

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

313
Radicación: 01109589 00000001
Fecha (MES): 2001-12-26 17:19:01
Trámite: 002 PATENTES Y 1 REGISTRO/ 329 OCTUBRE
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 293.

Referencia : Expediente No. 01.109.589
Solicitantes : NEUROGEN CORPORATION y PFIZER, INC.
Asunto : Solicitud de patente para: "DERIVADOS
BENZIMIDAZOL Y PIRIDILIMIDAZOL COMO
LIGANDOS PARA GABA,"
Fecha de la solicitud: 21 de diciembre de 2001.

TRAMITE: 002 - EVENTO: 001 - ACTUACION: 329

Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de las
solicitantes en el asunto antes identificado, presento junto con
este escrito la traducción al español de la especificación de
patente para la presente solicitud.

Le ruego se sirva aceptar este escrito con sus anexos y
se continúe con el trámite de la presente solicitud.

Bogotá, 26 DIC. 2001
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 12889-801-002-9
MRE-7

DERIVADOS BENZIMIDAZOL Y PIRIDILIMIDAZOL COMO LIGANDOS PARA GABA_A

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ciertos derivados benzimidazol y piridilimidazol que se adhieren con alta selectividad y/o alta afinidad al sitio benzodiazepina de los receptores GABA_A. Esta invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y el uso de dichos compuestos en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central (CNS). Esta invención se refiere también al uso de estos derivados benzimidazol y piridilimidazol en combinación con uno o más de otros agentes CNS que potencian los efectos de los otros agentes CNS. Adicionalmente esta invención se refiere al uso de dichos compuestos como sondas para la localización de los receptores GABA_A en secciones de tejido.

ANTECEDENTES

La superfamilia del receptor GABA_A representa una de las clases de receptores a través de los cuales actúa el principal neurotransmisor inhibitorio, que es el ácido γ -aminobutírico, o GABA. Ampliamente, aunque desigualmente distribuido a través de todo el cerebro de los mamíferos, el GABA actúa como intermediario en muchas de sus acciones a través de un complejo de proteínas denominado el receptor GABA_A, que produce alteración en la conducción de cloruro y en la polarización de membrana. Además de ser el sitio de acción del neurotransmisor, una variedad de drogas que incluyen las benzodiazepinas ansiolíticas y sedantes se adhieren a este receptor. El receptor GABA_A comprende un canal de cloruro que generalmente, pero no invariablemente, se abre en respuesta a GABA, permitiendo que el cloruro entre en la célula. Esto, a su vez, produce una acción más lenta de la actividad neuronal a través de la hiperpolarización del potencial de la membrana celular.

Los receptores GABA_A están compuestos por cinco subunidades de proteína. Se han clonado una variedad de ADNc para estas subunidades receptoras GABA_A y se han determinado sus estructuras primarias. Aunque estas subunidades comparten un motivo básico de hélices que se abren en 4 membranas, existe suficiente diversidad de secuencia para clasificarlas en varios grupos. Actualmente se han identificado por lo menos las subunidades 6α , 3β , 3γ , 1ϵ , 1δ y 2μ . Los receptores GABA_A nativos están

típicamente compuestos por 2α , 2β y 1γ . Varias líneas de evidencia (tales como la distribución del mensaje, la localización del genoma y los resultados de estudio bioquímicos) sugieren que las principales combinaciones de receptor que ocurren en forma natural son $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ (Mohler et al. *Neuroch. Res.* 1995; 20(5): 631-36).

Los sitios de adhesión del receptor GABA_A para GABA (2 por complejo receptor) están formados por aminoácidos de las subunidades α y β . Los aminoácidos de las subunidades α y β conjuntamente forman un sitio benzodiazepina por receptor. Las benzodiazepinas ejercen sus acciones farmacológicas mediante la interacción con los sitios de adhesión de benzodiazepina asociados con el receptor GABA_A. Además del sitio benzodiazepina (denominado algunas veces benzodiazepina o receptor BDZ), el receptor GABA_A contiene sitios de interacción para varias otras clases de drogas. Estas incluyen un sitio de adhesión de esteroide, un sitio picrotoxina, y un sitio barbiturato. El sitio benzodiazepina del receptor GABA_A es un sitio distinto del complejo receptor que no superpone con el sitio de interacción para otras clases de drogas que se adhieren al receptor o para GABA (ver, por ejemplo, Cooper, et al., *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 6th ed., 1991, pp. 145-148, Oxford University Press, New York).

En un mecanismo alostérico clásico, la adhesión de una droga al sitio benzodiazepina incrementa la afinidad del receptor GABA para GABA. Las benzodiazepinas y las drogas relacionadas que mejoran la capacidad de GABA para abrir los canales receptores GABA_A son conocidos como agonistas o agonistas parciales dependiendo del nivel de incremento de GABA. Otras clases de drogas, tales como los derivados β -carbolina, que ocupan el mismo sitio y que modulan negativamente la acción de GABA se denominan agonistas inversos. Existe una tercera clase de compuestos que ocupan el mismo sitio que los agonistas y que los agonistas inversos y que sin embargo tienen muy poco o ningún efecto sobre la actividad GABA. Estos compuestos sin embargo, bloquearán la acción de los agonistas o de los agonistas inversos y por lo tanto se denominarán antagonistas receptores GABA_A.

Los importantes efectos moduladores alostéricos de las drogas que actúan en el sitio benzodiazepina, fueron tempranamente reconocidos, y la distribución de actividades en diferentes receptores subtipicos ha constituido un área de intenso

descubrimiento farmacológico. Los agonistas que actúan en el sitio benzodiazepina se sabe que exhiben efectos anxiolíticos, sedantes, e hipnóticos, mientras que los compuestos que actúan como agonistas inversos en este sitio producen efectos anxiogénicos, mejoradores del conocimiento, y proconvulsivos. Aunque las benzodiazepinas han gozado de largo uso farmacéutico como anxiolíticos, se sabe que estos compuestos exhiben una variedad de efectos secundarios indeseables. Estos pueden incluir deterioro cognitivo, sedación, ataxia, potenciación de los efectos del etanol, y una tendencia a la tolerancia y dependencia de la droga.

Los ligandos selectivos GABA_A pueden actuar también para potenciar los efectos de ciertos otros compuestos activos del CNS. Por ejemplo, existe evidencia de que los inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (SSRIs) pueden mostrar una mayor actividad antidepresiva cuando se usan en combinación con los ligandos selectivos GABA_A que cuando se usan solos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ciertos derivados benzimidazol y piridilimidazol que se adhieren con alta afinidad y alta selectividad al sitio benzodiazepina de los receptores GABA_A, incluyendo los receptores GABA_A humanos. Los compuestos de la invención se adhieren con alta selectividad y/o con alta afinidad a los receptores GABA_A y por lo tanto actúan como agonistas, antagonistas o agonistas inversos de dichos receptores. Como tales, son útiles para el tratamiento de varios desórdenes del CNS.

La invención provee nuevos compuestos de la Fórmula (que se muestran a continuación), y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la Fórmula I.

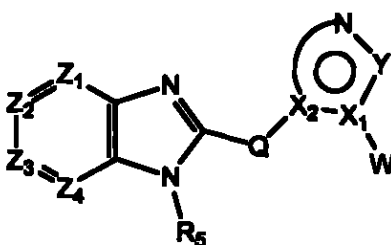
La invención provee métodos para sintetizar compuestos de la Fórmula I.

La invención comprende además métodos para el tratamiento de pacientes que sufren de ciertos desórdenes del CNS, con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. El paciente puede ser un ser humano u otro mamífero. El tratamiento con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, en seres humanos, animales de compañía domesticados (mascotas) o animales de corral que sufren de ciertos desórdenes del CNS, está abarcado por la invención.

En un aspecto separado, la invención provee un método para potenciar las acciones de otros compuestos activos del CNS. Este método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención conjuntamente con administración de otro compuesto activo del CS.

Adicionalmente esta invención se refiere al uso de los compuestos de la Fórmula I como sondas para la localización de los receptores GABA_A en secciones de tejido.

En un primer aspecto la invención provee compuestos de la Fórmula I



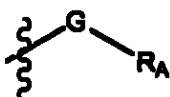
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En este aspecto, Z₁ es nitrógeno o CR₁; Z₂ es nitrógeno o CR₂; Z₃ es nitrógeno o CR₃; Z₄ es nitrógeno o CR₄; con la condición de que no más de dos de Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ sean nitrógeno.

R₁, R₂, R₃ y R₄ están independientemente seleccionados entre

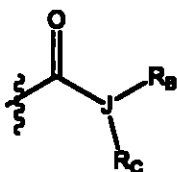
- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, haloalquilo, y haloalcoxi,
- ii) alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, (cicloalquil)alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), hidroxialquilo, aminoalquilo, (R₁₀)Nhalquilo, (R₁₀)(R₁₁)Nalquilo, alcanolio, alcoxycarbonilo, (heterocicloalquil)alquilo, alquil-sulfonilo, alquiltio, mono- o dialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀, donde R₁₀ y R₁₁ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo (cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo, alcanolio y mono y dialquilaminoalquilo; y

iii) un grupo de la fórmula:



en la cual G es un enlace, alquilo, -O-, -C(=O)-, o -CH₂C(=O)-, y R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que consiste en 1 anillo ó 2 anillos fusionados pendientes o espiro conteniendo cada uno de los anillos 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀,

iv) un grupo de la fórmula



en la cual J es N, CH o C-alquilo y R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcanolfo, heteroarilo, y mono y dialquilaminoalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, alcoxi, y alquilo; R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener:

a) uno o más dobles enlaces,

b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂ o N-R_D donde R_D es hidrógeno, Ar₁, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o Ar₁alquilo; donde Ar₁ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, alcoxi, y alquilo,

c) uno o más sustituyentes R₂₀;

v) -OC(=O)R_E, -C(=O)OR_E, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -S(O)_mR_E, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNHR_E, -S(O)_mNR_ER_F, -NHC(=O)R_E, -C(=NR_E)R_F, -HC=N-OH, -HC=N(alcoxi), -HC=N(alquilo), -NR_EC(=O)R_F, -NHS(O)_mR_E y -NR_ES(O)_mR_F, donde m es 0, 1 ó 2, y R_E y R_F están independientemente seleccionados cada vez que ocurre entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, mono- o

dialquilamino, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 de R_{30} .

R_{20} , en este aspecto de la invención, está independientemente seleccionados cada vez que ocurre del grupo que consiste en: halógeno, hidroxí, nítro, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, oxo, haloalcoxi, mono- o dialquilamino, aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo.

R_{30} está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre halógeno, hidroxí, nítro, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, mono- y dialquilamino, aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo.

R_5 representa hidrógeno o haloalquilo; o

R_5 representa alquilo, cicloalquilo, o (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles o triples enlaces, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 de R_{30} , o

R_5 representa arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haloalquilo, amino, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, carboxamido, $(R_{10})NH$ carbonilo, $(R_{10})(R_{11})N$ carbonilo, halógeno, hidroxí, nítro, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo.

Q representa $-C(R_6)(R_7)$ u oxígeno, con la condición de que Q no es oxígeno cuando X_2 es nítrógeno.

R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno, flúor, o alquilo.

El grupo:



representa un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, y oxígeno, y dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros está sustituido en cada átomo de carbono con R, y está sustituido en cada átomo de nitrógeno disponible para sustitución con R'.

R está independientemente elegido cada vez que ocurre entre hidrógeno, halógeno, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, carboxamido, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados o aromáticos, que pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo, y alcoxi.

R' está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre alquilo, hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquil(alquilo) y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados o aromáticos, los cuales son grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo y alcoxi.

X₁ y X₂ representan independientemente nitrógeno, carbono o CH.

Y es nitrógeno, oxígeno, carbono, -CH-, -CH₂- o está ausente.

W representa arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados entre R₃₀, -CO₂H, -C(=O)OR_E, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -C(O)R_E y -S(O)_mR_E, -OR_E, donde R₃₀ y R_E son tal como se han definido anteriormente y m es 0, 1 ó 2.

DESCRIPCION DETALLADA

Además de los compuestos y sales de la Fórmula I, descritos anteriormente, la invención provee además compuestos de Fórmula I en la cual

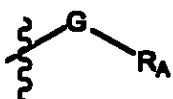
R₁, R₂, R₃ y R₄ están independientemente seleccionados entre

321
321

i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₈)alquilo, y halo(C₁-C₈)alcoxi,

ii) (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₂-C₈)alquenilo, alquinilo, (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₄)alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), hidroxilo(C₁-C₈)alquilo, amino(C₁-C₈)alquilo, (R₁₀)NH(C₁-C₈)alquilo, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcanolio, (C₁-C₈)alcoxycarbonilo, (C₁-C₈)alquilsulfonilo, (C₁-C₈)alquiltio, mono- o di(C₁-C₈)alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)C₁-C₄alquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀, donde R₁₀ y R₁₁ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilalquilo, arilo, arilo(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcanolio y mono y di(C₁-C₈)alquilaminoalquilo; y

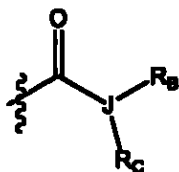
iii) un grupo que tiene la fórmula:



en la cual G es (C₁-C₈)alquilo, -O-, -C(=O)-, o -CH₂C(=O)-, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que consiste en 1 anillo ó 2 anillos fusionados pendientes o espiro, consistiendo cada anillo en desde 3 a 8 átomos de anillo, y conteniendo cada anillo 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S y O; y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀.

iv) un grupo que tiene la fórmula



en la cual J es N, CH o C-(C₁-C₈)alquilo y R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquilo)(C₁-C₄)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, aril(C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₈)alcanolio, heteroarilo, y mono y di(C₁-

C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alcoxi(C_1-C_6), y alquilo(C_1-C_6); o R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener:

a) uno o más dobles enlaces,

b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂ y N- R_D donde R_D es hidrógeno, Ar_1 , (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo, heterocicloalquilo, o $Ar_1(C_1-C_6)$ alquilo; donde Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alcoxi(C_1-C_6), y alquilo(C_1-C_6),

c) uno o más sustituyentes R_{20} ;

v) $-OC(=O)R_E$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-S(O)_mR_E$, $-S(O)_mNH_2$, $-S(O)_mNHR_E$, $-S(O)_mNR_ER_F$, $-NHC(=O)R_E$, $-C(=NR_E)R_F$, $-HC=N-OH$, $-HC=N(C_1-C_6)alcoxi$, $-HC=N(C_1-C_6)alquilo$, $-NR_EC(=O)R_F$, $-NHS(O)_mR_E$ y $-NR_ES(O)_mR_F$, donde m es 0, 1 ó 2, y R_E y R_F están independientemente seleccionados cada vez que ocurre entre (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C_1-C_6)alcoxi, mono- y di(C_1-C_6)alquilamino, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 de R_{30} .

R_{20} está independientemente seleccionados cada vez que ocurre del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, (C_3-C_6)cicloalquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo(C_1-C_4)alcoxi, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, halo(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alcoxi, oxo, mono- y di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alquilo, y mono- y di(C_1-C_6)alquilamino(C_1-C_6)alquilo.

R_{30} está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C_1-C_6)alquilamino, (C_3-C_6)cicloalquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_6)cicloalquilo(C_1-C_4)alcoxi, heterocicloalquilo, (C_2-C_6)alquenilo, (C_2-C_6)alquinilo, halo(C_1-C_6)alquilo, halo(C_1-C_6)alcoxi, oxo, mono- y di(C_1-C_6)alquilamino, amino(C_1-C_6)alquilo y mono- y di(C_1-C_6)alquil-amino(C_1-C_6)alquilo.

R_5 representa hidrógeno o halo(C_1-C_6)alquilo; o

R_5 representa (C_1-C_8) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, o (C_3-C_8) cicloalquilo (C_1-C_4) alquilo, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles o triples enlaces, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 de R_{30} , o

R_5 representa arilo, aril (C_1-C_4) alquilo, heteroarilo, o heteroaril (C_1-C_4) alquilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halo (C_1-C_8) alquilo, amino, $NH(R_{10})$, $N(R_{10})(R_{11})$, carboxamido, $NH(R_{10})$ carbonilo, $N(R_{10})(R_{11})$ carbonilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di (C_1-C_8) alquilamino, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_4) alquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_4) alcoxi, heterociclo (C_1-C_4) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, halo (C_1-C_8) alquilo, halo (C_1-C_8) alcoxi, amino (C_1-C_8) alquilo, y mono- y di (C_1-C_8) alquilamino (C_1-C_8) alquilo.

Q representa $-C(R_6)(R_7)$ u oxígeno, con la condición de que Q no es oxígeno cuando X_2 es nitrógeno.

R_6 y R_7 representan independientemente hidrógeno, flúor, o alquilo C_1-C_8 .

El grupo:



representa un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, y oxígeno, y dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros está sustituido en cada átomo de carbono con R , y está sustituido en cada átomo de nitrógeno disponible para sustitución con R' .

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre hidrógeno, halógeno, amino, alquilo C_1-C_8 , (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_1-C_8) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo (C_1-C_4) alquilo, halo (C_2-C_8) alquilo, haloalcoxi, carboxamido, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 3 a 7 miembros que están saturados, insaturados o aromáticos, que pueden estar adicionalmente sustituidos con

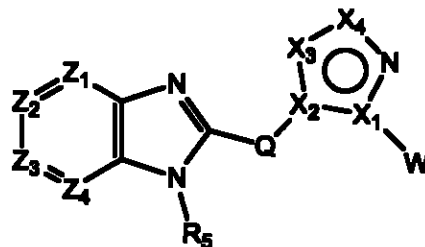
uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxil, alquiloC₁-C₄, y -O(alquilo C₁-C₄).

R' está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre hidrógeno, alquiloC₁-C₆, cicloalquiloC₃-C₈, cicloalquilC₃-C₈ (alquiloC₁-C₄), y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados o aromáticos, donde dichos grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxil, (C₁-C₄)alquilo y -O(C₁-C₄alquilo).

X₁, X₂, W e Y son tal como se han definido para la Fórmula I anterior.

Dichos compuestos se definirán como compuestos de Fórmula IA.

Un aspecto particular de la invención está dirigido a los compuestos y a las sales farmacéuticamente aceptables de la Fórmula II



En la Fórmula II, las variables Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₅, Q, X₁, X₂ y W tienen la definición indicada a para la Fórmula I, o más preferiblemente, para la Fórmula IA.

X₃ y X₄ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CR, N, O, S, NH, y N(C₁-C₆)alquilo; con la condición de que por lo menos uno de X₁, X₂, X₃ y X₄ sea carbono o CR.

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre hidrógeno, halógeno, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, carboxamido, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados o aromáticos, que pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, oxo, hidroxil, C₁-C₄alquilo, y -O(C₁-C₄alquilo).

La invención está particularmente dirigida a compuestos de la Fórmula I, Fórmula IA, y Fórmula II, en las cuales Z_1 es CR_1 , Z_2 es CR_2 , Z_3 es CR_3 , y Z_4 es CR_4 .

La invención está también dirigida a los compuestos de la Fórmula I, Fórmula IA, y Fórmula II, en las cuales uno, y únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , y Z_4 es nitrógeno.

Están particularmente abarcados en la invención los compuestos de la Fórmula I, Fórmula IA, y Fórmula II, en las cuales Z_1 es CR_1 , Z_4 es CR_4 , y únicamente uno, de Z_2 y Z_3 es nitrógeno.

La invención está adicionalmente dirigida a compuestos de la Fórmula I, Fórmula IA, y Fórmula II, en las cuales:

i) X_2 es carbono; y Q es oxígeno;

ii) X_2 es N; y Q es $C(R_6)(R_7)$;

iii) X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)(R_7)$;

iv) X_1 es carbono; X_2 es N; y Q es $C(R_6)(R_7)$;

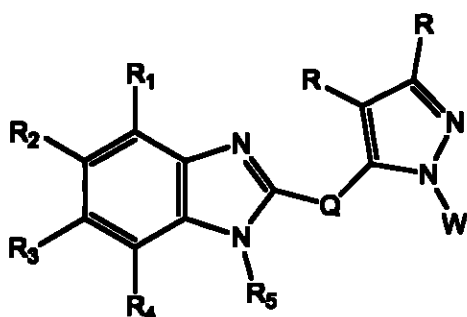
v) X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)(R_7)$; o

donde

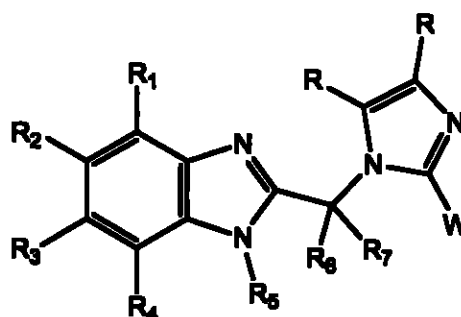
vi) Q es $C(R_6)(R_7)$.

Para cada uno de i) hasta vi), se prefieren compuestos en los cuales Z_1 es CR_1 , Z_2 es CR_2 , Z_3 es CR_3 , y Z_4 es CR_4 . Para cada uno de i) hasta vi), los compuestos en los cuales uno, y solamente uno, de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es nitrógeno. Para cada uno de i) hasta vi), los compuestos en los cuales Z_1 es CR_1 , y únicamente uno, de Z_2 y Z_3 es nitrógeno son particularmente preferidos.

En otro aspecto la invención está dirigida a compuestos de la Fórmula III y de la Fórmula IV:



Fórmula III



Fórmula IV

en las cuales R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Q y W tienen las definiciones que se indican para la Fórmula I, o más preferiblemente para la Fórmula IA.

Compuestos particulares de la Fórmula III incluidos en la invención son aquellos en los cuales Q es C(R₆)(R₇).

Otros compuestos de la invención incluyen compuestos de la Fórmula III o de la Fórmula IV, en los cuales R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en:

i) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, y

ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, C₁-C₄alquilo y -O(C₁-C₄alquilo).

Q (en la Fórmula III) es C(R₆)(R₇).

R₁, R₂, R₃ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, heterocicloalquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo.

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₈)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo.

R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₈.

W representa fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R₃₀, donde R₃₀ tiene la definición que se indica para la Fórmula I, o más preferiblemente R₃₀ tiene la definición que se indica para la Fórmula IA.

