS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

S 151 85 Södertälje Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia



Daniel Carcanague



Youe-Kong Shue

3625-109-7 11 21 1. 4

TRASPASO

abajo firmado

Daniel Carcanague un ciudadano Americano

domiciado en

AstraZeneca R&D Boston
35 Gatehouse Drive
Waltham, MA 02451
Estados Unidos de América

Youe-Kong Shue un ciudadano Americano

7869 Via Teca

Carlsbad, CA 92009
Estados Unidos de América

decla bajo juramento ser único y verda-
dero inventor es de
COMPUESTOS

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

S-151 85 Sodertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia

572
572

TRADUCCION OFICIAL No 135

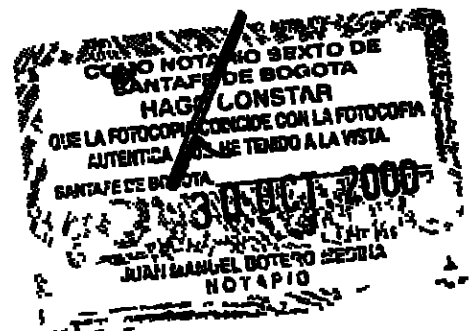
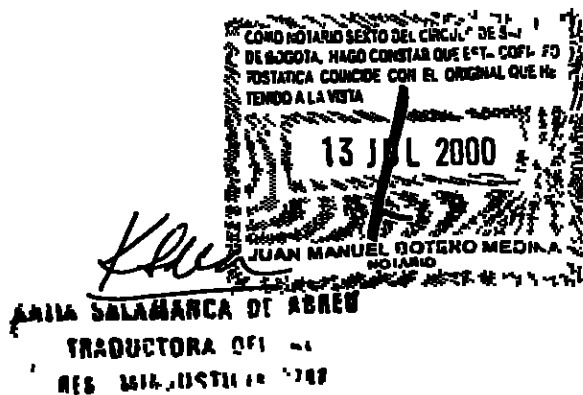
LEGALIZACION de un documento presentado simultáneamente en inglés y español **PODER** de representación legal otorgado a **JOSÉ LLOREDA CAMACHO** y/o **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **AURA DUEÑAS RODRIGUEZ** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** por **AstraZeneca Aktiebolag**

Dado y firmado marzo 23, 2000

Firmado **Susan Margaret Evans**
Director, Jefe de Marcas

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) SIMULTANEAMENTE EN INGLES Y ESPAÑOL

Firmado (firma ilegible)
Notario Público



573

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

No D 617801

Fecha mayo 15, 2000

Este documento lleva la firma/sello de

J B Hodgson

Quien actua en su condición de

Notano Publico

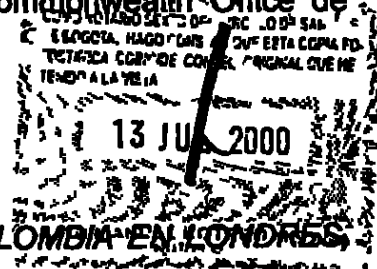
Firmado por

B Amarteio

(firma ilegible)

Principal Secretano de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y del Commonwealth

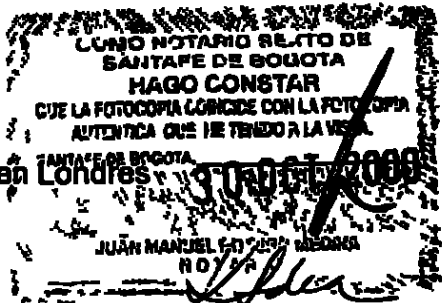
Hay sello en altorrelieve y plano de la Foreign and Commonwealth Office de
Londres



CERTIFICACION DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES
EN ESPAÑOL

Firmado

Jaime Lozada Perdomo
Cónsul General



Sello del Consulado General de Colombia en Londres

AREA DE ASESORIA DE ASREU
TRADUCTORA DE
RES MINJUSTICIA 1712

574 52

CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES

Firmado JAIME LOZADA PERDOMO
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
SANTA FE DE BOGOTA

CERTIFICA la firma y el cargo del funcionario consular JAIME LOZADA, bajo el número 182199 el día junio 14, 2000

(Firma ilegible)

JEFE DE LEGALIZACIONES
Santafé de Bogotá, D C

COYO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA. HAJO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOGRAFICA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENDIDO A VISTA.

13 JUL 2000

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COYO NOTARIO SEXTO DE SANTA FE DE BOGOTA. HAJO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON LA FOTOCOPIA ORIGINAL QUE HE TENDIDO A VISTA.