Se incluyen en particular en la invención los compuestos de la Fórmula III y la Fórmula IV en las cuales R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Q y W tienen la definición que se indica para la Fórmula I, o más preferiblemente para la Fórmula IA, y

W representa grupos arilo o heteroarilo de 6 miembros, donde el grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_E$ y $-\text{OR}_E$; o donde

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$ y $-\text{OR}_E$.

En estas realizaciones de la invención m es 0, 1 ó 2, y R_E tiene la definición que se indica en la Fórmula I, o más preferiblemente R_E tiene la definición que se indica para la Fórmula IA.

Una realización de la invención está dirigida a los compuestos de la Fórmula III o de la Fórmula IV en la cual uno de R_2 o R_3 tiene la definición que se indica para la Fórmula I o más preferiblemente para la Fórmula IA.

R_1 , en esta realización de la invención, está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alquilo.

R_1 , R_4 , y el otro de R_2 y R_3 están independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, mono o di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino, amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, y mono- y di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo.

R_5 representa $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo.

Q (en la Fórmula III) es CH_2 y R_6 y R_7 en la Fórmula IV son hidrógeno.

W, en esta realización, representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} , donde R_{30} tiene la definición que se indica para la Fórmula I, o más preferiblemente R_{30} tiene la definición que se indica para la Fórmula IA.

Una realización de la invención está dirigida a los compuestos de la Fórmula III o de la Fórmula IV donde R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo.

R₁, R₄, y uno de R₂ y R₃ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, alquilo C₁-C₂ y ciano. Preferiblemente R, R₁ y R₄ son hidrógeno.

El otro de R₂ y R₃ tiene la definición que se indica en la Fórmula I o más preferiblemente en la Fórmula IA.

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo. Los grupos R₅ preferidos son etilo y n-propilo.

Q (en la Fórmula III) es CH₂ y R₆ y R₇ en la Fórmula IV son hidrógeno.

W, en esta realización, es fenilo, piridilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, haloalquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, y alcoxi C₁-C₂, o más preferiblemente

W es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-flúorfenilo, ó 6-flúor-2-piridinilo. Dichos compuestos se definirán como compuestos de la Fórmula III-A y Fórmula IV-A.

Una realización particular de la invención incluye los compuestos de Fórmula III-A y Fórmula IV-A, en los cuales:

Uno de R₂ y R₃ está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo.

El otro de R₂ y R₃ se elige entre

i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, clano, amino, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi,

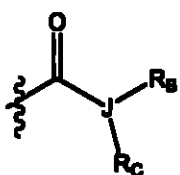
ii) alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, (C₃-C₆cicloalquilo) alquilo C₁-C₄, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀.

R_{20} en esta realización tiene la definición que se indicó para la Fórmula I o más preferiblemente R_{20} tiene la definición que se indicó para la Fórmula IA R_{20} .

Otro de la invención incluye los compuestos de Fórmula III-A y Fórmula IV-A, donde:

Uno de R_2 y R_3 está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, mono- o di (C_1-C_6) alquilamino, amino (C_1-C_6) alquilo, mono o di (C_1-C_6) alquilamino, $(C-C_6)$ alquilo.

El otro de R_2 y R_3 está elegido entre



en la cual J es N, CH o C- (C_1-C_6) alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, y (C_3-C_6) cicloalquilo (C_1-C_4) alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

a) uno o más dobles enlaces,

b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO_2 y N- R_D donde R_D es hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo;

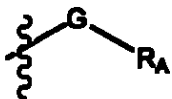
c) uno o más sustituyentes R_{20} .

R_{20} en estas realizaciones tiene la definición que se indica para la Fórmula I, o más preferiblemente R_{20} tiene la definición que se indica para la Fórmula IA R_{20} .

La invención incluye también los compuestos de Fórmula III-A y la Fórmula IV-A, donde:

Uno de R_2 y R_3 está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, mono- o di (C_1-C_6) alquilamino, amino (C_1-C_6) alquilo, y mono- y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo.

El otro de R_2 y R_3 es un grupo que tiene la fórmula:



en la cual G es un enlace, alquilo C_1-C_2 ; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que consiste en 1 anillo ó 2 anillos fusionados pendientes o espiro, cada uno de los cuales contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R_{20} . Preferiblemente R_A está elegido entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R_{20} .

R_{20} tiene la definición que se indica para la Fórmula I, o más preferiblemente R_{20} tiene la definición que se indica para la Fórmula IA, R_{20} .

Otros compuestos de la invención son compuestos de la Fórmula III-A y la Fórmula IV-A, en la cual:

Uno de R_2 y R_3 está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, mono o di (C_1-C_6) alquilamino, amino (C_1-C_6) alquilo, y mono- y di (C_1-C_6) alquilamino (C_1-C_6) alquilo.

El otro de R_2 y R_3 es $-HC=N-OH$ o $-HC=N(C_1-C_6)$ alcoxi).

Otro aspecto de la invención está dirigido a compuestos de la Fórmula I, Fórmula IA y Fórmula II en las cuales uno y únicamente uno de Z_1 es CR_1 , Z_4 es CR_4 , cualquiera de Z_2 o Z_3 es nitrógeno; y

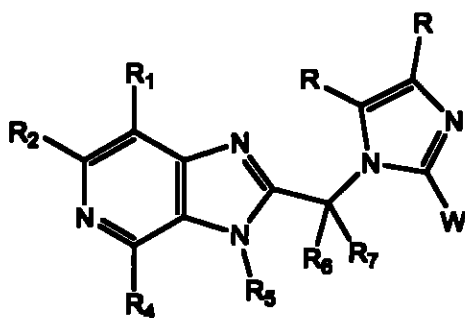
i) W representa grupos heteroarilo de 5 miembros, y el grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$ y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$; o

ii) W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros, donde el grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos

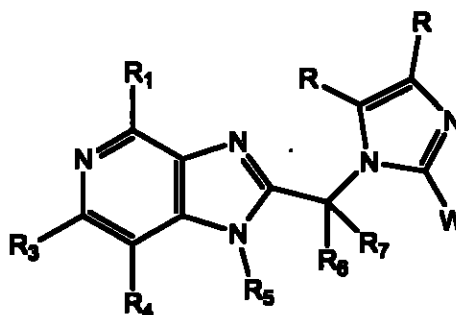
independientemente seleccionados de R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$ y $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$, $-\text{OR}_E$.

R_{30} y R_E tienen las definiciones indicadas para la Fórmula I, o preferiblemente para la Fórmula IA, y m es 0, 1 ó 2.

Por lo tanto, la invención incluye compuestos de este tipo representados por la Fórmula V y Fórmula VI



Fórmula V



Fórmula VI

en las cuales R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y Q tienen las definiciones indicadas para la Fórmula I, o más preferiblemente para la Fórmula IA y W es un grupo heteroarilo de 5 miembros tal como el descrito previamente.

La invención incluye compuestos de la Fórmula V y la Fórmula VI, en los cuales R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en:

- i) hidrógeno, halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquilo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, y
- ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo;

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , en esta realización de la invención están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquil $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinilo, heterocicloalquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, mono- o di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino, amino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, y mono- y di $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilamino $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo.

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo.

R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno, flúor o alquilo C₁-C₆.

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros elegido entre tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R₃₀; o

W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros elegido entre fenilo, pirimidinilo, piridilo, piridizinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R₃₀.

R₃₀ es tal como se ha definido para la Fórmula I, o preferiblemente tal como se ha definido para la Fórmula IA.

En otro aspecto de la invención está dirigida a compuestos de la Fórmula V y Fórmula VI en las cuales:

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo. Preferiblemente H es hidrógeno.

R₁ y R₄ en este aspecto de la invención están independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo. Grupos R₁ y R₄ preferidos para este aspecto de la invención incluyen hidrógeno, halógeno, trifluórometilo, alquilo C₁-C₂ y ciano. Preferiblemente R₁ y R₄ son hidrógeno. Más preferiblemente R, R₁ y R₄ son todos hidrógeno.

R₂ (Fórmula V) y R₃ (Fórmula VI) en este aspecto de la invención tienen las definiciones que se indican para la Fórmula I, o más preferiblemente para la Fórmula IA.

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo. Grupos R₅ particularmente preferidos son etilo y n-propilo.

R₆ y R₇ son hidrógeno.

W representa heteroarilo de 5 miembros elegido entre furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R₃₀, o

W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros elegido entre fenilo, pirimidinilo, piridilo, piridizinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} .

R_{30} es tal como se ha definido para la Fórmula I, o más preferiblemente para la Fórmula IA.

Los compuestos preferidos en los cuales W es un grupo heteroarilo de 5 miembros incluyen aquellos en los cuales W es tiazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, haloalquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 , y alcoxi C_1-C_2 . Otros compuestos preferidos son aquellos en los cuales W es 2-tiazolilo.

Los compuestos preferidos en los cuales W es un grupo heteroarilo de 6 miembros incluyen aquellos en los cuales W es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, haloalquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 , y alcoxi C_1-C_2 . Asimismo se prefieren aquellos compuestos en los cuales W es 2-pirimidinilo, 3-flúorfenilo ó 6-flúor-2-piridinilo.

Los compuestos de este aspecto de la invención se definirán como compuestos de Fórmula V-A y Fórmula VI-A.

Otras realizaciones de la invención incluyen compuestos de la Fórmula V-A y de la Fórmula VI-A en los cuales

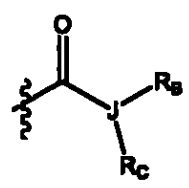
R_2 (para la Fórmula V-A) o R_3 (para la Fórmula VI-A) se elige entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C_1-C_8)alquilo, y halo(C_1-C_8)alcoxi,
- ii) C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_1-C_8 alquinilo, (C_3-C_8 cicloalquilo) C_1-C_4 alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $(R_{10})NH(C_1-C_8)alquilo$, $(R_{10})(R_{11})N(C_1-C_8)alquilo$, (heterocicloalquilo) alquilo C_1-C_4 , y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} , donde R_{20} tiene la definición indicada para los compuestos de la Fórmula I, o preferiblemente para los compuestos de la Fórmula IA.

Otra realización de la invención está dirigida a los compuestos de Fórmula V-A y de la Fórmula VI-A en las cuales R_2 (para la Fórmula V-A) o R_3 (para la Fórmula VI-A) se

elige entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₈)alquilo y halo(C₁-C₈)alcoxi.

Otras realizaciones de la invención incluyen los compuestos de la Fórmula V-A y de la Fórmula VI-A en las cuales R₂ (para la Fórmula V-A) o R₃ (para la Fórmula VI-A) es un grupo de la fórmula

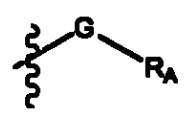


en la cual J es N, CH o C-(C₁-C₈)alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, y (C₃-C₈cicloalquilo)(C₁-C₄)alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener a) uno o más dobles enlaces, b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂ y N-R_D donde R_D es hidrógeno o (C₁-C₈)alquilo; c) uno o más sustituyentes R₂₀, donde R₂₀ tiene la definición indicada para los compuestos de la Fórmula I, o más preferiblemente la que se indica para los compuestos de la Fórmula IA.

Asimismo se provee mediante la invención los compuestos de la Fórmula V-A y de la Fórmula VI-A en las cuales R₂ (para la Fórmula V-A) o R₃ (para la Fórmula VI-A) es un grupo de la fórmula

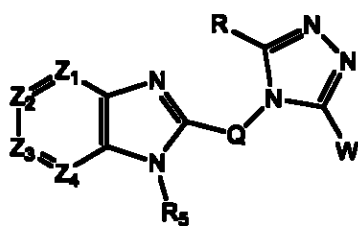


en la cual en la cual G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que consiste en 1 anillo ó 2 anillos fusionados pendientes o espiro, conteniendo cada anillo 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S y O; y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀. Los compuestos preferidos de esta clase son aquellos en los cuales R_A se elige entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo cada uno de

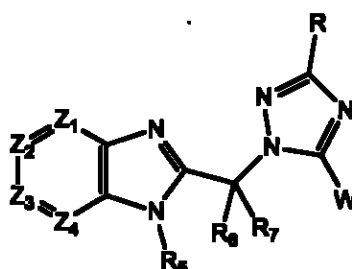
los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R_{20} . R_{20} tiene la definición que se indica para los compuestos de la Fórmula I, o más preferiblemente la que se indica para los compuestos de la Fórmula IA.

La invención incluye también los compuestos de la Fórmula V-A y de la Fórmula VI-A en la cual R_2 (para la Fórmula V-A) o R_3 (para la Fórmula VI-A) es $-HC=N-OH$ o $-HC=N(C_1-C_6\text{alcoxi})$.

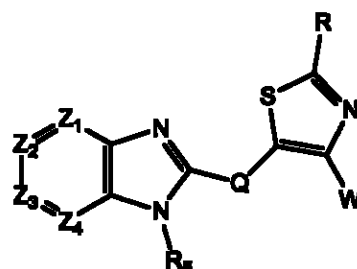
Otros compuestos benzimidazol y piridilimidazol de la invención están representados por la Fórmula X - Fórmula XVIII, siguientes.



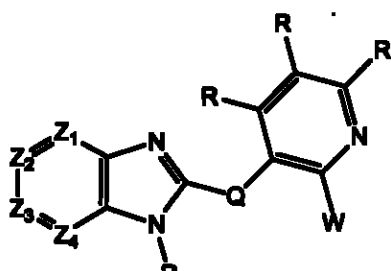
Formula X



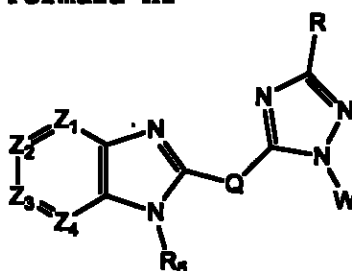
Formula XI



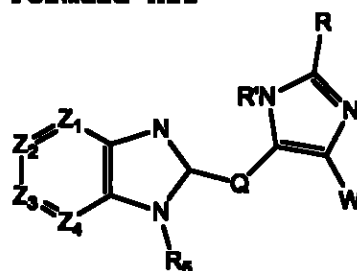
Formula XII



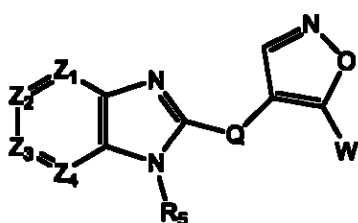
Formula XIII



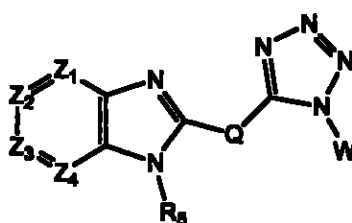
Formula XIV



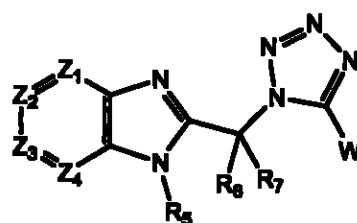
where R' is H or $C_1-C_6\text{alkyl}$
Formula XV



Formula XVI



Formula XVII



Formula XVIII

Las variables Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_5 , Q , y W , que aparecen en las Fórmulas X - XVIII tienen la definición que se indica para la Fórmula I, o más preferiblemente para la Fórmula IA.

Se prefieren los compuestos de las Fórmulas X - XVIII en las cuales Z_1 es CR_1 , Z_2 es CR_2 , Z_3 es CR_3 , y Z_4 es CR_4 . Son también preferidos los compuestos de las

Fórmulas X - XVIII en las cuales uno y únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 es nitrógeno. Son particularmente preferidos los compuestos de las Fórmulas X - XVIII en las cuales uno y únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 es nitrógeno y cualquiera de Z_2 o Z_3 es nitrógeno.

Están particularmente abarcados en la invención los compuestos de las Fórmulas X - XVIII en las cuales Q (cuando está presente) es $C(R_6)(R_7)$. Preferiblemente R_6 y R_7 son hidrógeno.

Otras realizaciones de la invención están dirigidas a los compuestos de las Fórmulas X - XVIII en las cuales W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, y el grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$ y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$, donde R_{30} y R_E son tal como se han definido anteriormente y m es 0, 1 ó 2. Los compuestos preferidos de esta clase son los compuestos en los cuales Z_1 es CR_1 , Z_2 es CR_2 , Z_3 es CR_3 , y Z_4 es CR_4 o aquellos en los cuales únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es nitrógeno; son particularmente preferidos los compuestos de esta clase en los cuales uno y únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es nitrógeno, y cualquiera de Z_2 o Z_3 es nitrógeno.

Compuestos representativos de la presente invención, que están abarcados por la Fórmula I, incluyen, pero no están limitados a los compuestos indicados en los Ejemplos 1, 2 y 3 y sus sales de adición de ácido y base farmacéuticamente aceptables. Si el compuesto de la invención se obtiene en forma de una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse por basificación de una solución de la sal ácida. A la inversa, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, mediante la disolución de la base libre en un solvente orgánico apropiado y por tratamiento de la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar dichas sales de adición de ácido a partir de compuestos base.

Las sales farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de ácidos tales como ácido clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfinico, fórmico, toluensulfónico, metansulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, iodhídrico, alcanoico tales como acético, $HOOC-(CH_2)_n-ACOOH$ donde n es 0-4 y similares. Los expertos en la

materia reconocerán una amplia variedad de sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

La invención incluye hidratos de los compuestos de la Fórmula I.

La invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la Fórmula I. Pueden preferirse algunas de estas formas cristalinas.

La presente invención abarca también las prodrogas aciladas de los compuestos de la Fórmula I. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías de síntesis que pueden emplearse para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables y las prodrogas aciladas de los compuestos abarcados por la Fórmula I. La invención abarca además todos los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos descritos. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente los métodos mediante los cuales pueden resolverse las mezclas de enantiómeros y diastereómeros. La definición de la Fórmula I tal como se usa aquí incluye posibles isómeros, tales como tautómeros y rotámeros.

Esta invención se refiere a derivados benzimidazol y piridilimidazol, ejemplos preferidos de los cuales se adhieren con alta afinidad al sitio benzodiazepina de los receptores GABA_A, incluyendo los receptores GABA_A humanos. Los derivados benzimidazol y piridilimidazol preferidos que se adhieren con alta selectividad al sitio benzodiazepina de los receptores GABA_A, incluyendo los receptores GABA_A humanos, están también incluidos en esta invención. Sin deseos de adherirlos a ninguna teoría en particular, creemos que la interacción de los compuestos de la Fórmula I con el sitio benzodiazepina da como resultado la utilidad farmacéutica de estos compuestos.

La invención comprende además métodos de tratamiento de pacientes que necesitan dicho tratamiento, con una cantidad de un compuesto de la invención que es suficiente para alterar los síntomas de un desorden del CNS. Los compuestos de la invención es que actúan como agonistas de los subtipos receptores $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ son útiles en el tratamiento de desórdenes de ansiedad tales como desorden de pánico, desorden obsesivo compulsivo y desorden de ansiedad generalizado; desórdenes de estrés incluyendo estrés post-traumático, y desórdenes de estrés agudo. Los compuestos de las invenciones que actúan como agonistas en los subtipos receptores $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ y $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ son también útiles en el tratamiento de desórdenes depresivos o

bipolares y en el tratamiento de los desórdenes del sueño. Los compuestos de la invención que actúan como agonistas inversos en el subtipo receptor $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ o en los subtipos receptores $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ y $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ son útiles en el tratamiento de desórdenes cognitivos incluyendo los desórdenes resultantes del síndrome de Down, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson y apoplejía relacionada con demencia. Los compuestos de la invención que actúan como agonistas inversos en $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ son particularmente útiles en el tratamiento de desórdenes cognitivos a través del aumento de la memoria y particularmente en la memoria a corto término, en pacientes con memoria deteriorada. Los compuestos de la invención que actúan como agonistas en el subtipo receptor $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ son útiles en el tratamiento de los desórdenes convulsivos tales como epilepsia. Los compuestos que actúan como antagonistas en el sitio benzodiazepina son útiles para invertir el efecto de la sobredosis de benzodiazepina y para el tratamiento de adicción a las drogas y al alcohol.

La enfermedad y/o desórdenes que pueden tratarse también usando los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención incluyen:

Depresión, por ejemplo depresión, depresión atípica, desórdenes bipolares, fase deprimida de desórdenes bipolares.

Ansiedad, por ejemplo desórdenes de ansiedad general (GAD), agorafobia, desorden del pánico +/- agorafobia, fobia social, fobia específica, desórdenes de estrés post-traumático, desórdenes obsesivo-compulsivos (OCD), distimia, desórdenes de ajuste con trastornos del carácter y ansiedad, desorden de ansiedad por separación, desorden de estrés agudo por ansiedad, desórdenes de ajuste, ciclotimia.

Desórdenes del Sueño, por ejemplo desórdenes del sueño que incluyen insomnio primario, desórdenes del sueño de ritmo circadiano, disomnia NOS, parasomnias, incluyendo desórdenes de pesadillas, desorden de terror en el sueño, desórdenes del sueño secundarios a depresión y/o ansiedad u otros desórdenes mentales, desórdenes del sueño inducidos por sustancias.

Deterioro del Conocimiento, por ejemplo deterioro del conocimiento, deterioro de la memoria, deterioro de la memoria a corto término, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve (MCI), declinación cognitiva

relacionada con la edad (ARCD), apoplejía, lesiones traumáticas cerebrales, demencia asociada con SIDA, y demencia asociada con depresión, ansiedad o psicosis.

Desorden de Déficit de Atención, por ejemplo desorden de déficit de atención (ADD), y desorden de hiperactividad y déficit de atención (ADHD).

Desórdenes del Lenguaje, por ejemplo tartamudeo, incluyendo tic motriz, tartamudeo clónico, disfluencia, bloqueo del habla, disartria, síndrome de Tourette o logoespasmo.

Psicosis, por ejemplo esquizofrenia, desórdenes alucinatorios.

La invención provee también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención conjuntamente con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de desórdenes que responden a la modulación del receptor GABA_A, por ejemplo tratamiento de la ansiedad, depresión, desórdenes del sueño o deterioro cognitivo mediante modulación del receptor GABA_A. Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones farmacéuticas envasadas, que comprenden un recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un modulador receptor GABA_A tal como se describió precedentemente e instrucciones (por ejemplo, rótulo) que indican que el ligando receptor GABA_A contenido debe usarse para el tratamiento de un desorden que responde a la modulación del receptor GABA_A en el paciente.

En un aspecto separado, la invención provee un método para potenciar las acciones de otros compuestos activos del CNS, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en combinación con otro compuesto activo para el CNS. Dichos compuestos para el CNS incluyen, pero no están limitados a los siguientes: para la ansiedad, agonistas y antagonistas receptores de serotonina (por ejemplo, 5-HT_{1A}); para ansiedad y depresión, antagonistas receptores de neuroquinina o antagonistas receptores del factor de liberación de córticotropina (CRF₁); para los desórdenes del sueño, agonistas receptores de melatonina; y para los desórdenes neurodegenerativos tales como demencia de Alzheimer, agonistas nicotínicos, agentes muscarínicos, inhibidores de acetilcolinesterasa y agonistas receptores de dopamina. Particularmente la invención provee un método para potenciar la actividad antidepresiva de los inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (SSRIs) mediante la

administración de una cantidad eficaz de un compuesto agonista GABA de la invención en combinación con un SSRI.

La administración por combinación puede llevarse a cabo de manera análoga a la descrita en Da-Rocha, et al., *J. Psychopharmacology* (1997) 11(3) 211-218; Smith, et al., *Am. J. Psychiatry* (1998) 155(10) 1339-45; o Le, et al., *Alcohol and Alcoholism* (1996) 31 Suppl. 127-132. Asimismo ver, la discusión sobre el uso del ligando receptor GABA_A 3-(5-metilisoxazol-3-il)-6-(1-metil-1,2,3-triazol-4-ilo) metiloxi-1,2,4-triazolo[3,4-a]ftalзина en combinación con agonistas nicotínicos, agonistas muscarínicos, e inhibidores de acetilcolinesterasa, en las publicaciones PCT Internacionales Nos. WO 99/47142, WO 99/47171, y WO 99/47131, respectivamente. Asimismo ver en este sentido la publicación PCT Internacional N° WO 99/37303 para su discusión sobre el uso de una clase de ligandos receptores GABA_A, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinas, en combinación con SSRI.

La presente invención se refiere también a métodos para inhibir la adhesión de los compuestos benzodiazepina, tales como Ro15-1788, o GABA a los receptores GABA_A cuyos métodos involucran poner en contacto una solución que contiene el compuesto de la invención con células que expresan los receptores GABA_A, donde el compuesto está presente en una concentración que es suficiente para inhibir la adhesión de benzodiazepina o la adhesión GABA a los receptores GABA_A in vitro. Este método incluye inhibir la adhesión de los compuestos benzodiazepina a los receptores GABA_A in vivo, por ejemplo, en un paciente al que se administra una cantidad de un compuesto de la Fórmula I que sería suficiente para inhibir la adhesión de los compuestos benzodiazepina o GABA a los receptores GABA_A in vitro. En una realización, dichos métodos son útiles para el tratamiento de la sobredosis de la droga benzodiazepina. La cantidad de un compuesto que sería suficiente para inhibir la adhesión de un compuesto benzodiazepina al receptor GABA_A puede determinarse fácilmente a través de un ensayo de adhesión del receptor GABA_A tal como el ensayo descrito en el Ejemplo 53. Los receptores GABA_A usados para determinar la adhesión in vitro pueden obtenerse a partir de una variedad de fuentes por ejemplo a partir de preparaciones de corteza de rata o de células que expresan los receptores GABA_A humanos clonados.

La presente invención se refiere también a los métodos para alterar la actividad transductora de señales, particularmente en la conductancia del ión cloruro de los receptores GABA_A, comprendiendo dicho método exponer células que expresan dichos receptores a una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Este método incluye alterar la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A in vivo, por ejemplo, en un paciente al que se le administra una cantidad de un compuesto de la Fórmula I que sería suficiente para alterar la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A in vitro. La cantidad de un compuesto que sería suficiente para alterar la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A puede determinarse a través de un ensayo de transducción de señales del receptor GABA_A tal como el ensayo descrito en el Ejemplo 54. Las células que expresan los receptores GABA in vivo pueden ser, pero no están limitados a células neuronales o células cerebrales. Dichas células pueden estar en contacto con los compuestos de la invención a través del contacto con un fluido corporal que contiene el compuesto, por ejemplo a través del contacto con fluido cerebroespinal. La alteración de la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A in vitro puede determinarse a partir de un cambio detectable en la electrofisiología de células que expresan los receptores GABA_A, cuando dichas células están en contacto con un compuesto de la invención en presencia de GABA.

El registro intracelular o el registro por sujeción de parche puede usarse para cuantificar los cambios de la electrofisiología de las células. Puede usarse también un cambio reproducible en el comportamiento de un animal al que se le administró un compuesto de la invención, a fin de indicar cuáles cambios pueden ocurrir en la electrofisiología de las células del animal que expresan los receptores GABA_A.

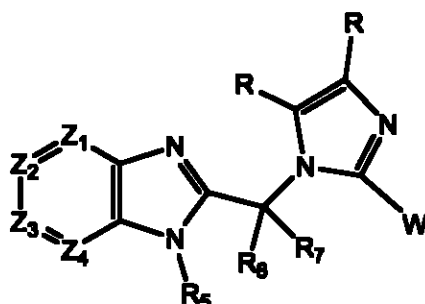
Los ligandos receptores GABA_A provistos por esta invención y los derivados rotulados de los mismos son también útiles como modelos y reactivos para determinar la capacidad de un producto farmacéutico potencial para adherirse al receptor GABA_A. Los derivados radio-rotulados de los ligandos receptores GABA_A provistos por esta invención son también útiles como radio-rastreadores para la formación de imágenes por tomografía de emisión positrones (PET) o para tomografía computarizada de emisión única de fotones (SPECT).

Más particularmente los compuestos de la invención pueden usarse para demostrar la presencia de los receptores GABA_A en células o muestras de tejidos. Esto puede efectuarse preparando la pluralidad de células apareadas o muestras de tejidos, una de las cuales por lo menos se prepara en forma de una muestra experimental y una de las cuales por lo menos se prepara como muestra de control. La muestra experimental se prepara poniendo en contacto (bajo condiciones que permiten la adhesión de RO15-1788 a receptores GABA_A dentro de la célula y muestras de tejidos), de por lo menos una de las células apareadas o muestras de tejido que no han sido previamente puestas en contacto con ninguno de los compuestos o sales de la invención, con una solución experimental que comprende la preparación detectablemente rotulada del compuesto seleccionado o sal en la primera concentración molar medida. La muestra de control se prepara de la misma manera que la muestra experimental y contiene también una preparación no rotulada del mismo compuesto o sal de la invención en una concentración molar superior.

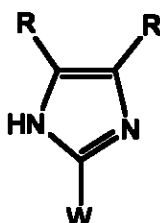
Las muestras experimentales y de control se lavan luego para eliminar el compuesto detectablemente rotulado no ligado. La cantidad de compuesto detectablemente rotulado ligado se mide luego y se compara la cantidad de compuesto detectablemente rotulado en las muestras experimentales y de control. Una comparación que indica la detección de una mayor cantidad de rótulo detectable en la por lo menos una muestra experimental lavada que se detecta en cualquiera de las muestras de control demuestra la presencia de los receptores GABA_A en esa muestra experimental.

El compuesto detectablemente rotulado usado en este procedimiento puede rotularse con un rótulo radioactivo o con un rótulo directa o indirectamente luminiscente. Cuando se usa secciones de tejido en este procedimiento, y el compuesto detectablemente rotulado es radio-rotulado, el compuesto rotulado adherido puede ser detectado auto-radiográficamente para generar un auto-radiograma. La cantidad de rótulo detectable en una muestra experimental o de control puede medirse observando los auto-radiogramas y comparando la densidad de exposición de los auto-radiogramas.

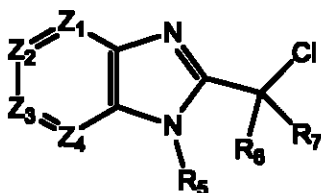
La invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula A



el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula B



con un compuesto de fórmula C



En la fórmula A y C, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, y R₅ tienen las definiciones establecidas para la fórmula I, o más preferiblemente Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, y R₅ tienen las definiciones establecidas para la fórmula Ia.

R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno, fluor o alquilo.

R en la fórmula B arriba se selecciona independientemente en cada ocurrencia de hidrógeno, halógeno, amino, alquilo C₁-C₆, alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo (C₃-C₆), (cicloalquil C₃-C₆)alquilo (C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi, carboxamido, y grupos heterocíclicos o carbocíclicos de 3 a 7 miembros los cuales están saturados, insaturados o son aromáticos, que además pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, hidroxí, alquilo C₁-C₄, y -O(C₁-C₄alquilo).

W en la fórmula B representa arilo o heteroarilo, en donde el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente

seleccionados de R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, y $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$, $-\text{OR}_E$, donde R_{30} y R_E son como lo definido en la fórmula I o preferiblemente como se definió para la fórmula Ia y m es 0, 1, o 2. Este proceso se referirá como el proceso 1.

En modalidades particulares la invención incluye un proceso para preparar un compuesto de la fórmula A como se describe anteriormente, en donde:

Z_1 es CR_1 , Z_2 es CR_2 , Z_3 es CR_3 , y Z_4 es CR_4 .

R se selecciona independientemente en cada ocurrencia del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$);

R_1 , R_4 , y uno de R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_8$), (cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_8$)alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_8$, mono o dialquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$) amino, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$) amino, y mono o dialquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$) amino alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$).

El otro de R_2 y R_3 tiene las definiciones dadas para la fórmula I, o preferiblemente aquellas para la fórmula Ia, o en ciertas modalidades preferidas este grupo se selecciona de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), y haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$),
- ii) alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_8$), cicloalquilo($\text{C}_3\text{-C}_8$), alqueno($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino($\text{C}_2\text{-C}_8$), (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), $-\text{NH}(\text{R}_{10})$, $-\text{N}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$, $(\text{R}_{10})\text{NH}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{N}$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), (heterocicloalquil) alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

En algunas modalidades preferidas R, R_1 , y R_4 son todos hidrógeno.

R_5 representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). Definiciones preferidas de R_5 incluyen etilo y n-propilo.

R_6 y R_7 son hidrógeno.

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} , en donde R_{30} es como se define en el proceso anteriormente descrito.

Los grupos W preferidos incluyen 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-fluorofenilo, o 6-fluoro-2-piridinilo.

En otras modalidades preferidas la invención se dirige a un proceso, como se describe para el Proceso 1, en donde Z_1 es CR_1 ; uno y solo uno de Z_2 o Z_3 es nitrógeno; Z_4 es CR_4 .

R_1 y R_4 pueden tener las definiciones del Proceso 1. Las definiciones preferidas de R_1 y R_4 incluyen hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo (C_1 - C_2) y ciano.

En ciertas modalidades preferidas R , R_1 y R_4 son todos hidrógeno.

R_2 o R_3 (para cualquiera de ellos de Z_2 o Z_3 que es CR_2 o CR_3) se escoge de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, haloalquilo (C_1 - C_6), y haloalcoxi (C_1 - C_6),
- ii) alquilo(C_1 - C_6), alcoxi(C_1 - C_6), cicloalquilo(C_3 - C_6), alquenoilo(C_2 - C_6), alquinoilo(C_2 - C_6), (cicloalquilo C_3 - C_6) alquilo (C_1 - C_4), $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $(R_{10})NH$ alquilo (C_1 - C_6), $(R_{10})(R_{11})N$ alquilo (C_1 - C_6), (heterocicloalquil) alquilo (C_1 - C_4), y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

R_5 representa alquilo (C_1 - C_6). Definiciones preferidas de R_5 incluyen etilo y n-propilo.

R_6 y R_7 son hidrógeno.

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, el grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$, donde R_{30} y R_E son como lo definido anteriormente y m es 0, 1, o 2; o

W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros en donde dicho grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$, donde R_{30} y R_E son como lo definido anteriormente y m es 0, 1, o 2.

Cuando W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, W es preferiblemente tiazolilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, haloalquilo (C_1-C_2), alquilo (C_1-C_2), y alcoxi (C_1-C_2). El 2-tiazolilo no sustituido es un grupo W particularmente preferido.

Cuando W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros, W es preferiblemente fenilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, o piridizinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, haloalquilo (C_1-C_2), alquilo (C_1-C_2), y alcoxi (C_1-C_2). Los grupos W particularmente preferidos incluyen 2-pirimidinilo, 3-fluorofenilo, o 6-fluoro-2-piridinilo.

Descripción y terminología química

Los compuestos aquí descritos pueden tener uno o más centros o planos asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas racémicas u ópticamente activas. Es bien conocido en el arte la forma de preparar formas ópticamente activas tales como por resolución de las formas racémicas (racematos), mediante síntesis asimétricas, o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. La resolución de los racematos puede llevarse a cabo por ejemplo por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando por ejemplo una columna HPLC quiral. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces $C=N$, y similares pueden estar también presentes en los compuestos aquí descritos y todos dichos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se han descrito y pueden aislarse como mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas), y formas racémicas así como también todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están abarcadas, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

Cuando ocurre cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente de la fórmula para un compuesto, su definición cada vez que ocurre es independiente de su definición cada vez que vuelve a ocurrir. Por lo tanto, por ejemplo si se muestra que

un grupo está sustituido con 0 a 3 R*, (donde R* indica cualquier grupo variable tal como Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R₅, X₁, X₂, X₃, X₄, W, etc.) entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R* y R* cada vez que ocurra está seleccionado independientemente de la definición de R*. Asimismo, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Una trazo "-" que no está comprendido entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de adhesión para un sustituyente. Por ejemplo -C(=O)NH₂ está adherido a través del átomo de carbono.

Tal como se usa aquí, "alquilo" está destinado a incluir tanto los grupos hidrocarbonados alifáticos de cadena ramificada como recta que tiene la cantidad especificada de átomos de carbono. Los grupos alquilo de 2 ó más átomos de carbono pueden contener dobles o triples enlaces. Ejemplos de alquilo incluyen pero no están limitados a metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, y s-pentilo. Los grupos alquilo preferidos son grupos alquilo C₁-C₆. "Alquilo C₁-C₆" indica grupos alquilo que tienen de 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

Tal como se usa aquí, "alcoxi" represente un grupo alquilo tal como el definido más arriba con la cantidad indicada de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Ejemplos de alcoxi incluyen pero no están limitados a metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, n-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 3-metilpentoxi. "C₁-C₆ alcoxi" indica grupos alcoxi que tienen de 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

"Alquenilo" incluye cadenas hidrocarbonadas de configuración recta o bien ramificada que comprenden uno o más enlaces de carbono a carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena tales como etenilo y propenilo. Los grupos alquenilo tienen típicamente de 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, más típicamente de 2 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono.

"Alquinilo" incluye cadenas hidrocarbonadas de configuración recta o ramificada que comprenden uno o más triples enlaces de carbono a carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo y propinilo. Los

grupos alquinilo tendrán típicamente de 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono y más típicamente de 2 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono.

"Ariilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen 1 o más anillos, en donde los miembros del anillo o anillos aromáticos son carbono. Cuando se indican dichos grupos pueden estar sustituidos. Dichos grupos incluyen fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido.

El término "cicloalquilo" incluye grupos de anillos saturados que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo tienen típicamente de 3 hasta aproximadamente 8 miembros de anillo.

En el término "(cicloalquil)alquilo", cicloalquilo y alquilo son tal como se han definido anteriormente y el punto de adhesión está en el grupo alquilo. Este término abarca pero no está limitado a ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo.

Tal como se usa aquí "haloalquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena ramificada y recta que tienen la cantidad específica de átomos de carbono, sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo $-C_vF_w$ donde $v = 1$ a 3 y $w = 1$ a $(2v+1)$). Ejemplos de haloalquilo incluyen pero no están limitados a trifluórometilo, difluórometilo, triclorometilo, pentafluóretilo, y pentacloroetilo.

Tal como se usa aquí, "haloalcoxi" indica un grupo haloalquilo tal como el definido anteriormente con la cantidad de átomos de carbono indicada adheridos a través de un puente de oxígeno. Ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen pero no están limitados a trifluórometoxi y triclorometoxi.

Tal como se usa aquí el término "heteroarilo" se refiere al anillo aromático estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo aromático no sea de más de 1.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pero no están limitados a pirimidinilo, piridilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo,

benzoisoxolilo, dihidro-benzodioxinilo, furanilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinnolinilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanonilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, cumarinilo, isocumarinilo, cromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocumarinilo, dihidroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolilo, N-óxido de quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de indolizínilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de benzotiazolilo, N-óxido de benzimidazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de benzotipiranilo y S,S-dióxido de benzotipiranilo.

Los grupos heteroarilos preferidos incluyen imidazolilo, pirrolilo, piridilo, tiazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, y oxazolilo. Asimismo se incluyen compuestos espiro y de anillo fusionado que contienen por ejemplo los heterociclos precedentes.

El término "oxo" indica un grupo carbonilo. Cuando un grupo oxo aparece como sustituyente, la valencia permitida de la posición sustituida no está excedida.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están dentro del alcance de la opinión médica autorizada, que son apropiados para ser usados en contacto con los tejidos de seres humanos o de animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, conmensuradamente con una razonable relación de beneficio/riesgo. Tal como se usa aquí la expresión "sales

farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los cuales el compuesto principal está modificado mediante la preparación de sales de base o ácido de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitadas a sales de ácidos minerales orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto principal formado por ejemplo, los ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4 y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto principal el cual contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En general dichas sales pueden prepararse mediante la reacción de formas básicas o ácidas libres de estos compuestos, con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Pueden encontrarse listas de las sales apropiadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985).

Preparaciones Farmacéuticas

Los compuestos de las Fórmulas generales I pueden administrarse por vía oral tópica parenteral, por inhalación o por rocío o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. La administración oral en forma de una píldora, cápsula, elixir, jarabe, pastillas, trociscos o similares es particularmente preferida. El término

parenteral tal como se usa aquí incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares (por ejemplo intravenosas), intramusculares, espinales, intratecales o inyecciones similares o técnicas de infusión. Además, se provee una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula general I y un portador farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes uno o más compuestos de la Fórmula general I en asociación con uno o más portadores y/o diluyentes y/o coadyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables y si se desea otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la Fórmula general I pueden estar en una forma apropiada para uso oral por ejemplo tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas como polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la manufactura de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservadores para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son apropiados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes adherentes por ejemplo almidón, gelatina o acacia y agentes lubricantes por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertas mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y la absorción en el trato gastrointestinal y proveer de este modo una acción sostenida por un período más largo. Pueden emplearse por ejemplo un material de liberación demorada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral pueden estar también presentes en forma cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o

como cápsulas de gelatina blanda en las cuales se mezcla el ingrediente activo con agua o en un medio oleoso por ejemplo aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen materiales activos en mezcla con excipientes apropiados para la manufactura de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos naturales por ejemplo lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilén sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol por ejemplo monooleato de polietilén sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más preservadores por ejemplo etilo o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sucrosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión de los ingredientes activos en un aceite vegetal por ejemplo aceite arácquida, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener una agente espesante por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los que se indicaron más arriba, y los agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar preparaciones orales sabrosas. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan un ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservadores. Agentes dispersantes o humectantes y agentes suspendedores

apropiados están ejemplificados mediante los que han sido ya mencionados. También pueden estar presentes excipientes adicionales por ejemplo agentes edulcorantes como saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal por ejemplo aceite de oliva o aceite de arácquida, o un aceite mineral por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes apropiados pueden ser gomas naturales por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidas naturales por ejemplo harina de soja como lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y de hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato polioxietilén sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilén glicol, sorbitol o sucrosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulgente, agentes preservadores y saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de una suspensión acuosa inyectable u oleaginosa estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con las técnicas conocidas usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes suspendedores que han sido previamente mencionados. La preparación estéril inyectable puede ser también una suspensión o solución estéril inyectable en un solvente diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles fijos como medio solvente o de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, son útiles ácidos grasos tales como ácido oleico para la preparación de inyectables.

Los compuestos de la Fórmula general I pueden administrarse también en forma de supositorios, por ejemplo, para administración rectal de la droga. Estas composiciones pueden prepararse mezclando la droga con un excipiente no irritante

apropiado que es sólido a temperaturas ordinarias pero que es líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar la droga. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilén glicoles.

Los compuestos de la fórmula general I pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. La droga, dependiendo del vehículo y de la concentración usada puede estar en suspensión o disuelta en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse en el vehículo anestésicos locales, preservadores y agentes reguladores del pH.

Para la administración a animales no humanos, la composición puede agregarse también al alimento del animal o al agua potable. Puede ser conveniente formular estas composiciones para los alimentos de animales y agua potable de manera que el animal pueda tomar una cantidad apropiada de la composición junto con su dieta. Será también conveniente presentar la composición en forma de una premezcla para adición al agua potable o al alimento.

Los niveles de dosificación del orden de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 140 mg por kilo de peso corporal por día son útiles para el tratamiento de las condiciones antes indicadas (aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado o del modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán entre desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de dosificación puede variar también dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad particular tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los desórdenes, se preferirá un régimen de dosificación de cuatro veces por día o menos. Para el tratamiento de ansiedad, depresión o deterioro cognitivo, se preferirá en particular un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces por día. Para el tratamiento de desórdenes del sueño será deseable una sola dosis que alcance rápidamente las concentraciones eficaces.

Se comprenderá sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y el régimen de excreción, la combinación de drogas y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, pero no están limitadas a alta solubilidad (preferiblemente 500 ng/ml o más) en soluciones acuosas, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja adhesión a la proteína del suero, falta de efectos EKG clínicamente relevantes, y vidas medias deseables *in vitro* e *in vivo*. La penetración de la barrera de la sangre cerebral para los compuestos usados para tratar los desórdenes del CNS es necesaria, aunque a menudo se prefieren bajos niveles de compuestos en el cerebro para tratar los desórdenes periféricos.

Pueden usarse ensayos para pronosticar estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para pronosticar la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de las monocapas de las células intestinales humanas, incluyendo las monocapas de las células Caco-2. La toxicidad para los hepatocitos cultivados puede usarse para pronosticar la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera de la sangre cerebral de un compuesto en seres humanos puede pronosticarse a partir de los niveles de compuesto en el cerebro de animales de laboratorio a los que se les administró el compuesto por vía intravenosa.