JEFE DE LEGALIZACIONES

2000 JUN 19 17 00

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

NO SE AGUZA

3



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1P 7FB
 TELEPHONE 020 7837 9883 TELEFAX 020-7837 5604
 E MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Consul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, J B HODGSON, Notario Publico de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por B AMARTEIFIO, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que su vez se encuentra registrada en este Consulado General

Que, ASTRAZENECA AKTIEBOLAG, es una Sociedad constituida, organizada existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país

Que, SUSAN MARGARET EVANS, en su calidad de Directora, de la mencionada Sociedad, debidamente autorizada otorga el Documento precedente, y su firma se encuentra autenticada por J B HODGSON, Notario Público de Macclesfield, Inglaterra, Gran Bretaña

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los diecisiete (17) días del mes de Mayo de 2000

Certificación No 05/0681
 Derechos US\$ 106,00 CANCELADOS

JAMME LOZADA PERDOMO
 Cónsul General

IH



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2000 JUN 14 P 2 4U
 CFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTÁ

NOTARIO PUBLICO DE
 SAN APE DE BOGOTA
 HAGO CONSTAR
 QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
 QUE ME TRUJO A LA VISTA
 17 OCT 2000
 JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 1999
 1999

LA FIRMA APARECE EN EL
 REGISTRO DE SEÑAS
 FUNCION ESTABLECIDAS

BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA
 FOTOCOPADA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME
 TRUJO A LA VISTA

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*

Los abajo firmados, AstraZeneca Aktiebolag, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA domiciliados en Bogotá Colombia, con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5 83 piso 6o nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas judiciales o de policía en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes declaraciones y reclamos formular descripciones enmiendas oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones y amparos administrativos abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, apelar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO, y/o JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para que soliciten en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro así como para sustituir el presente

Dado y firmado el 23 de Marzo de 2000

The undersigned AstraZeneca Aktiebolag, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

of

Sodertalje, Sweden,

hereby appoint JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5-83, Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents so as to comply with paragraph 1 of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, to authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end, to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative proceedings, to draw up specifications to make amendments, oppositions and appeals to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and in short to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect to appeal and, in short, with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or any one of them appointed may do for our benefit

also authorize doctors JOSE LLOREDA CAMACHO, and/or JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or AURA DUEÑAS RODRIGUEZ, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and to substitute these presents

Given and signed this 23rd Day of MARCH 2000

SHEVANS

SUSAN MARGARET EVANS

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public in and for the above
mentioned county

quien doy fe de conocer y me consta que es/son
a persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public, in and for the above
mentioned county

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public in and for the above
mentioned county,

quien doy fe de conocer y me consta que es/son
persona descrita y firmante del documento que precede,
declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of 19 personally
appeared before me a Notary Public in and for the above
mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document and who duly acknowledged
to me that executed same for the uses and purposes
therein expressed

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de { ss
Condado de
On this day of 23 de Marzo de 2000 compareció
SUSAN MARGARET EVANS a quien conozco y a quien
me consta que firmó el anterior documento, y quien
juramentado declaró y dijo que él es, el
Director, Jefe de Marcas de AstraZeneca
Aktiebolag
compañía nombrada en el documento, que antecede, una
corporación debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suecia
domiciliada en la ciudad de
Sodertalje, Suecia,
y legalmente constituida para un período de
tiempo que aún no ha determinado que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este poder que el
está estampado por él al pie de tal poder en nombre y en
representación de la expresada Compañía es el sello oficial de
y que el objeto para el cual se confiere este instrumento
comprendido dentro del de la sociedad

uscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación
adados en, Estados Unidos de América
fecha y certifica que de conformidad
la legislación de dicho Estado la anterior declaración
mentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of { ss
County of
On this day of 23 day of March of 2000 personally
appeared before me SUSAN MARGARET EVANS
to me known and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument who being by me duly sworn did depose
and say that he is the
DIRECTOR, HEAD OF TRADE MARKS
of AstraZeneca

Aktiebolag
the company named within, a
a Corporation organized and existing under the laws of the
State of Sweden
domiciled at the City of Sodertalje, Sweden
and legally constituted for a period of
tenure not yet expired, and is authorized by said
Company to confer this power of attorney that the seal affixed
hereunto by the declarant is the seal of said Corporation, and that the purpose
for which this instrument is executed is within the
corporate purposes of the company

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
The undersigned Notary Public has seen the articles of
Incorporation of said Corporation executed at
State of under date of
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true which he attests

LAND

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio-583'

Radicación no 00-84382

Concepto Técnico no 1411

Clasificación Internacional de Patentes A 61K 31/395

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 488 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b)
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26- h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i)
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art.26-j)
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO
202049

Bogotá D C , 18 de septiembre de 2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D C. - Colombia

Folio 584

Concepto Técnico no 1411

Observaciones

- 1 Se anexó nuevo título en el folio 362
- 2 Se adjuntó nueva tarjeta para el archivo de propietario, nueva tarjeta para el archivo temático y nuevo extracto para publicación con la modificación hecha al título en los folios 362 a 369
3. Se adjuntó el arte final en tamaño 6x6 para la tarjeta de archivo temático y en tamaño 12x12 por duplicado.
4. Se presentó nuevo resumen, nueva descripción y nuevas reivindicaciones en los folios del 370 al 557 con las correcciones pertinentes.

EXAMINADOR TÉCNICO
202049

Bogotá D C , 18 de septiembre de 2002