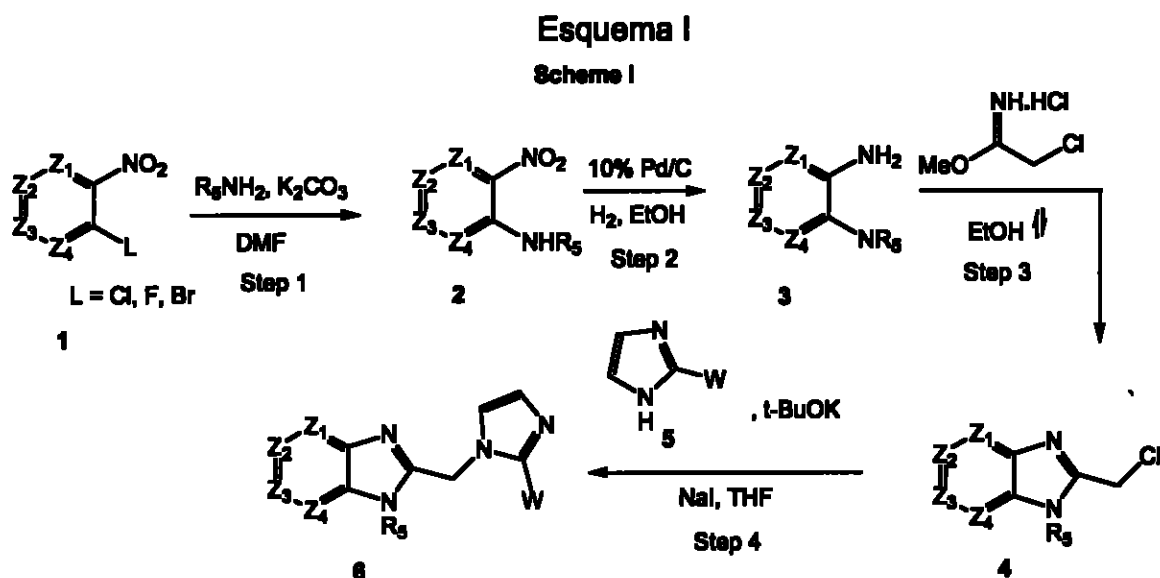
La adhesión de la proteína del suero puede pronosticarse a partir de ensayos de adhesión de albúmina. Dichos ensayos han sido descritos en una revisión de Oravcová, et al. (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1-27).

La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las vidas medias *in vitro* de los compuestos pueden pronosticarse a partir de ensayos de vidas medias microsomales tal como ha sido descrito por Kuhn and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998), volumen 26, páginas 1120-1127).

EJEMPLOS

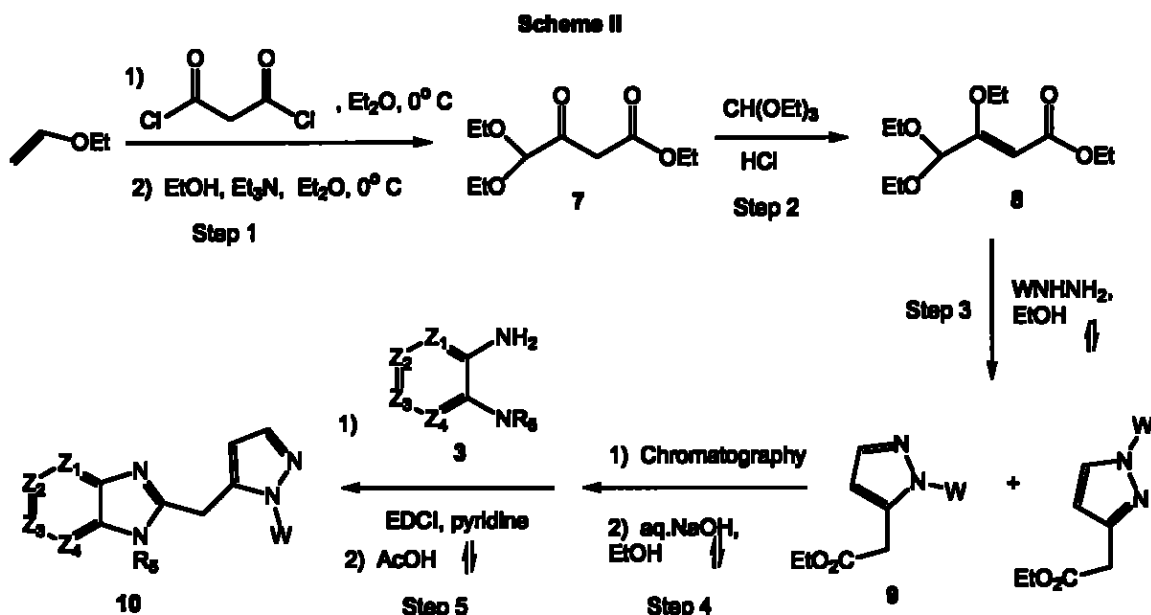
Preparación de los Compuestos

Una ilustración general de la preparación de los compuestos de la Fórmula I en la presente invención se da en los Esquemas I-X, que no deben considerarse limitativos de la invención en cuanto al alcance o espíritu para los reactivos específicos y las condiciones que se muestran en los mismos. Los que tienen experiencia en la materia reconocerán que los reactivos y condiciones pueden variar y que pueden emplearse etapas adicionales para producir los compuestos abarcados por la presente invención. En algunos casos, la protección de ciertas funcionalidades reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las precedentes transformaciones. En general, la necesidad para los grupos protectores así como también las condiciones necesarias para adherir y remover dichos grupos resultarán aparentes para los expertos en la materia relacionado con la síntesis orgánica.



El Esquema I ilustra una ruta para obtener los compuestos seleccionados de la fórmula 6 a través de acoplamiento de los compuestos clorometilo 4 e imidazoles arilo 5. En la etapa 1, los haluros de arilo y heteroarilo de la fórmula 1 se hacen reaccionar con las aminas apropiadas en presencia de una base para obtener los aductos amino de la fórmula 2. En la Etapa 2, la reducción del grupo nitro en los compuestos de la fórmula 2 proporciona las diaminas 3. En la Etapa 3, las diaminas de la fórmula 3 se hacen reaccionar con clorhidrato de éster metílico de ácido 2-cloro-acetimidico o con un electrófilo similar tal como 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano o anhídrido de ácido cloroacético. En la Etapa 4, se hacen reaccionar los compuestos clorometilo de la fórmula 4 con aril y heteroaril imidazoles de fórmula 6 en presencia de una base y solvente para obtener los compuestos de fórmula 6. Dependiendo de la naturaleza particular de 6, puede seleccionarse una base más fuerte o más débil para facilitar la reacción en la Etapa 4.

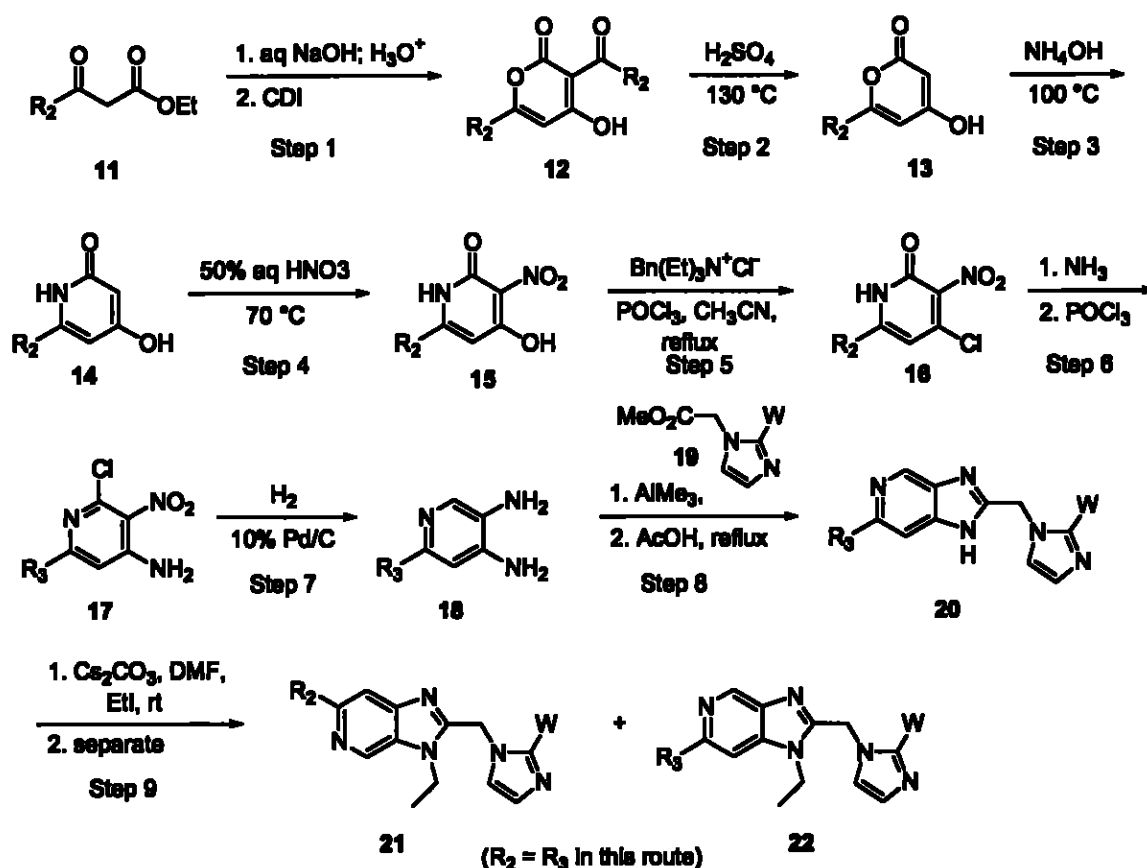
Esquema II



El Esquema II ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula 10 a partir de las diaminas 3. En la Etapa 1, la reacción de dicloruro de malonilo con éter etil vinílico provee 7. En la Etapa 2, el tratamiento de 7 con ortoformiato de trietilo en presencia de ácido proporciona 8. El compuesto 8 se hace reaccionar en la Etapa 3 con una variedad de aril y heteroaril hidrazinas para obtener los compuestos de fórmula 9 en forma de una mezcla con el regioisómero indeseable. Tal como se ilustra en las Etapas 4 y 5 los compuestos de la fórmula 9 pueden hidrolizarse a los correspondientes ácidos y pueden acoplarse con los compuestos de la fórmula 3 para obtener después de la ciclación en ácido acético a reflujo, los compuestos de fórmula 10. Tal como se describió en los ejemplos y esquemas subsiguientes, los compuestos de fórmula 9 pueden acoplarse también directamente a los compuestos de la fórmula 3 en presencia de trimetilaluminio. Dependiendo del ejemplo particular y de las condiciones de reacción seleccionadas, la ciclación puede ocurrir sin necesidad de calentamiento en ácido acético tal como se describió en la Etapa 5.

Esquema III

Scheme III

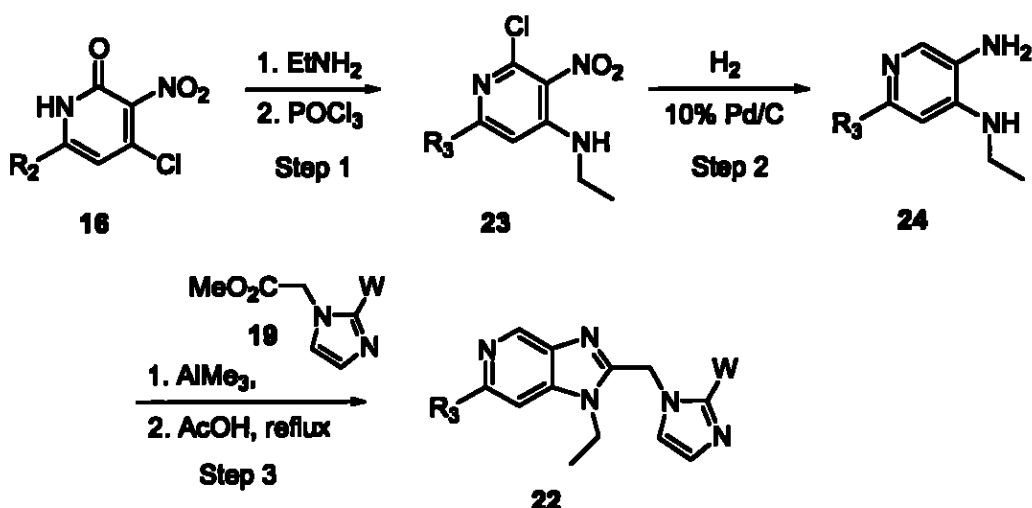


El Esquema III ilustra un método para preparar los compuestos de las fórmulas 21 y 22. La Etapa 1 abarca la hidrólisis de los compuestos de la fórmula 11 a los correspondientes ácidos seguido de dimerización en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado tal como 1,1'-carbonildimidazol para formar los compuestos de la fórmula 12. En la Etapa 2, la desacilación de los compuestos de la fórmula 12 se lleva a cabo mediante calentamiento con ácido sulfúrico concentrado para obtener los compuestos de la fórmula 13. El calentamiento de los compuestos de la fórmula 13 con hidróxido de amonio en la Etapa 3 da como resultado la formación de compuestos de fórmula 14. La nitración de los compuestos de fórmula 14 en la Etapa 4 se efectúa usando ácido nítrico para obtener los compuestos de fórmula 15. Los compuestos de fórmula 15 se convierten a los correspondientes cloruros 16 en la Etapa 5 mediante calentamiento con oxidocloruro de fósforo. En la Etapa 6, se hacen reaccionar los cloruros 16 con amoníaco seguido de calentamiento con oxidocloruro de fósforo para obtener la 2-cloropiridinas 17 que subsiguientemente se reducen a las diaminas 18 en la Etapa 7. En la Etapa 8, se hacen reaccionar las diaminas 18 con ésteres de la fórmula 19 en

300
350

presencia de trimetilaluminio seguido de calentamiento en ácido acético para obtener los compuestos de fórmula 20. La Etapa 9 ilustra la alquilación de los compuestos de fórmula 20 con ioduro de etilo en presencia de una base para obtener una mezcla de los compuestos de las fórmulas 21 y 22. Los expertos en la materia observarán que pueden emplearse agentes alquilantes alternativos para obtener compuestos similares portadores de diferentes grupos R_5 . Cuando R_3 es hidrógeno en 20, puede observarse una alquilación competitiva en piridilo nitrógeno adyacente.

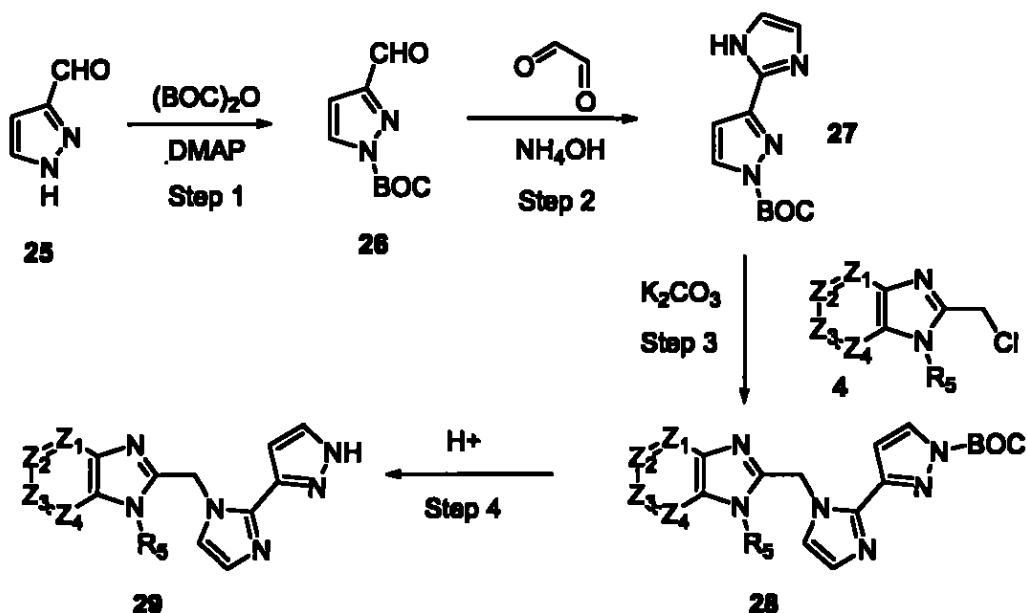
Esquema IV
Scheme IV



El Esquema IV ilustra una variación del Esquema III para preparar específicamente los compuestos de la fórmula 22. En la Etapa, se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula 16 con etil amina para formar los aductos amino que subsiguientemente se convierten a 2-cloropiridinas 23 por reacción con oxicloruro de fósforo. Los expertos en la materia observarán que pueden emplearse numerosas otras aminas de la fórmula R_5 -NH₂ en la Etapa 1 para obtener otras variantes de la Fórmula I. En las Etapas 2 y 3, la hidrogenación de los compuestos de fórmula 23 a las diaminas de fórmula 24 seguido de acoplamiento facilitado por trimetilaluminio y ciclación en ácido acético proveen los compuestos de la fórmula 22.

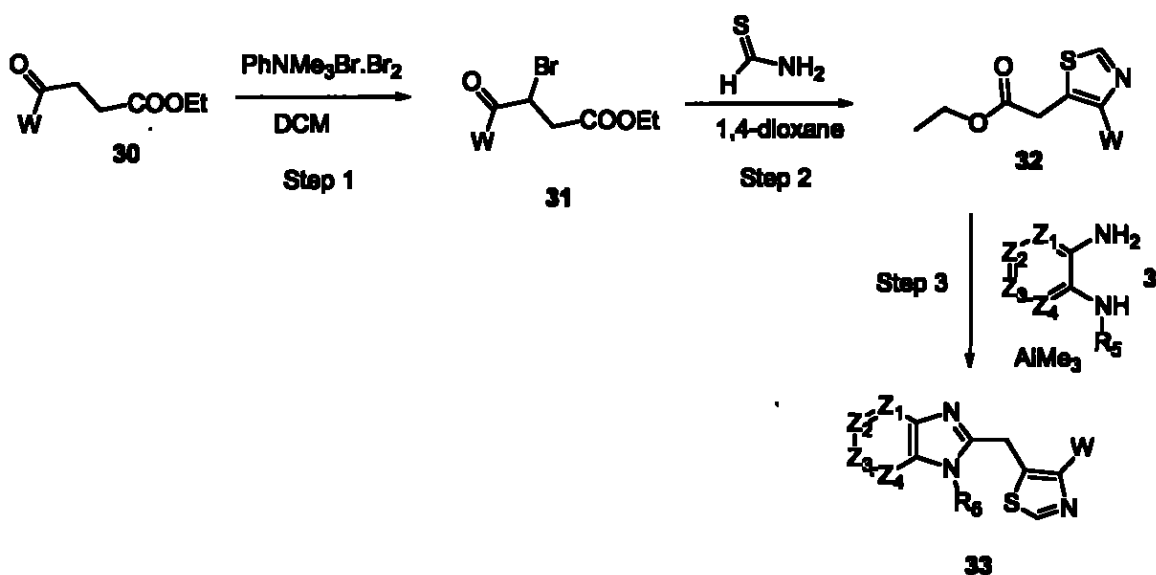
Esquema V

Scheme V



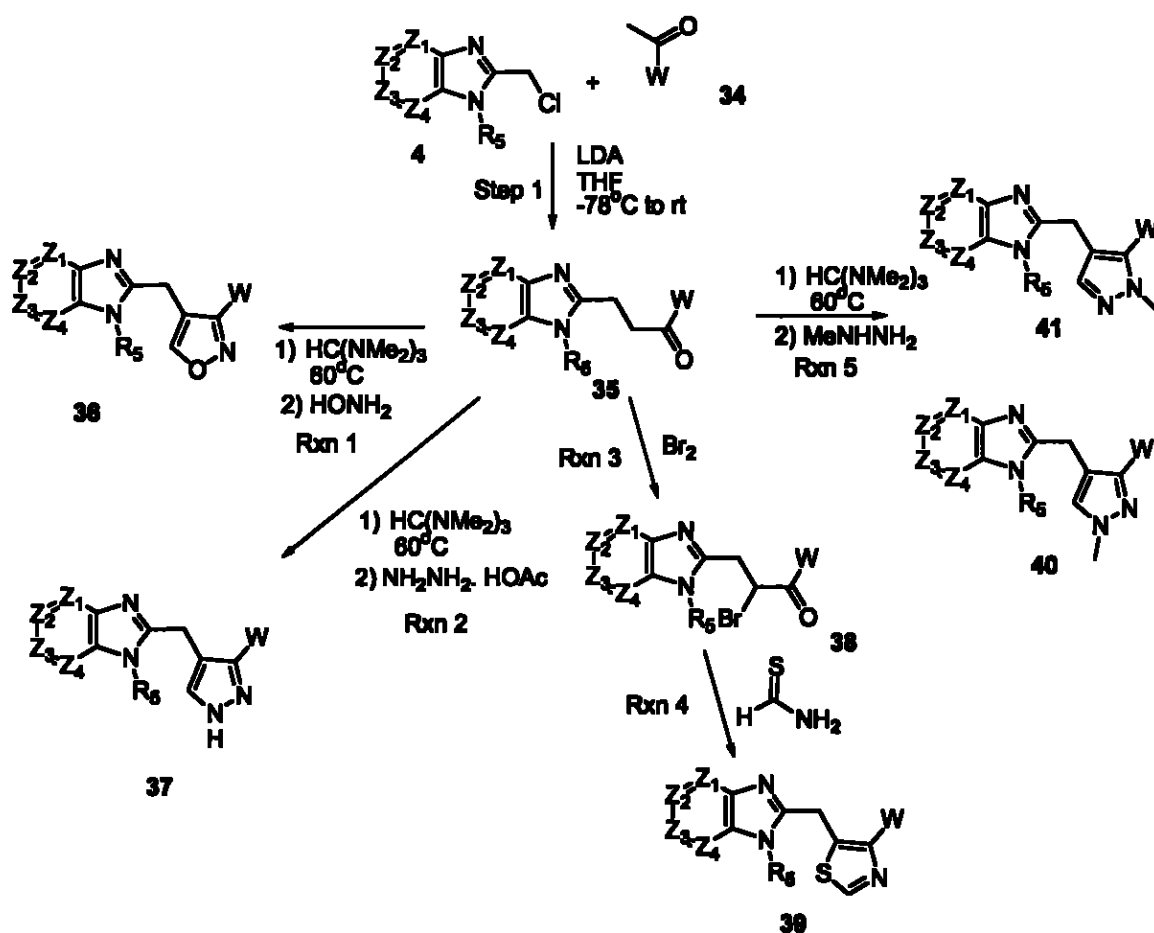
El Esquema V ilustra una ruta que emplea una estrategia de grupo protector para preparar los compuestos pirazol de la fórmula 29. En la Etapa 1, se hace reaccionar el pirazol 25 con di-*ter*-butildicarbonato en presencia de 4-dimetilaminopiridina para obtener 26. La reacción con glicoxal e hidróxido de amonio provee 27. La reacción de 27 con los compuestos clorometilo de la fórmula 4 en presencia de una base proporciona los compuestos de la fórmula 28. La desprotección de los compuestos de la fórmula 28 con ácido en la Etapa 4 proporciona los pirazoles de la fórmula 29.

Scheme VI



El Esquema VI provee una ruta para preparar los compuestos tiazol de la fórmula 33. La Etapa 1 involucra la bromación de cetoésteres de la fórmula 30 para formar las α -bromocetonas de la fórmula 31. En la etapa 2, los compuestos de la fórmula 31 se hacen reaccionar con tioformamida para obtener los tiazoles de la fórmula 32. La condensación de 32 con 3 en la Etapa 3 en presencia de trimetilaluminio provee los compuestos de la fórmula 33. Dependiendo de los reactivos y condiciones particulares empleados en la Etapa 3, la mezcla del producto puede requerir calentamiento en un solvente apropiado tal como ácido acético para mejorar la formación 33.

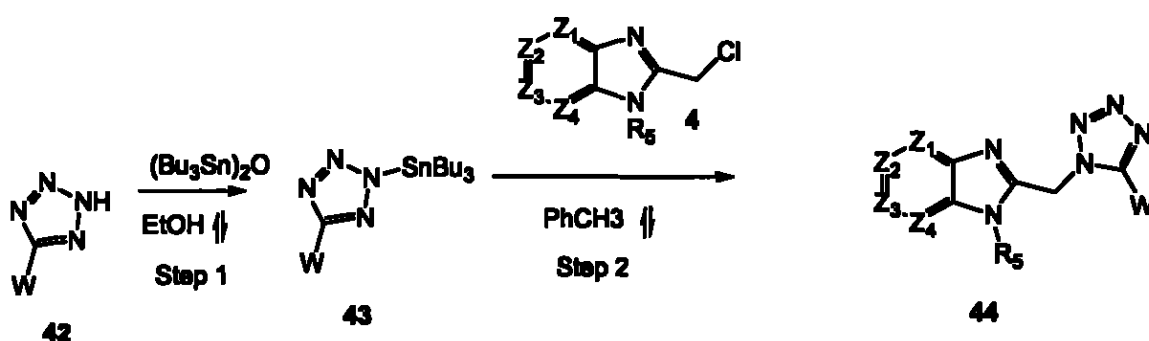
Esquema VII
Scheme VII



El Esquema VII provee las rutas para varias sistemas heterocíclicos a través del intermediario común 35. En la Etapa 1, se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula 34 con los compuestos de la fórmula 4 a baja temperatura en presencia de una base apropiada tal como diisopropilamida de litio para formar los compuestos de la fórmula 35. Rxn 1 ilustra la conversión de las cetonas de la fórmula 35 a los derivados

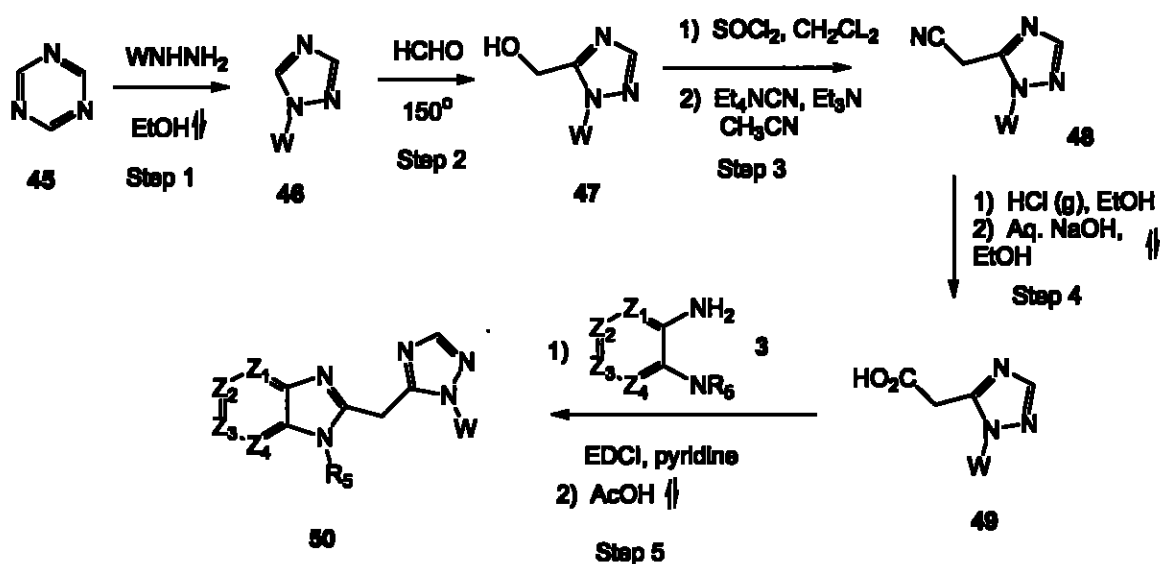
isoxazol de la fórmula 36 por reacción de los compuestos de la fórmula 35 con tris(dimetilamino)metano seguido de tratamiento con hidroxilamina. En Rxn 2, se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula 35 con tris(dimetilamio)metano seguido de tratamiento con acetato de hidrazina para obtener los pirazoles 37. En Rxn 3 y 4, los compuestos de la fórmula 35 son sometidos a bromación para formar las α -bromocetonas 38 que subsiguientemente se hacen reaccionar con tioformamida para obtener los tiazoles de la fórmula 39. Rxn 5 ilustra la síntesis de pirazoles de las fórmulas 40 y 41 por reacción de los compuestos de la fórmula 35 con tris(dimetilamino)metano seguido de tratamiento con metil hidrazina.

Esquema VIII
Scheme VIII



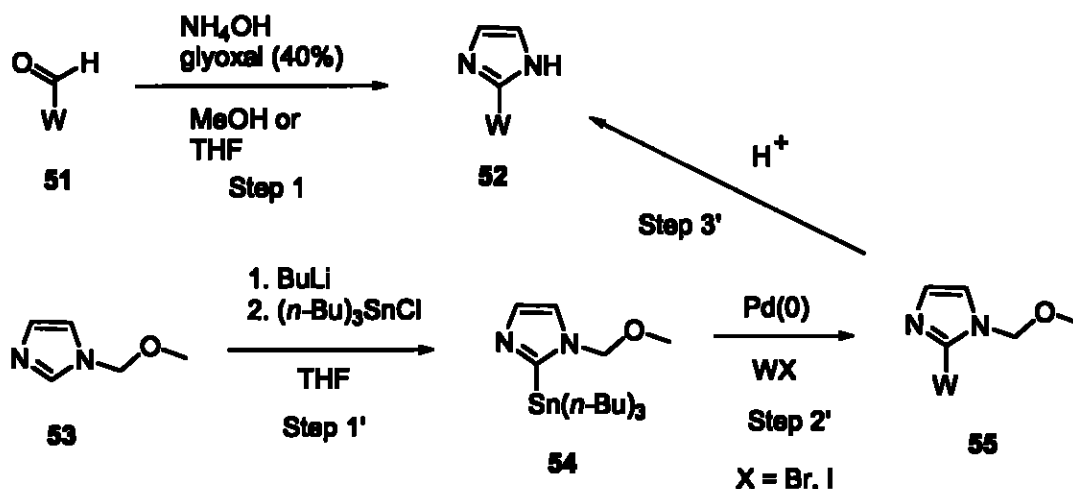
El Esquema VIII provee una ruta para la preparación de los tetrazoles de fórmula 44. En la Etapa 1, se calienta los aril y heteroaril tetrazoles de la fórmula 42 con óxido de bis(tributilestaño) para formar estannanos de fórmula 43. En la Etapa 2, el calentamiento de los compuestos de la fórmula 43 con los compuestos de la fórmula 4 en un solvente apropiado tal como tolueno proporciona los compuestos de la fórmula 44.

Scheme IX



El Esquema IX ilustra la síntesis de los triazoles de la fórmula 50. En la Etapa 1, se hacen reaccionar aril y heteroaril hidrazinas con 1,3,5-triazina **45** para obtener triazoles de fórmula **46**. En la Etapa 2, se calientan los compuestos de la fórmula **46** con formaldehído para proporcionar los alcoholes de fórmula **47**. En la Etapa 3, se convierten los alcoholes de la fórmula **47** a los correspondientes cloruros por tratamiento con cloruro de tionilo, y los cloruros se convierten subsiguientes a nitrilos **48** mediante la acción de cianuro de tetraetil amonio. Los cianuros **48** se hidrolizan en la Etapa 4 a ácidos carboxílicos **49**. En la Etapa 5, los ácidos carboxílicos de la fórmula **49** se acoplan con las diaminas **3** en presencia de EDCI [clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida] u otros reactivos de acoplamiento apropiados seguido de calentamiento en ácido acético para completar la ciclación de las amino amidas intermediarias a los compuestos de la fórmula **50**.

Scheme X



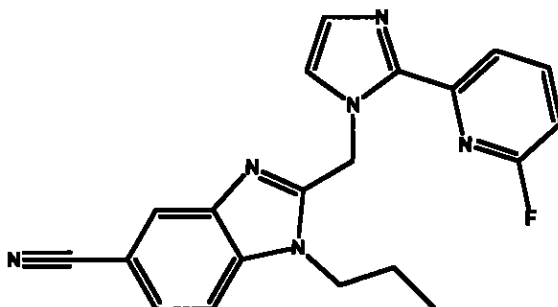
El Esquema X ilustra dos rutas para la síntesis de los imidazoles de fórmula 52 que son intermediarios en la síntesis de los compuestos seleccionados de la fórmula I. En la Etapa 1, se tratan aril y heteroaril aldehídos con glicoxal e hidróxido de amonio para formar los imidazoles de fórmula 52. En la etapa 1', se trata el imidazol 53 con butil litio seguido de cloruro de *tri*-n-butilestano para obtener los compuestos de la fórmula 54 que deben manipularse con cuidado para evitar la descomposición. En la Etapa 2', se utilizan los compuestos de la fórmula 54 en reacciones de acoplamiento cruzado de paladio con haluros de arilo y heteroarilo para obtener los compuestos de la fórmula 55. El subsiguiente tratamiento de los compuestos de la fórmula 55 con ácido en la Etapa 3' proporciona los compuestos de la fórmula 52.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben considerarse limitativos de la invención en su alcance o espíritu en lo que se refiere a los procedimientos específicos descritos en los mismos. Pueden prepararse compuestos adicionales abarcados por esta invención más allá de los indicados en los ejemplos que se acompañan, usando los métodos convencionales que son bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis química. Los que tienen experiencia en esta materia reconocerán que los materiales de partida pueden variarse y que pueden emplearse etapas adicionales para producir compuestos abarcados por la presente invención, según se demuestra en los ejemplos siguientes. En algunos casos, la protección de ciertas funcionalidades reactivas puede ser necesaria para lograr algunas de las transformaciones precedentes. En general, la necesidad de grupos

protectores así como también las condiciones necesarias para adherir y remover dichos grupos, resultará aparente para los expertos en la materia de la síntesis orgánica.

Preparación de los materiales de partida y los Intermedarios

Los materiales de partida y varios intermediarios pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, preparados a partir de compuestos orgánicos comercialmente obtenibles o preparados usando métodos de síntesis bien conocidos. Ejemplos representativos de los métodos para preparar los intermediarios de la invención son los que se establecen a continuación.

Ejemplo 1**Síntesis de 1-Propil-2-([2-(2-fluorpirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-ciano-1H-bencimidazol****1. Preparación de 4-n-Propilamino-3-nitrobenzonitrilo**

A una suspensión agitada de 4-cloro-3-nitrobenzonitrilo (7,30 g, 40 mmol) en isopropanol (30 mL) se le agrega n-propilamina (9,87 mL, 120 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, y luego se recoge el sólido por filtración para proporcionar 7,63 g de 4-n-propilamino-3-nitrobenzonitrilo en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) 8,51 (1H, g), 8,42 (1H, br s), 7,60 (1H, m), 6,91 (1H, d), 3,33 (2H, q), 1,84-1,74 (2H, m), 1,07 (3H, t). LRMS 206,3 (MH^+).

2. Preparación de 3-Amino-4-n-propilaminobenzonitrilo

A una botella Parr que contiene 4-n-propilamino-3-nitrobenzonitrilo (7,63 g, 37,2 mmoles) en acetato de etilo (38 mL) se le agrega 5% de Pd/C (50% húmedo, 633 mg). La botella Parr se sella en un agitador mecánico, se evacúa, y luego se purga con nitrógeno seguido de hidrógeno. El sistema se presuriza a 50 psi (0,345 MPa) de hidrógeno a temperatura ambiente y se efectúa agitación mecánica. Después de 2 horas se interrumpe la agitación, y se purga el sistema con nitrógeno antes de abrir el recipiente. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, se concentra al vacío, y el sólido obtenido se recristaliza disolviéndolo en acetato de etilo (15 mL), calentando, y agregando hexanos (15 mL), para proporcionar 5,72 g de 3-amino-4-n-propilaminobenzonitrilo en forma de cristales de color gris. ^1H RMN (CDCl_3) 7,14 (1H, dd), 6,92 (1H, d), 6,56 (1H, d), 3,98 (1H, br s), 3,30 (2H, br s), 3,12 (2H, t), 1,75-1,65 (2H, m), 1,03 (3H, t). LRMS calcd 175,23, hallado 176,2 (MH^+).

3. Preparación de 1-Propil-2-[[2-(2-fluorpirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-ciano-1H-benzimidazol

Método A

(A) Preparación de clorhidrato de 1-n-Propil-2-clorometil-5-cianobencimidazol

(i) Una solución de 3-amino-4-n-propilaminobenzonitrilo (7,38 g, 42,1 mmoles) y clorhidrato de cloroacetimidato (9,92 g, 63,2 mmoles) en etanol (100 mL) se calentó a reflujo durante 17 horas, luego se enfrió y se concentró para proporcionar clorhidrato de 1-n-propil-2-clorometil-5-cianobencimidazol. Antes de usarlo para la etapa siguiente, este material se convirtió a la base libre mediante el agregado de bicarbonato acuoso y se extrajo con diclorometano, se secó (Na_2SO_4), y se concentró.

ii) Alternativamente, puede usarse cloruro de cloroacetilo en vez de cloroacetimidato de etilo: A una solución de 3-amino-4-n-propilaminobenzonitrilo (5,15 g, 29,4 mmoles) en acetato de etilo (52 mL) a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de cloroacetilo (2,57 mL) en forma lenta. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se le agregó ácido acético (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de calentar durante 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). La solución orgánica se lavó dos veces con hidróxido de sodio (1,0 M (2 x 50 mL), y luego se lavó con una solución acuosa de KH_2PO_4 0,25 M (50 mL), seguido de salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se concentró al vacío, y el sólido se recristalizó por calentamiento en acetato de etilo (20 mL), agregado de hexano (40 mL) y se enfrió a temperatura ambiente con agitación para proporcionar 5,32 g de 1-n-Propil-2-clorometil-5-cianobencimidazol en forma de cristales de color castaño. ^1H RMN (CDCl_3): 8,08 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 1,65, 8,52$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,94 (penteto, $J = 7,4, 7,6$ Hz, 2H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

(B) Preparación de 1-Propil-2-[[2-(2-fluorpirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-ciano-1H-benzimidazol

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (2,25 g de 60% en aceite) en DMF (10 mL) a 0° se le agregó una solución de 2-fluor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina (7,7 g,

47,2 mmoles) en DMF (20 mL) después de agitar durante 5 minutos, se agregó una solución 1-n-Propil-2-clorometil-5-cianobenzimidazol (11 g, 47,2 mmoles) y yoduro de sodio (20 mg) en DMF (80 mL).

La mezcla de reacción se agita durante 6 horas, y se calienta gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfría, se le agrega agua, se recoge el sólido, se enjuaga con agua y se seca para proporcionar 20 g del compuesto del título, 1-propil-2-([2-(2-fluorpirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-ciano-1H-bencimidazol.

Método B

Trimetilaluminio (0,54 mL de 2,0M en tolueno, 1,09 mmol) se le agrega por goteo a una solución de 3-amino-4-propilaminobenzonitrilo (152 mg; 0,87 mmol) en diclorometano (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó en una sola vez una solución de [2-(2-fluorpiridin-6-il)-imidazol-1-il] acético (102 mg; 0,43 mmol) en diclorometano (5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la solución de color castaño a temperatura ambiente y se trató por goteo con metanol (1 mL) luego con agua (2mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregó sulfato de sodio anhidro hasta que el gel se convirtió en sólido, se diluyó la mezcla con diclorometano (100 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para dar un aceite de color castaño el cual se disolvió en ácido acético (7 mL) y se calentó a 100°C durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentro. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 50 mL), luego con salmuera (1 x 50 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa delgada para proporcionar 1-n-propil-2-([2-(2-fluorpirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-ciano-1H-bencimidazol en forma de un semi-sólido de color castaño claro (57 mg).

Método C

Se trató por goteo una solución de [2-(6-fluorpiridin-2-il)-imidazol-1-il]acético (274 mg; 1,06 mmol) y trietilamina (0,15 mL; 1,06 mmol) en diclorometano (10 mL) con cloruro de oxalilo (0,64 mL de una solución 2M en diclorometano; 1,27 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

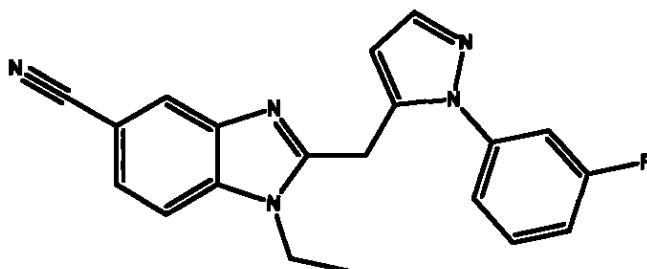
La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en diclorometano (10 mL). Se agregó una solución de 3-Amino-4-propilaminobenzonitrilo (185 mg; 1,06 mmol) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (10 mL) y se calentó a 100°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se recogió en acetato de etilo (150 mL), se lavó con NaHCO₃ acuosos saturado (50 mL) y luego se lavó con salmuera (50 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el producto crudo en forma de un sólido ceroso de color castaño (338 mg). Este producto crudo se suspendió con éter dietílico (ca. 4 mL), y unas pocas gotas de metanol, luego se filtró para dar 1-n-propil-2-{[2-(2-fluorpirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-ciano-1H-bencimidazol en forma de un sólido de color castaño pálido (230 mg).

¹H RMN (399,96 MHz), CDCl₃: δ 8,17 (dd, J= 2,0, 7,6Hz, 1H, H-18), 8,05 (s, 1H, H-4), 7,88 (q, J= 8,0 Hz, 1H, H19), 7,52(d, J= 8,4 Hz, 1H, H-6), 7,41(d, J= 8,4Hz, 1H, H-7), 7,21 (s, 1H, H-14), 7,18 (s, 1H, H-15), 6,28 (s, 2H, H-13), 4,28 (t, J= 7,6Hz, 2H, H-10), 1,68(dt, J= 7,6Hz, 2H, H-11), 0,84 (t, J= 7,6Hz, 3H, H-12).

¹³C RMN (100,57MHz, CDCl₃, ¹H desacoplado en 399,957MHz): δ, 162,36 (d, J_{C-F} = 239,6Hz), 152,53, 148,69 (d, J_{C-F} = 13,0Hz), 142,36 (d, J_{C-F} = 7,6 Hz), 142,31, 142,28, 138,42, 129,96, 126,55, 125,31, 124,23, 120,27 (d, J_{C-F}= 3,8Hz), 119,96, 111,23, 108,52(d, J_{C-F}= 35,9 Hz), 105,70, 46,10, 44,57, 23,43, 11,27.

Ejemplo 2

Síntesis de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-ciano-1H-bencimidazol



1. Preparación de 1-(3-Fluorfenil)-5-carboximetilpirazol

A una solución bajo agitación de éter etil vinílico (340 mL, 3,55 mol) en éter dietílico (200 mL), enfriado en un baño de hielo, se le agregó por goteo una solución de

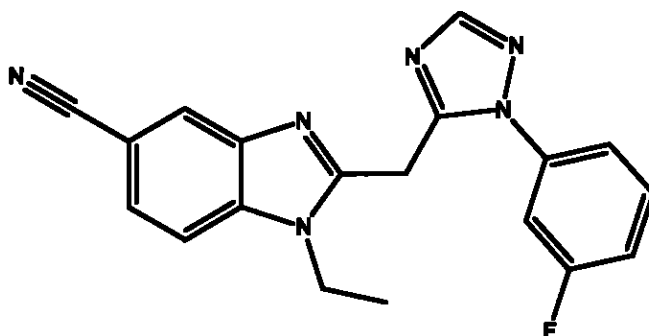
dicloruro de malonilo (69 mL, 0,71 mol) en éter (20 mL). Se continuó la agitación a 0°C durante 2 horas y luego se agregaron con enfriamiento una solución de trietilamina (198 mL) y etanol (350 mL) en éter (210 mL). Se agregó más éter para precipitar adicionalmente el clorhidrato de trietilamina, y luego se filtró a la mezcla, y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en etanol (710 mL), y luego se agregó ortoformiato de trietilo (177 mL, 1,07 mol) y HCl concentrado (5 mL). La mezcla se agitó durante la noche y luego se concentró. Al residuo se le agregó etanol (500 mL) y clorhidrato de 3-fluorfenilhidrazina (27,6 g, 0,17 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, y luego se enfrió y concentró. Se agregó acetato de etilo, la mezcla se lavó con bicarbonato acuoso y luego con agua, se secó (Na_2SO_4), se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice. Se agregó etanol (200 mL) y NaOH 1 N (100 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y lavó con acetato de etilo. Se enfrió la capa acuosa y se acidificó, se recogió el sólido por filtración, se enjuagó bien con agua y se secó para proporcionar 10,9 g de 1-(3-fluorfenil)-5-carboximetilpirazol en forma de un sólido dorado. ^1H RMN (CDCl_3): 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,10-7,26 (m, 3H), 6,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,77 (s, 2H). LCMS: 221,2 (MH^+), 219,2 (MH^-).

2. Preparación de 1-Etil-2-([2-(2-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil)-5-ciano-1H-bencimidazol

Una solución agitada de 3-amino-4-etilaminobenzonitrilo (887 mg, 5,5 mmol) en piridina (5 mL) se le agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,15 g, 6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 horas, y luego se concentró. El residuo se enfrió en un baño de hielo, se agregó HCl acuoso con agitación, se recogió el precipitado por filtración, se enjuagó bien con agua y se secó. Se agregó el sólido al ácido acético (75 mL) y se calentó a reflujo durante 5,5 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, y se purificó por cromatografía con gel de sílice para dar 1-Etil-2-([2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil)-5-ciano-1H-bencimidazol. El producto se convirtió a la sal de mesilato en acetona. ^1H RMN (CDCl_3): 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,52$ Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 6,35 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,29 (q, $J = 7,14$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H). LCMS 346,0 (MH^+), 344,4 (MH^-).

Ejemplo 3

Síntesis de 1-Etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1,2,4-triazol-5-il]metil)-5-ciano-1H-benzimidazol



1. Preparación de 1-(3-Fluorfenil)-1,2,4-triazol

Una mezcla de 1,3,5-triazina (1 g, 12,3 mmoles) y clorhidrato de 3-fluorfenilhidrazina (2 g, 12,3 mmoles) en etanol (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después de la concentración se agregó acetato de etilo, se lavó la mezcla con bicarbonato acuoso seguido de cloruro de sodio acuoso saturado, secó (MgSO_4), y se concentró para dar 1,8 g de 1-(3-fluorfenil)-1,2,4-triazol crudo.

^1H RMN (CDCl_3): 8,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,08-7,15 (m, 1H). LCMS 164,1 (MH^+).

2. Preparación de 1-(3-fluorfenil)-5-hidroximetil-1,2,4-triazol

Una mezcla de 1-(3-fluorfenil)-1,2,4-triazol crudo y formaldehído (10 mL de 37 % en peso en agua) se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 48 horas. Después de enfriar el recipiente de reacción se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano, se secó (MgSO_4), se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía con gel de sílice para proporcionar 1,7 g de 1-(3-Fluorfenil)-5-hidroximetil-1,2,4-triazol. ^1H RMN (CDCl_3): 8,02 (s, 1H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,22-7,29 (m, 1H), 4,81 (s, 2H). LCMS 194,2 (MH^+).

3. Preparación de 1-(3-Fluorfenil)-5-cianometil-1,2,4-triazol

Se trató 1-(3-Fluorfenil)-5-hidroximetil-1,2,4-triazol (1,7 g) con cloruro de tionilo (10 mL) en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Luego se

extrajo el solvente. El residuo se le agregó acetonitrilo (20 mL), cianuro de tetraetilamonio (2,75 g, 17,6 mmoles), y trietilamina (2,5 mL, 17,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato acuoso, y después con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice para proporcionar 0,9 g de 1-(3-Fluorfenil)-5-cianometil-1,2,4-triazol crudo. ^1H RMN (CDCl_3): 8,06 (s, 1H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 3,98 (s, 2H).

LCMS 203,0 (MH^+), 201,2 (MH^+).

4. Preparación de 1-(3-Fluorfenil)-5-carboximetil-1,2,4-triazol

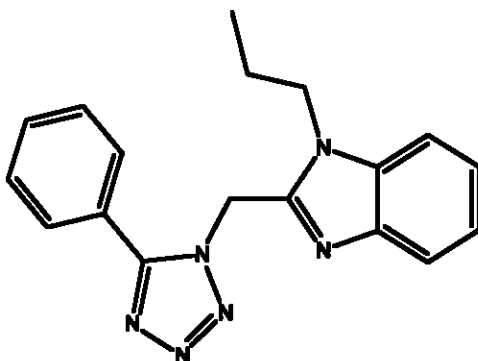
Se recogió 1-(3-Fluorfenil)-5-cianometil-1,2,4-triazol crudo (0,9 g) en etanol (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se hizo burbujear gas HCl a través del mismo 0,5 horas. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se calentó a 65°C durante 2 horas. Después de enfriar se extrajo la mayor parte del etanol en un roto-evaporador, y se agregó NaOH 3N (25 mL) y etanol (25 mL). La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y luego se extrajo con éter dietílico (3 X). La capa acuosa se acidificó a pH 2, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), y se concentró para dar 0,6 g de 1-(3-Fluorfenil)-5-carboximetil-1,2,4-triazol. ^1H RMN (CDCl_3): 8,08 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 4,01 (s, 2H).

5- Preparación de 1-Etil-2-{[1-(3-fluorfenil)-1,2,4-triazol-5-il]metil}-5-ciano-1H-bencimidazol

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa 2, se convirtió 1-(3-fluorfenil)-5-carboximetil-1,2,4-triazol a 1-Etil-2-{[1-(3-fluorfenil)-1,2,4-triazol-5-il]metil}-5-ciano-1H-bencimidazol. ^1H RMN (CDCl_3): 8,03 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,42-7,56 (m, 5H); 7,22 (m, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,43 (q, 2H); 1,45 (t, 3H). LCMS 347,3 (MH^+).

Ejemplo 4

Síntesis de 1-Propil-2-[(5-fenil-1H-tetrazol-1-il)metil]-1H-bencimidazol



1. Preparación de 2-(Tri-n-butilestaño)-5-fenil-1H-tetrazol

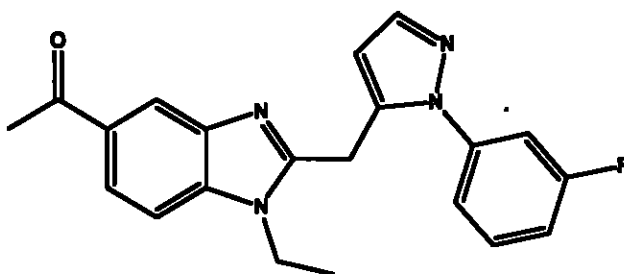
Una mezcla de 5-fenil-1H-tetrazol (200 mg, 1,22 mmol) y óxido de bis(tri-n-butilestaño) (0,31 mL, 0,61 mmoles) en etanol (2 mL) se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla se enfrió, se concentró, y el 2-(Tri-n-butilestaño)-5-fenil-1H-tetrazol crudo se usó directamente.

2. Preparación de 1-Propil-2-[5-fenil-1H-tetrazol-1-il)metil]-1H-bencimidazol

2-(tri-n-butilestaño)-5-fenil-1H-tetrazol crudo (2,09 g, 4,8 mmoles) y 1-propil-2-clorometilbencimidazol (1,0 g, 4,8 mmoles) se calentaron en tolueno (5 mL) a reflujo durante la noche. El solvente se extrajo al vacío, el residuo se lavó con hexano, y luego se purificó por cromatografía preparativa para proporcionar 1-Propil-2-[(5-fenil-1H-tetrazol-1-il)metil]-1H-bencimidazol en forma del isómero menor. ^1H RMN: (CDCl_3): 8,05-8,12 (m, 2H); 7,77 (m, 1H); 7,58-7,62 (m, 2H); 7,29-7,43 (m, 3H); 5,86 (s, 2H); 4,40 (t, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,01 (t, 3H).

Ejemplo 5

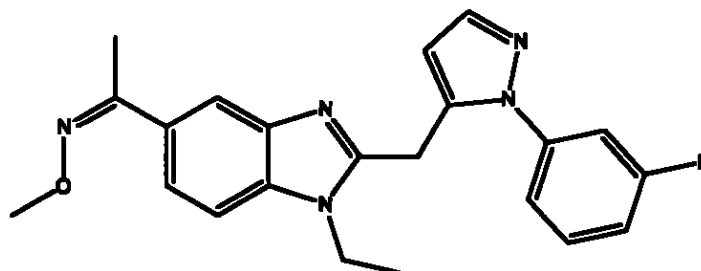
Síntesis de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-acetil-1H-bencimidazol



Una mezcla de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-bromo-1H-bencimidazol (200 mg, 0,5 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,34 ml, 1,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg) en tolueno (10 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora bajo argón. El solvente se extrajo al vacío, el residuo se disolvió luego en 10% de HCl (5 mL) y THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se ajustó la capa acuosa a pH 9, se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía con gel de sílice preparativa para dar 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-acetil-1H-bencimidazol. ¹H RMN (CDCl₃): 8,36 (d, 1H); 7,99 (dd, 1H); 7,645 (d, 1H); 7,25-7,49 (m, 4H); 7,14 (m, 1H); 6,21 (d, 1H), 4,36 (s, 2H); 4,02 (g, 2H); 2,68 (s, 3H); 1,24 (t, 3H).

Ejemplo 6

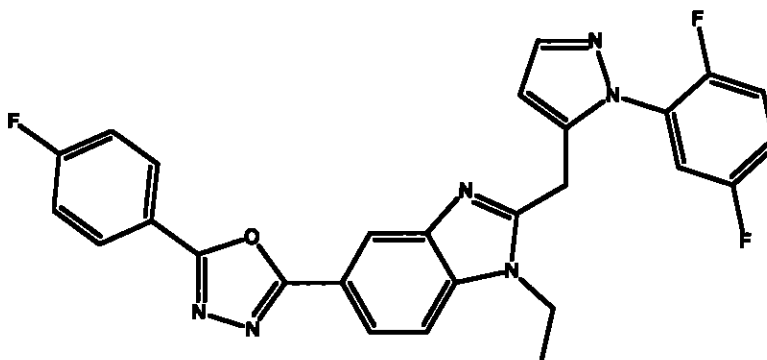
Síntesis de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-[1-(metoxiimino)etil]-1H-bencimidazol



Una mezcla de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-acetil-1H-bencimidazol (23 mg), clorhidrato de metoxilamina (15 mg, 3 eq.), y acetato de sodio (15 mg, 3 eq.) en metanol (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el solvente al vacío y se agregó bicarbonato de sodio acuoso a pH 9, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-[1-(metoxiimino)etil]-1H-bencimidazol. ¹H RMN (CDCl₃). 7,94 (d, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,38-7,40 (m, 3H); 7,27 (m, 1H); 6,19 (d, 1H); 4,32 (s, 2H); 3,87-4,10 (m, 5H); 2,30 (s, 3H); 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 7

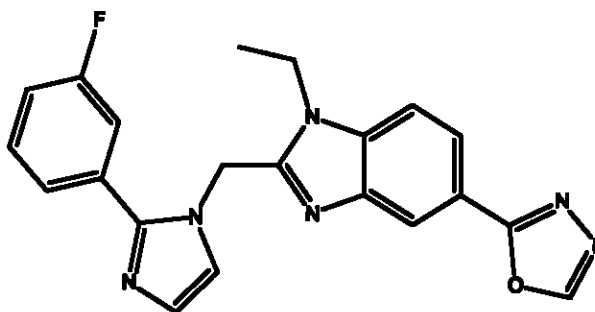
Síntesis de proporcionar 1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-[5-(4-fluorfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol



Una mezcla de 1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-1H-bencimidazol-5-carboxilato (152 mg) y 4-fluorbenzhidrazida (1,05 eq.) en oxicloruro de fósforo (6 mL) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió y se concentró, y luego se agregó agua (5 mL) al residuo. Después de ajustar a pH >7 con bicarbonato acuoso saturado, la solución se extrajo con acetato de etilo (3X), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (2X) y luego con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO_4), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía preparativa con gel de sílice para proporcionar 1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-[5-(4-fluorfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1H-bencimidazol. LCMS MH^+ 501,068.

Ejemplo 8

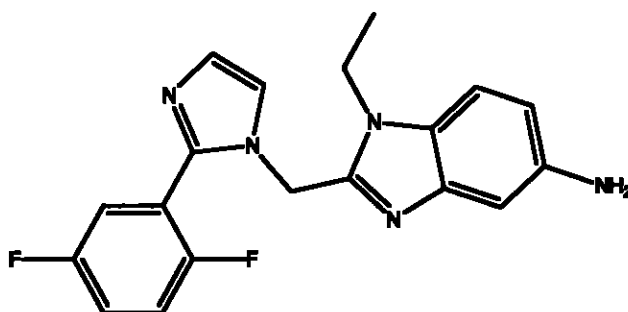
Síntesis de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol



Una mezcla de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-1H-bencimidazol-5-hidrazida (177 mg), ortoformiato de trietilo (8 mL) y ácido acético (2 mL) se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía preparativa con gel de sílice para dar 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-bencimidazol, el cual se convirtió en la sal de clorhidrato en acetato de etilo. ¹H RMN (d6 DMSO): 9,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97-7,95 (m, 2Hm), 7,87 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 1,31 (t, 3H), LCMS MH⁺ 389,4

Ejemplo 9

Síntesis de 1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-il]metil}-5-amino-1H-bencimidazol



1. Preparación de 4-Flúor-3-nitroacetanilida

Se trató 4-Flúor-3-nitroanilina (5,2 g) con anhídrido acético (1,1 eq.) en diclorometano a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, el residuo se recogió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso

(2X) y luego con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), y se concentró para proporcionar 4,7 g de 4-Flúor-3-nitroacetanilida cruda.

2. Preparación de 3-Nitro-4-(etilamino)acetanilida

Una mezcla de 4-flúor-3-nitroacetanilida cruda (4,6 g), etilamina (23 mL de 2M en THF), y carbonato de potasio (3,5 g) en DMF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y luego se calentó a 60°C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se agregó agua (150 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3X), y luego se lavaron con cloruro de sodio acuoso

saturado, se secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar 4,88 g de 3-Nitro-4-(etilamino)acetanilida cruda.

3. Preparación de N-[3-Amino-4-(etilamino)fenil]acetamida

Se colocaron 3-Nitro-4-(etilamino)acetanilida cruda (4,8 g), 10% Pd/C (0,5 g), metanol (50 mL) y acetato de etilo (200 mL) en un aparato Parr bajo hidrógeno a 50 psi (0,345 MPa) durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró para dar 4 g de N-[3-Amino-4-(etilamino)fenil]acetamida cruda.

4. Preparación de N-{2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-1-etil-1H-bencimidazol-5-il}acetamida

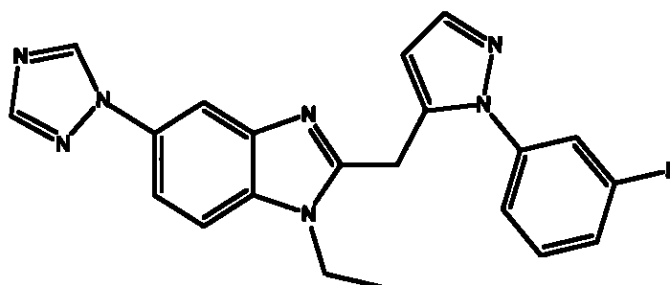
Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Método A, se convirtió la N-[3-amino-4-(etilamino)fenil] acetamida cruda a N-{2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-1-etil-1H-bencimidazol-5-il}acetamida.

5. Preparación de 1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-amino-1H-1H-bencimidazol

En un N-{1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-1H-benci-midazol-5-il}acetamida cruda se trató con HCl acuoso al 10% (20 mL) en metanol (10 mL) a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriamiento, se extrajo el metanol al vacío y se lavó la capa acuosa con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 10 con NaOH 3N, y luego se extrajo con acetato de etilo (3X), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2X) y luego con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar 986 mg de 1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-amino-1H-bencimidazol. LCMS MH^+ 354,4.

Ejemplo 10

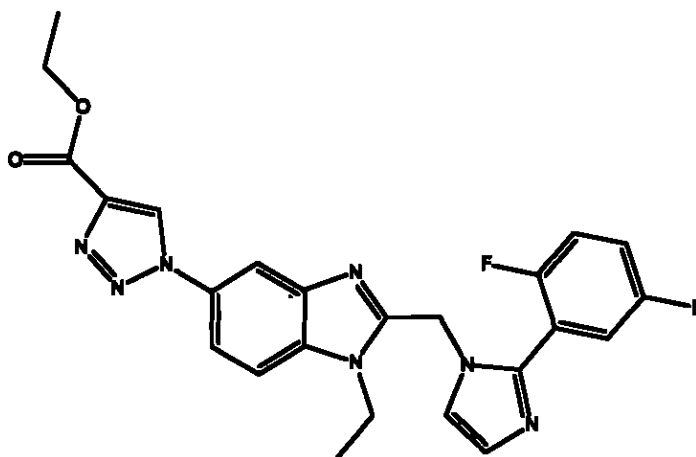
Síntesis de 1-Etil-2-{[2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-(1,2,4-triazol-1-il)-1H-bencimidazol



1-Etil-2-([2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil)-5-amino-1H-bencimidazol (274 mg) se trató con clorhidrato de N,N-dimetilformamida azina (1 eq) en tolueno (10 mL) y metoxietanol (10 mL) y se reflujo durante 6 horas. Después de enfriamiento y concentración, el residuo se trató con agua y se extrajo con diclorometano (2X). La capa acuosa se ajustó pH 8 con bicarbonato de sodio acuosos y se extrajo con diclorometano (2X). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuosos saturado, se secaron (MgSO₄), se concentraron, se purificaron por cromatografía preparativa con gel de sílice, y se trituraron con éter para proporcionar 1-Etil-2-([2-(3-fluorfenil)-pirazol-3-il]metil)-5-(1,2,4-triazol-1-il)-1H-bencimidazol, el cual se convirtió a la sal de clorhidrato en acetato de etilo. LCMS MH⁺ 406,2.

Ejemplo 11

Síntesis de 1-etil-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-(1,2,3-triazol-1-il-4-carboxilato)-1H-bencimidazol



1. Preparación de 1-Etil-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-azido-1H-bencimidazol

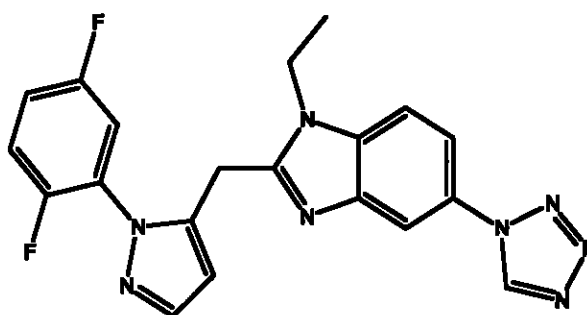
A una solución enfriada con hielo de 1-etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-amino-1H-bencimidazol (466 mg) en ácido acético (8 mL), se agregó por goteo una solución de nitrito de sodio (1,1 eq) en agua (4 mL). Después de agitar 0°C durante 1 hora, se agregó por goteo una solución de azida de sodio (1,3 eq) en agua (5 mL). Se continuó la agitación durante 0,5 horas a 0°C, y luego a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla reacción se concentró hasta un tercio del volumen, se agregó agua (10 mL) y luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso (2 X), luego se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar 641 mg del 1-Etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-azido-1H-bencimidazol crudo.

2. Preparación de éster etílico de ácido 1-{2-[2-(2,5-difluor-fenil)-imidazol-1-il]metil-1-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Una mezcla de 1-etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil}-5-azido-1H-bencimidazol (143 mg) y propiolato de etilo (1 eq.) en etanol (10 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa con gel de sílice para proporcionar éster etílico de ácido 1-{2-[2-(2,5-difluor-fenil)-imidazol-ilmetil]-1-etil-1H-benzoimidazol-5-il}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. ¹H RMN (CDCl₃): 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,47 (q, 2H), 3,86 (q, 2H), 1,43 (t, 3H), 1,04 (t, 3H), LCMS MH⁺ 460,6.

Ejemplo 12

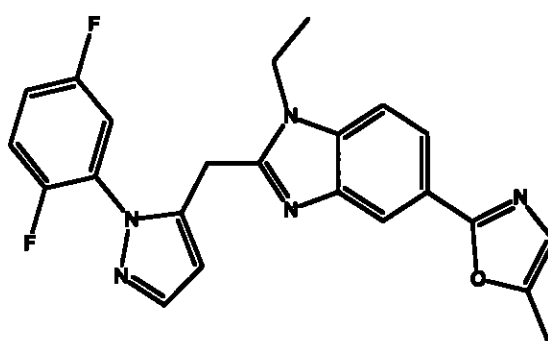
Síntesis de 1-etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)-1H-bencimidazol



Se trató 1-etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-amino-1H-bencimidazol (104 mg) con ortoformiato de trietilo (4 eq) en ácido acético (10 mL) a reflujo durante 4 horas. Después de concentrar la solución, se agregó nuevamente ácido acético, azida de sodio (4 eq), y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de enfriamiento se agregó agua (15 mL) y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (2X) y luego con cloruro de sodio acuosos saturado, se secó (MgSO₄), se concentró, y se purificó por cromatografía preparativa con gel de sílice para proporcionar 1-etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-(1, 2, 3, 4-tetrazol-1-il)-1H-bencimidazol, el cual se convirtió a la sal de clorhidrato en acetato de etilo. LCMS MH⁺ 395,018.

Ejemplo 13

Síntesis de 1-etil-2-{[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-5-(5-metil-oxazol-2-il)-1H-bencimidazol

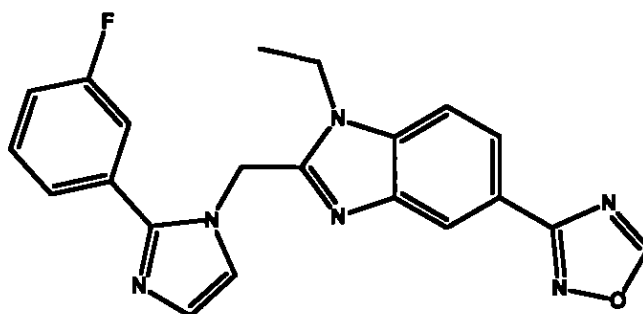


1. Preparación de 1-etil-2-{[(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil}-1H-benzimidazol-5-carboxamida de N-propargilo.

Se agrego por goteo cloruro de oxalilo (2,5 eq de 2M en diclorometano) a una solución de 1-etil-2-[[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carboxilato (368 mg) en DMF (5 gotas) y diclorometano (30 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró, el residuo se recogió en DMF (30 ml), se agregó un exceso de propargilamina, y la mezcla se agitó durante 6 horas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso diluido y luego se extrajo con diclorometano (3X). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), y se concentraron para dar 462 mg de 1-etil-2-[[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida de N-propargilo crudo.

2. Preparación de 1-etil-2-[[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil]-5-(5-metil-oxazol-2-il)-1H-benzimidazol.

Una mezcla de 1-etil-2-[[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida de N-propargilo crudo (450 mg) y acetato de mercurio(II) (1 eq) se calentó a reflujo en ácido acético (15 ml) durante 6 horas. La mezcla se concentró, se agregó carbonato de potasio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua luego con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO₄), se concentraron, y se trituraron con éter para proporcionar 1-etil-2-[[2-(2,5-difluorfenil)-pirazol-3-il]metil]-5-(5-metil-oxazol-2-il)-1H-benzimidazol, el cual se convirtió en la sal de clorhidrato en acetato de etilo. ¹H RMN (d6, DMSO): 8,16 (s, 1H), 8,09-9,01 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,36 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), LCMS MH⁺ 420,5.

Ejempl 14**Síntesis de 2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol.****1. Preparación de la oxima de 1-etil-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol}-5-carboxamida**

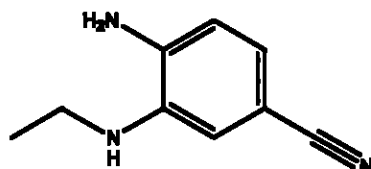
Se agregó 1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-ciano-1H-benzimidazol (340 g) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (137 mg, 2 eq) y trietilamina (03 ml, 2,2 eq) en metanol (3 ml), luego se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se concentró, se le agregó agua, se recogió el sólido y se enjuagó bien con agua y se secó para proporcionar 305 mg de oxima de 1-etil-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol}-5-carboxamida.

2. Preparación de oxima de 1-etil-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol}-5-carboxamida.

Se trató la oxima de 1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol}-5-carboxamida (161 mg) con ortoformiato de trietilo (3 ml) y un complejo de trifluoruro de boro-THF (0,1 ml) a 100°C durante 2,5 horas. Se agregó HCl 1N (0,5 ml) a la mezcla caliente; luego la reacción se enfrió y concentró. Después de enfriar en un baño de hielo se agregó hidróxido de sodio acuoso. El sólido se recogió, se enjuagó con agua y luego con éter y se secó para proporcionar 146 mg de la oxima de 1-etil-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol}-5-carboxamida, la cual se convirtió a la sal de metansulfonato en acetona. P.F. 183-186°C.

Ejemplo 15

Síntesis de 4-amino-3-etilaminobenzonitrilo



1. 4-nitro-3-clorobenzonitrilo

A una solución enfriada con hielo de 4-amino-3-clorobenzonitrilo (1g, 6,6 mmoles) en HCl concentrado (2,5 ml) además de agua (2,5 ml), se le agregó por goteo una solución enfriada de nitrito de sodio (0,74 g, 1,62 eq) en agua (3,6 ml) para mantener la temperatura de reacción a $<0^{\circ}\text{C}$. Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, se agregó la mezcla en porciones a una solución enfriada con hielo de nitrito de sodio (3,29 g, 7,22 eq) y óxido de cobre (I) (349 mg, 0,37 eq) en agua (14,5 ml). Se continuó la agitación a 0°C durante 40 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2X), se lavaron las capa orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO_4), se concentraron, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 0,80 g de 4-nitro-3-clorobenzonitrilo.

^1H RMN (CDCl_3): 7,96 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 1,65$, 8,24 Hz, 1H).

2. Preparación de 4-etilamino-3-cloro benzonitrilo

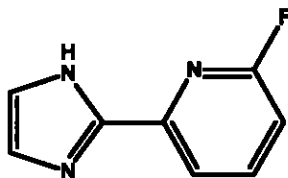
Una mezcla de 4-nitro-3-clorobenzonitrilo (0,74 g, 4,1 mmoles), carbonato de potasio (1,68 g, 12,2 mmoles), y etilamina (4 ml, 2M en THF) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó etilamina adicional (2,1 ml, 2 M en THF), se tapó el frasco, y se continuó la agitación durante 15,5 horas adicionales. Se agregó agua (50 ml) y se extrajo 2 veces con acetato (50 ml), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, luego con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar una mezcla de 3-etilamina-4-nitrobenzonitrilo y 4-etilamino-3-cloro-benzonitrilo que se llevó a cabo sin purificación adicional.

3. Preparación de 4-amino-3-etilaminobenzonitrilo

A una suspensión de 4-etilamino-3-cloro benzonitrilo (anterior) en HCl concentrado (4 ml) se le agregó hidrato de cloruro de estaño (II) (3,16 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla se vertió sobre hielo y se alcalinizó la solución con NaOH acuoso 10 N. Se extrajo la solución acuosa 2 veces con diclorometano y luego se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron. La trituración con éter proporcionó 4-amino-3-etilaminobenzonitrilo en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) : 7,00 (dd, $J = 2,65$, 7,97 Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 1,65$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 7,97$ Hz, 1H), 3,13 (q, $J = 7,14$ Hz, 1,31 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H).

Ejemplo 16

Síntesis de 2-flúor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina



1. Preparación de 2-fluorpiridina-6-carboxaldehído

Método A

2-flúor-6-metilpiridina (14,4 g, 0,13 mol) y ter-butoxibis(dimetilamino)metano (Reactivo de Bredereck; 34,9 g, 0,20 mol) se calentaron a 140°C durante 24 horas. La solución se enfrió y diluyó en THF (100ml). Se agregó periodato de sodio (75 g) en agua (400 ml) a $0-5^\circ\text{C}$, y la mezcla de reacción se agitó luego durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtró a través de celite, y el filtrado se extrajo 5 veces con éter dietílico. Se lavaron las capas de éter combinadas con agua, salmuera, y se secaron (MgSO_4). La mayor parte del solvente se extrajo por concentración a 0°C (manteniendo hielo en el baño) para proporcionar 2-fluorpiridina-6-carboxaldehído.

Método B

También puede prepararse 2-fluorpiridina-6-carboxaldehído de la manera siguiente: A una solución de diisopropilamina (6,54 ml, 1,2 equiv) en 30 ml de THF a 0°C se le agregó por goteo una solución de n-butilitio (17,1 ml, 2,5 M en hexano). La agitación se continuó durante 15 minutos a 0°C, luego se enfrió la reacción a -78°C. Se agregó por goteo 2-flúor-6-metilpiridina (4,00 ml, 38,9 mmoles) a la solución fría. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se apagó con DMF (4,52 ml, 1,5 equivalentes). La reacción se mantuvo a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó a 0°C. Se agregó la solución fría a una mezcla de periodato de sodio (24,9 g) en 120 ml de agua a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite para eliminar el precipitado y el tapón se lavó con éter. Se separó la capa orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (1 x 40 ml), luego con 0,25 M KH₂PO₄ (1 x 40 ml) y luego con salmuera (1 x 40 ml). La solución orgánica se secó (NaSO₄) y se concentró al vacío.

2. Preparación 2-flúor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina

A una solución del aldehído crudo de la etapa 1, Método B (anterior) en metanol (12 ml) se le agregó por goteo glicoxal acuoso (6,21 ml, 40% en peso en agua). La solución se enfrió a 0°C y se agregó hidróxido de amonio (6,0 ml, 28% en peso en agua). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente en aproximadamente 1 hora y luego se agitó durante 3 horas mas a temperatura ambiente. Se extrajo la mayor parte del metanol al vacío, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se diluyó con hexanos (15 ml), se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice (¼ de pulgada de profundidad por un diámetro de 1 pulgada y ¼), y el tapón se lavó con mas de 2:1 de acetato de etilo/hexanos (20 ml). Los eluyentes combinados se concentraron al vacío para obtener 1,98 g de 2-flúor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina crudo.

Ejemplo 17

Síntesis de ácido 2-flúor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina acético

1. Preparación de éster ter-butílico de ácido [2-(6-fluorpiridina-2-il)-imidazol-1-il]acético

Una mezcla de 2-flúor-6-(1H-imidazol-2-il)piridina (410 mg; 2,51 mmoles), bromoacetato de ter-butilo (539 mg; 2,76 mmoles), carbonato de potasio (520 mg; 3,77 mmoles) y N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con agua (3 x 40 ml) y salmuera 1 x 40 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron para dar éster ter-butílico del ácido [2-(6-fluorpiridin-2-il)-imidazol-1-il] acético en forma de un aceite de color naranja (630 mg). ^1H RMN (CDCl_3) 8,12 (dd, 1H), 7,82 (q, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

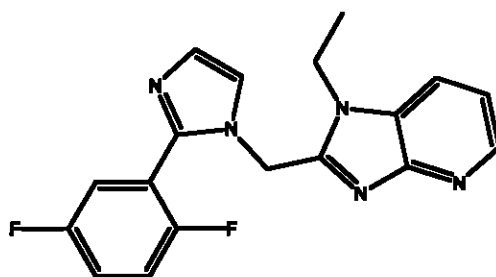
LCMS: 276-1 (M^+).

2. Preparación de ácido 2-flúor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina acético

Una solución de éster ter-butílico de ácido [2-(6-fluoropiridin-2-il)-imidazol-1-il]acético (630 mg; 2,27 mmoles) y ácido trifluoroacético (4 ml) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con HCl 3M en acetato de etilo (10 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió, se lavó con acetato de etilo y se secó para proporcionar ácido 2-flúor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina acético en forma de un sólido de color tostado. (581 mg), ^1H RMN (d_6DMSO) 8,35-8,26 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 5,40 (s, 2H). LCMS : 222,1 (MH^+).

Ejemplo 18

Síntesis de 2-([2-(2,5-di-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-b]piridina



1. Preparación de 3-etilamino-2-nitro-piridina

Se agregó etilamina enfriada con hielo (0,55 ml) a una solución de 3-flúor-2-nitropiridina (400 mg, 2,8 mmoles; preparado de acuerdo con N.Plé y G. Quéguiner, *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 475-476) en 2:1 DMF:THF (6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 0,75 horas. Se agregó agua, luego se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua luego con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO_4), y se concentraron para proporcionar 404 mg de 3-etilamino-2-nitro-piridina en forma de un sólido dorado. ^1H RMN (CDCl_3) : 7,87 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,38 (penteto, 2H), 1,4 (t, 3H). LCMS : 121,1 ($\text{MH}^+ - \text{NO}_2$).

2. Preparación de 2-amino-3-etilaminopiridina

Se colocó una mezcla de 3-etilamino-2-nitro-piridina (400 mg), 10% de paladio sobre carbono (40 mg) y 1:1 acetato de etilo:metanol (30 ml) en un aparato Parr bajo hidrógeno (50 psi) durante 50 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró y el producto se trituró con hexano para proporcionar 0,2 g de 2-amino-3-etilaminopiridina en forma de un sólido de color castaño. Se recuperó mas material a partir del filtrado. ^1H RMN (CDCl_3) : 7,59 (d, $J = 4,94$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 6,32$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 4,94, 7,69$ Hz, 1H), 3,12 (q, $J = 7,14$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H).

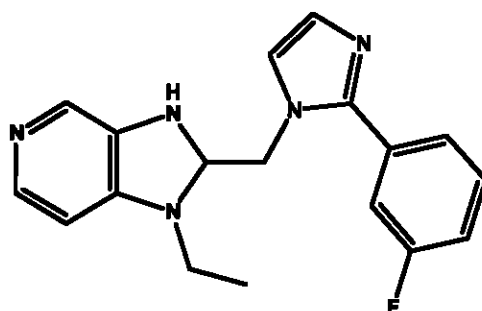
3. Preparación de 2-[[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-b]piridina

2-amino-3-etilaminopiridina (60 mg, 0,543 mmoles) y metil 1-carboximetil-2-(2,5-difluorfenil)-imidazol (193 mg, 0,76 mmoles) se usaron de acuerdo con el Ejemplo Método B para preparar 2-[[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-etil-1H-

imidazo[4,5-b]piridina, lo cual se convirtió a la sal de clorhidrato en acetato de etilo. p.f. 214-216°C. LCMS MH^+ 322,2, MH^+ 320,3.

Ejemplo 19

Síntesis de 2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de N-óxido de 3-cloro-4-nitropiridina

Se agregó por goteo peróxido de hidrógeno acuoso (30 ml de 30%) a una mezcla enfriada con hielo de 3-cloropiridina (6,0 g, 53 mmoles) en anhídrido acético (30 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se agregó agua y la mezcla se concentró. El residuo se recogió en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) y ácido sulfúrico fumante (5 ml), y luego se enfrió a 0°C. Se agregó lentamente ácido nítrico concentrado (23 ml), y se extrajo el baño de hielo. Luego se calentó la reacción a reflujo durante 2 horas, y se vertió en agua helada. Se agregó bicarbonato de amonio cuidadosamente hasta obtener pH 8, y luego se extrajo la solución con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó ($NaSO_4$), y se concentró para proporcionar 2,93 g de N-óxido de 3-cloro-4-nitropiridina en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN ($CDCl_3$) : 8,47 (d, $J = 4$ Hz, H), 8,35 (dd, $J = 5, 12$ Hz, 1H), 7,73 (ddd, $J = 4,9, 12$ Hz, 1H).

2. Preparación de N-óxido de 3-etilamino-4-nitro-3-piridina

A una solución enfriada con hielo de N-óxido de 3-cloro-4-nitropiridina (2,93 g, 16,8 mmoles) en etanol (30 ml) se le agregó etilamina (25 ml de 2M en THF). La mezcla se dejó bajo agitación durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para proporcionar N-óxido de 3-etilamino-4-nitro-3-piridina crudo en forma de un

aceite de color amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) : 8,01 (d, $J = 7$ Hz, H), 7,91 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3,31 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

3. Preparación de 3-etilamino-4-aminopiridina

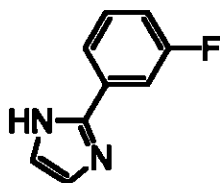
N-óxido de 3-etilamino-4-nitro-3-piridina crudo y 10% de paladio sobre carbono (1g) en metanol (30 ml) se colocaron en un aparato Parr bajo hidrógeno (60 psi) durante 2 días. Se agregó paladio sobre carbono al 10% (880 mg) y se volvió a colocar bajo hidrógeno (60 psi) durante 2 días. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró, y el producto se trituró con hexano-éter para proporcionar 1,3 g de 3-etilamino-4-aminopiridina. ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) : 7,63 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3,05 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

4. Preparación de 2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina

3-etilamino-4-aminopiridina (548 g, 3,99 mmoles) y metil 1-carboximetil-2-(3-fluorfenil)-imidazol (467 mg, 1,99 mmoles) se usaron de acuerdo con el Ejemplo 1 Método B para preparar 2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina (193 mg). ^1H RMN (CDCl_3) : 1,08 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3,89 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 3H), 7,68 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 20

Síntesis de 3-flúor-(1H-imidazol-2-il)-benceno

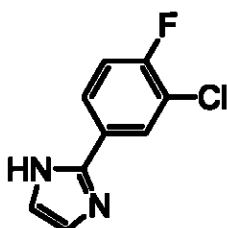


Se agregó lentamente una solución de hidróxido de amonio saturado (30 ml) a una solución de 3-fluorbenzaldehído (12,4 g, 100 mmoles) y glicoxal (17,5 ml de 40% en peso en agua, 120 mmoles) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, se extrajo la mayor parte del solvente bajo presión reducida. Se

agregó benceno y se evaporó para eliminar el agua residual. El aceite oscuro resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (2% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener un sólido de color tostado. La tritución con éter/hexano proporcionó 3-flúor-(1*H*-imidazol-2-il)-benceno en forma de un sólido blanco. LRMS *m/z* (M+1) 163,2.

Ejemplo 21

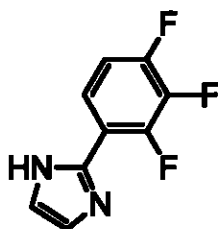
Síntesis de 3-cloro-4-flúor-(1*H*-imidazol-2-il)benceno



Una mezcla de 3-cloro-4-flúor-benzaldehído (0,032 mol), glicoxal (40% en agua, 0,038 mol) e hidróxido de amonio (28% en agua, 0,16 mol) en MeOH (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el solvente al vacío y el residuo se dividió entre agua y CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (95/5) para obtener 3-cloro-4-flúor-(1*H*-imidazol-2-il)benceno en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,88 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,17 (s, 2H), LRMS *m/z* (M+1) 197,0.

Ejemplo 22

Síntesis de 2,3,4-trifluor-(1*H*-imidazol-2-il)-benceno

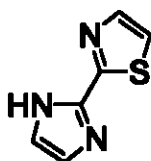


Se agregó lentamente una solución de hidróxido de amonio saturado (26 ml) a una solución de 2,3,4-trifluorbenzaldehído (5,0 g, 31,2 mmoles) y glioxal (10,75 ml de

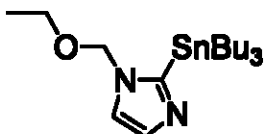
40% en peso en agua, 93,7 mmoles) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, se extrajo la mayor parte del solvente a presión reducida. Se agregó benceno y se evaporó para remover el agua residual. Esto dio como resultado un aceite oscuro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener un sólido de color tostado. La trituración con éter/hexano proporcionó 2,3,4-trifluor-(1*H*-imidazol-2-il)benceno como un sólido blanco. LRMS *m/z* (M+1) 199,10.

Ejemplo 23

Síntesis de 2-(1*H*-imidazol-2-il)-tiazol



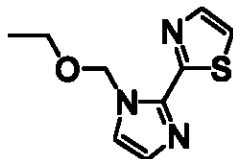
1. Preparación de 1-etoximetil-2-tributilestannamilo-1*H*-imidazol



Se agregó lentamente *n*-BuLi 1,6 *M* (12,0 ml, 19,2 mmoles) a una solución de 1-etoximetil-1*H*-imidazol [obtenible a través del procedimiento descrito en Tang, C.C.; DAvalian, D.; Huang, P.; Breslow, R. *J. Am.Chem. Soc.* 1978, 100, 3918] (2,20 g, 17,4 mmoles) en THF (30 ml) a -78°C bajo N₂. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 20 minutos, después de lo cual se agregó lentamente cloruro de tributilestaño (5,7 ml, 20,9 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se concentró la mezcla de reacción al vacío. El residuo se trituró con hexano y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró nuevamente con hexano y se filtró, y se concentró el filtrado al vacío. El residuo se trituró nuevamente con hexano y se filtró, y se concentró el filtrado al vacío. El ¹H RMN del aceite resultante indicó que una mezcla de 2:1 de 1-etoximetil-2-tributilestannamilo-1*H*-indazol: 1-etoximetil-1*H*-imidazol. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación

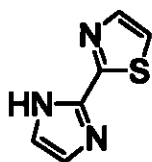
adicional. Resonancias ^1H RMN seleccionadas (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,24 (s, 2H) ppm.

2. Preparación de 2-(1-etoximetil-1H-imidazol-2-il)-tiazol



Una solución de 1-etoximetil-2-tributylestannamil-1H-imidazol crudo (experimento previo), 2-bromotiazol (1,05 ml, 11,6 mmoles, 1,0 equivalentes basados en la integración de ^1H RMN de 1-etoximetil-2-tributylestannamil-1H-imidazol crudo) y Pd (PPh_3)₄ (0,67 g, 0,58 mmoles) en tolueno (20 ml se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 . Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice, eluyendo con 2:1 de hexanos-EtOAc (+0,5% Et_3N). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se sometieron nuevamente a cromatografía evaporativa sobre gel de sílice. La elución con 2:1 de hexanos-EtOAc (+ 0,5% Et_3N) proporcionó 26% de 2-(1-etoximetil-1H-imidazol-2-il)-tiazol en forma de aceite de color amarillo brillante. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,56 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H) ppm.

3. Preparación de 3-(1H-imidazol-2-il)-tiazol

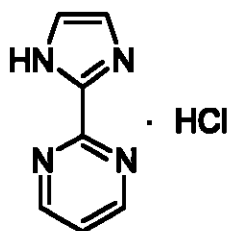


Se agregó HCl concentrado (10 ml) a una solución de 2-(1-etoximetil-1H-imidazol-2-il)-tiazol (940 mg, 4,49 mmoles) en 24 ml de 1:1 EtOH-H₂O a temperatura

ambiente. La solución se agitó a reflujo durante 3 horas. Se enfrió luego la mezcla de reacción a 0°C y se basificó mediante adición de aproximadamente 12 ml de NaOH acuoso 10 N. La mezcla se trituró nuevamente hasta aproximadamente pH 4 usando HCl concentrado. Se agregó NaHCO₃ sólido al punto de saturación y aproximadamente pH 8. Luego se extrajo la mezcla dos veces usando una mezcla de THF y EtOAc. Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta un sólido oleoso, el cual se trituró con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂. El sólido se recogió por filtración. El filtrado se concentró, y el sólido oleoso se trituró una vez mas con CH₂Cl₂. El segundo sólido resultante se recogió por filtración y se combinó con el primer sólido obtenido. El producto 1-(1H-imidazol-2-il)-tiazol, se obtuvo en forma de un sólido levemente blancuzco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (br, 1H), 7,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,14 (br, 2H) ppm.

Ejemplo 24

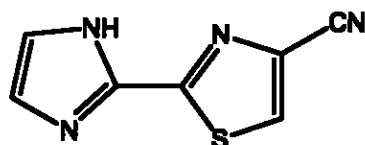
Síntesis de clorhidrato de 2-(1H-imidazol-2-il)-pirimidina



Una mezcla de 2-cianopiridina (8,0 g, 76 mmoles preparado de acuerdo con *Liebigs Ann.Chem.* 2, 1981, 333-341) y aminoacetaldehido dimetil acetal (8 g, 76 mmoles) se calentó a 100°C durante 4 horas, se enfrió, y se agregaron 100 ml de MeOH y 5 ml de HCl concentrado. La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 30 horas, se enfrió y se evaporó hasta sequedad al vacío. se agregaron 50 ml de l-PrOH al residuo y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 30 minutos y se enfrió. Se recogieron los cristales por filtración, se lavaron con éter, y se secaron para proporcionar el compuesto del título (11,5 g). ¹H RMN (DMSO): 9,08 (d, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,75 (t, 1H). LRMS calculado 146, hallado 147 (MH⁺).

Ejempl 25

Síntesis de 2-(1H-imidazol-2-il)-tiazol-4-carbonitrilo



1. Preparación de metoximetil-amida de ácido 1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-2-carbotioico

A una solución de 1-dimetilsulfamoil-1-imidazol (2,0 g, 11,4 mmoles) en 10 ml de THF anhidro a -78°C se le agregó una solución n-BuLi en Hexano (2,5 M, 4,6 ml) por goteo bajo N_2 . Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante aproximadamente una hora, se agregó por goteo isocianato de metoximetilo (1,2 g, 11,4 mmoles) a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante aproximadamente 6 horas y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de apagar con una solución de NH_4Cl acuosa saturada (120 ml), se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml x2). Se lavó el extracto con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con 3% de MeOH en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 1,2 g del compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3) : 8,60 (br, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,22 (d, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,00 (d, 6H). LRMS calculado 278, hallado 279 (MH^+).

2. Preparación de amida de ácido 1H-imidazol-2-carbotioico

Una solución de metoximetil-amida de ácido 1-dimetilsulfamoil-1H-imidazol-2-carbotioico (1,0 g, 3,6 mmoles) en ácido acético (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a 50°C durante la noche. Después de evaporar los volátiles al vacío, el residuo se dividió entre acetato de etilo (40 ml) y NaHCO_3 acuoso (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y concentró al vacío hasta un sólido (250 mg). ^1H RMN (DMSO) : 12,7 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

3. Preparación de éster etílico de ácido 2-(1H-imidazol-2-il)-tiazol-4-carboxílico.

Una mezcla de amida de ácido 1H-imidazol-2-carboxílico (200 mg), 1,57 mmoles) y bromopiruvato de etilo (340 mg, 1,57 mmoles) se calentó a 75°C durante aproximadamente 5 horas. Después de evaporar los volátiles al vacío el residuo se dividió entre acetato de etilo 40 ml) y NaHCO₃ acuoso (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice con 3% de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar 200 mg del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) : 8,15 (s, 1H), 7,20 (br, 1H), 7,10 (br, 1H), 4,33 (q, 2H), 1,23 (t, 3H). LRMS calculado 223, hallado 224 (MH⁺).

4. Preparación de amida de ácido 2-(1H-imidazol-2-il)-tiazol-4-carboxílico

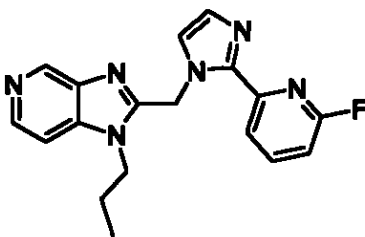
Una solución de éster etílico de ácido 2-(1H-imidazol-2-il)-tiazol-4-carboxílico (190 mg) en 5 ml de MeOH se saturó con gas NH₃ y se calentó a 60°C en un tubo sellado durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se transfirió a una frasco de fondo redondo y se evaporó al vacío hasta un sólido (150 mg). LRMS calculado 194, hallado 195 (MH⁺).

5. Preparación de 2-(1H-imidazol-2-il)-tiazol-4-carbonitrilo

A una solución de amida de ácido 2-(1H-imidazol-2-il)-tiazol-4-carboxílico (120 mg) en 2 ml de piridina anhidra se agregó 0,25 ml de POCl₃ por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se vertió en agua helada, se neutralizó con NaHCO₃ sólido, y se extrajo con 5% de MeOH en CH₂Cl₂. Se lavó el extracto con salmuera, se secó y concentró hasta un sólido (70 mg). ¹H RMN (DMSO) : 13,45 (br, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (s, 1H). LRMS calculado 176, hallado 177 (MH⁺).

Ejemplo 26

Síntesis de 2-2-(6-flúor-piridin-2-il)-imidazol-1-ilmetil-1-propil-1-H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de (3-nitro-piridin-4-il)-propil-amina

A una solución de 4-cloro-3-nitro-piridina (18,0 g, 114 mmoles) en EtOH (300 ml) se le agregó *n*-propilamina (46,9 ml, 568 mmoles) lentamente a 0°C y la mezcla de color amarillo resultante se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía evaporativa (eluyente 50% de Hex/EtOAc) para proporcionar 19,7 g (95%) de (3-nitro-piridin-4-il)-propil-amina en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) 9,16 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 6,68 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3,29 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,74 (sexteto, *J* = 1,2 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H). LRMS calculado 181,19, hallado 182,5 (MH+1).

2. Preparación de N-propil-piridina-3,4-diamina

Una solución de (3-nitro-piridin-4-il)-propil-amina (19,7 g, 109 mmoles) en MeOH absoluto (150 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y a 50 psi (0,345 MPa) en presencia de 10% de paladio sobre carbono (1,9 g) durante 15 horas. La remoción del catalizador, la concentración del filtrado, y la recristalización del residuo en diclorometano-hexano proporcionó 15,1 g (92%) de N-propil-piridina-3,4-diamina en forma de sólido de color tostado. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,02 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,56 (sexteto, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (t, 7,2 Hz, 3H). LRMS calculado 151,21, hallado 152,4 (MH+1).

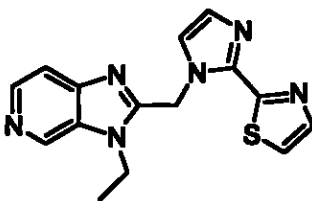
3. Preparación de 2-[2-(6-flúor-piridin-2-il)-imidazol-1-ilmetil]-1-*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.

Se agregó por goteo trimetilaluminio (11 ml de 2,0 M en tolueno, 22,4 mmoles) a una solución de N-propil-piridina-3,4-diamina (1,70 g, 11,2 mmoles) en diclorometano (50 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esto se le agregó una solución de éster metílico de ácido [2-(6-flúor-piridin-2-il)-imidazol-1-il]-acético (1,32 g, 5,61 mmoles) en diclorometano 10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de color castaño resultante se vertió en agua helada y se

filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con diclorometano y luego se lavaron los extractos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, y se cromatografió sobre gel de sílice para proporcionar 1,22 g (65%) de 2-[2-(6-flúor-piridin-2-il)-imidazol-1-ilmetil]-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H RMN (CDCl_3) 9,06 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,1, 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,68 (sexteto, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). LRMS calculado 336,37, hallado 337,6 (MH $^+$).

Ejemplo 27

Síntesis de 3-etil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de 1-óxido de 3-cloro-4-nitro-piridina

Se agregó por goteo H_2O_2 acuoso al 30% (60 ml) a una solución agitada magnéticamente de 3-cloro-piridina (12 g, 105 mmoles) en anhídrido acético (60 ml) bajo condiciones de frío (0 a 10°C). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se apagó con agua (50 ml), se diluyó con tolueno y se concentró para obtener el N-óxido crudo como un aceite con un rendimiento casi cuantitativo.

Se agregó por goteo H_2SO_4 fumante (25 ml) a una solución de 1-óxido de 3-cloro-piridina crudo en H_2SO_4 (25 ml) bajo condiciones de frío (0°C) con agitación. Se agregó cuidadosamente HNO_3 (fumante, 90%, 60 ml), a la mezcla anterior cuidadosamente para mantener el desplazamiento de cualquier exoterma bajo control, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. La mezcla resultante se calentó luego a 120°C durante 4 horas con agitación, se enfrió y se vertió en agua helada y se extrajo con CHCl_3 . La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al

vacío para proporcionar 1-óxido de 3-cloro-4-nitro-piridina en forma de un sólido de color amarillo (10 g, 55%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 1,5, 5,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).

2. Preparación de 1-óxido de 3-etilamino-4-nitro-piridina

Se suspendió K_2CO_3 anhidro (19 g, 144,5 mmoles) en una solución de 1-óxido de 3-cloro-4-nitro-piridina (10 g, 57,8 mmoles) en acetonitrilo anhidro (100 ml). Se agregó un exceso de dietilamina (2,0 M) en THF a la suspensión anterior bajo condiciones de frío (baño de hielo). Después de completar la adición de dietil amina se dejó calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se dejó durante la noche con agitación. La mezcla de reacción se filtró para eliminar K_2CO_3 y luego se evaporó el filtrado bajo presión reducida para eliminar los solventes volátiles. El residuo orgánico se sometió a cromatografía eluyendo con 30% de EtOAc-hexanos para proporcionar 1-óxido de 3-etilamino-4-nitro-piridina en forma de un sólido de color naranja (8,2 g, 78%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 8,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,8 (brs, NH), 7,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), m/z 184 $[\text{M}+1]$.

3. Preparación de N^3 -etil-piridina-3,4-diamina

Una solución de 1-óxido de 3-etilamino-4-nitro-piridina (1,5 g, 8,19 mmoles), en metanol (30 ml) se hidrogenó sobre Pd-C al 10% (1,5 g) a 50-60 psi durante 48 horas. El catalizador se removió por filtración a través de una almohadilla de celite, y el solvente se evaporó al vacío para proporcionar N^3 -etil-piridina-3,4-diamina en forma de un sólido blanco (1 g; 89%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ 7,59 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), m/z 138 $[\text{M}+1]$.

4. Preparación de N -(3-etilamino-piridin-4-il)-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acetamida

A una solución de N^3 -etil-piridina-3,4-diamina (1,06 g, 7,70 mmoles) en diclorometano anhidro (40 ml) se le agregó una solución (2,0 M) de Me_3Al (4,8 ml, 9,6 mmoles) en tolueno lentamente bajo nitrógeno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó éster metílico de ácido (2-tiazol-2-il-

460
400

imidazol-1-il)-acético (860 mg, 3,85 mmoles) a la mezcla de reacción anterior. La suspensión resultante se reflujo durante la noche y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se descompuso con unas pocas gotas de MeOH. El precipitado resultante de color castaño se suspendió en 15% de MeOH en CH₂Cl₂ (200 ml), se sometió a sonicación durante 25 minutos, se filtró a través de una almohadilla de celite, y se concentró para proporcionar una mezcla de 3-etil-2-[(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina y N-(3-etilamino-piridin-4-il)-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acetamida en una relación de 2:1 que se llevó a cabo para la etapa siguiente sin purificación adicional. Una porción del residuo crudo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 7% de MeOH-CH₂Cl₂ que contenía unas pocas gotas de NH₄OH para obtener una muestra analítica de N-(3-etilamino-piridin-4-il)-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acetamida con propósitos de caracterización; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) : δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,51, (s, 2H), 3,20 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LRMS calculado 328,38; hallado 329.

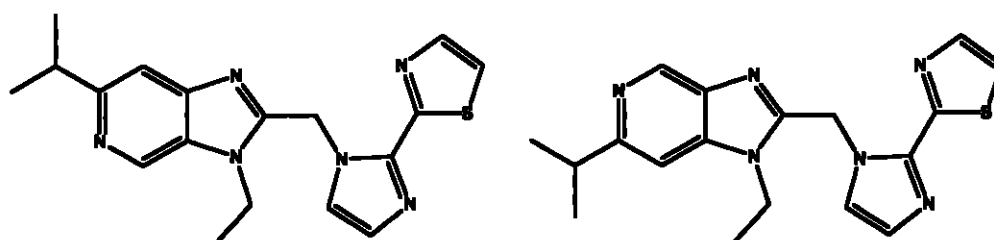
5. Preparación de 3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina

La mezcla (2:1) de la 3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina ciclada y el intermediario N-(3-etilamino-piridin-4-il)-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acetamida obtenido a partir de las condiciones de acoplamiento intermediado por Me₃Al anteriores, se disolvió en 30 ml de ácido acético y se calentó a 115°C durante la noche con agitación. Al día siguiente se separó por evaporación la mayor parte del AcOH bajo presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía eluyente con 3% de MeOH-CH₂Cl₂ que contenía unas pocas gotas de NH₄OH para proporcionar 3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina en forma de un sólido blanco. (860 mg, 73%); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) : δ 8,87 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H),

7,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,52 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LRMS calculado 310,38, hallado 311, Análisis Calculado para CHNS : C, 58,05, H 4,55, N 27,08. Hallado C 57,79; H, 4,38; N, 27,04.

Ejemplo 28

Síntesis de 3-etil-6-isopropil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina y 1-etil-6-isopropil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de ácido isobutirilacético

Una mezcla de isobutirilacetato de etilo (20,47 g, 129 mmoles) y NaOH acuoso 1,5 M (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se enfrió la solución a 0°C y se acidificó a pH 1-2 mediante lenta adición de HI concentrado (~35 ml). Luego se saturó la solución NaCl y se extrajo tres veces con EtOAc y una vez con CHCl₃. Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta 14,46 g (86%) de ácido isobutirilacético en forma de un aceite. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) revela una mezcla de las formas keto y enol (~4:1) a favor de la forma keto. Forma keto: 3,57 (s, 2H), 2,73 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) ppm. Forma enólica: 11,85 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 2,44 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,10 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H) ppm.

2. Preparación de 4-hidroxi-3-isobutiril-6-isopropil-piran-2-ona

A una solución de ácido isobutirilacético (14,45 g, 111 mmoles) en THF (200 ml) a temperatura ambiente bajo N₂ se le agregó CDI (19,8 g, 122 mmoles) en una sola porción. Se agitó la solución de color amarillo a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con 10% de

HCl acuoso (100 ml) seguido de H₂O (50 ml). Se reextrajeron los lavajes acuosos una vez con CH₂Cl₂, se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta 10,27 g (83%) de 4-hidroxi-3-isobutiril-6-isopropil-piran-2-ona en forma de un aceite amarillo. Este material es suficientemente puro para ser usado sin purificación adicional para la etapa de reacción siguiente. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 17,02 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,94 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,72 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H) ppm.

3. Preparación de 4-hidroxi-6-isopropil-piran-2-ona

Una solución de 4-hidroxi-3-isobutiril-6-isopropil-piran-2-ona (10,26 g, 45,8 mmoles) en H₂SO₄ concentrado (40 ml) se agitó a 130°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción oscura se enfrió luego a 0°C, y se le agregó con agitación hielo triturado (~200 g). La solución resultante se extrajo tres veces con Et₂O, y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice. Gradiente de elución con 3:2 hexanos-EtOAc, 1:1 EtOAc-hexanos, 2:1 EtOAc-hexanos, y 3:1 EtOAc-hexanos proporcionó 5,42 g (77%) de 4-hidroxi-4-isopropil-piran-2-ona en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 11,2 (br, 1H), 6,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,73 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H) ppm.

4. Preparación de 4-hidroxi-6-isopropil-1H-piridin-2-ona

Una mezcla de 4-hidroxi-6-isopropil-piran-2-ona (4,82 g, 31,3 mmoles) (en NH₄OH concentrado (15 ml) se agitó a 100°C en un tubo sellado durante 4 horas. Luego se transfirió la solución a un frasco de recuperación y se concentró al vacío. Se usó tolueno para remover azeotrópicamente cualquier agua remanente. Se obtuvo 4-hidroxi-6-isopropil-1H-piridin-2-ona en forma de un polvo de color tostado (4,73 g, 99%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10,96 (br s, 1H), 10,36 (br s, 1H), 5,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 2,64 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 6H) ppm.

5. Preparación de 4-hidroxi-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona

Una solución de 4-hidroxi-6-isopropil-1H-piridin-2-ona (1,76 g, 11,5 mmoles) en 55-60 ml de 50% de HNO₃ acuoso se agitó a 70°C durante 2,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en H₂O enfriado con hielo (~100 ml). La solución resultante se dejó reposar en un refrigerador durante 3,5 días. El sólido que precipita se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para proporcionar 1,28 g (56%) de 4-hidroxi-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona como cristales de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 12,30 (br s, 1H), 11,82 (br s, 1H), 5,82 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 2,71 (sept, J= 6,9 Hz, 1H), 1,13 (d, J= 6,9 Hz, 6H) ppm.

6. Preparación de 4-cloro-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona

A una suspensión de 4-hidroxi-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona (3,02 g, 15,2 mmol) en CH₃CN (60 mL) se le agregó cloruro de benciltriethylamonio (13,88, g, 61,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5-10 minutos, y luego se le agregó POCl₃ (6,25 mL, 67,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción se concentró al vacío. Luego se colocó el frasco en un baño de hielo y el residuo se trató con H₂O (~ 60 mL). La mezcla se agitó durante 4 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. El sólido que se forma durante este periodo de tiempo se recoge por filtración y luego se lava con H₂O y con una pequeña cantidad de hexanos. Se obtiene 4-Cloro-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo (2,23 g, 68%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 13,13 (br s, 1H), 6,24 (s, 1H), 2,89 (sept, J= 6,9 Hz, 1H), 1,31 (d, J= 6,9 Hz, 6H) ppm.

7. Preparación de 4-amino-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona

Una mezcla de 4-cloro-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona (700 mg, 3,23 mmol) en 6-7 mL de 7 N NH₃ en MeOH se agitó a 100°C en un tubo sellado durante 1,5 horas. Después del enfriamiento, se concentra la mezcla de reacción al vacío. El residuo se suspende en H₂O, se filtra, se lava con H₂O y se seca, obteniéndose 528 mg (83%) de 4-amino-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,96 (br s, 1H), 8,15 (br s, 2H), 5,70 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 2,58 (sept, J= 6,9 Hz, 1H), 1,11 (d, J= 6,9 Hz, 6H) ppm.

8. Preparación de 2-cloro-6-isopropil-piridin-4-ilamina

Una mezcla de 4-amino-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona (555 mg, 2,81 mmol) en POCl_3 (10 mL) se agitó a reflujo bajo N_2 durante 1,5 horas. Después de enfriamiento, la solución se concentró al vacío. Luego se colocó el frasco de reacción en un baño de hielo, y se agregó al residuo hielo triturado (~ 20 g). La mezcla se hizo girar vigorosamente durante varios minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con 20 mL adicionales de H_2O . Las lavazas acuosas fueron re-extraídas una vez con EtOAc, y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron obteniéndose 2-cloro-6-isopropil-piridin-4-ilamina en forma de un aceite de color naranja (685 mg, >100%). Este material se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) 7,27 (br s, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,77 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) ppm.

9. Preparación de Clorhidrato de 6-isopropil-piridina-3,4-dianima

Una solución de 2-cloro-6-isopropil-piridin-4-ilamina (684 mg, 3,17 mmol) en MeOH (10-15 mL) que contenía 10% de Pd/C (~ 70 mg) se agitó bajo atmósfera de H_2 (balón doblemente pegado) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una almohadilla de Celite usando MeOH, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se diluyó adicionalmente con tolueno. Luego se concentró la solución al vacío. Esto se repitió una vez más obteniéndose clorhidrato de 6-isopropil-piridina-3,4-diamina en forma de un sólido de color amarillo anaranjado (629 mg, >100%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz) 13,26 (br, 1H), 7,45, 7,40 (br m, 3H), 6,59 (s, 1H), 5,48 (br, 2H), 2,94 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) ppm.

10. Preparación de 6-isopropil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

A una mezcla de clorhidrato de 6-isopropil-piridina-3,4-diamina (265 mg, 1,41 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se le agregó AlMe_3 2,0 M en tolueno (2,12 mL, 4,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 45 minutos y luego se trató con una solución de éster metílico de ácido (2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acético (252 mg, 1,13 mmol) en 1,2-diclorometano (2 mL) a través de una cánula seguido de un enjuague de 1 mL. Luego la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con un poco de MeOH (~ 2 mL), seguido de un poco de agua y luego con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos, luego la mezcla se extrajo tres veces con CHCl₃ que contenía un poco de (~5%) MeOH. Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo crudo se trituró luego con CHCl₃, y se filtró la mezcla resultante. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de CHCl₃, y se secó obteniéndose N-(4-amino-6-isopropil-piridin-3-il)-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acetamida (173 mg, 45%) en forma de un sólido blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,52 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,04 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,74 (sept, J= 6,9 Hz, 1H), 1,13 (d, J= 6,9 Hz, 6H) ppm. El filtrado se concentró y se purificó adicionalmente por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice. La elución con 20:1 CHCl₃-MeOH seguido de 15:1 CHCl₃-MeOH proporcionó 6-isopropil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-1H-imidazo [4,5-c]piridina (160 mg, 44%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 12,23 (br, 1H), 8,97 (br, 1H), 7,94 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,23 (br, 1H), 7,20 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,82 (s, 2H), 3,14 (sept, J= 6,9 Hz, 1H), 1,30 (d, J= 6,9 Hz, 6H) ppm.

11. Preparación de 3-etil-6-isopropil-2-{[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil}-3H-imidazo[4,5-c]piridina y 1-etil-6-isopropil-2-{[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina

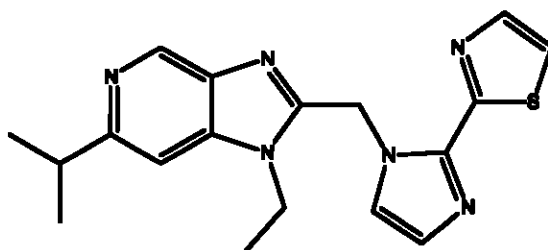
A una solución de 6-isopropil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-1H-imidazol [4,5-c]piridina (160 mg, 0,493 mmol) en DMF (1,0 mL) a temperatura ambiente bajo N₂ se le agregó Cs₂CO₃ (168 mg, 0,518 mmol) seguido de iodoetano (0,047 mL, 0,592 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluyó con agua y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Se secaron los extractos combinados sobre K₂CO₃ y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativo, revelándose con 15:1 CHCl₃-MeOH (+0,5% Et₃N). La banda menos polar (parte superior) proporcionó 45 g

(26%) de 3-etil-6-isopropil-2-{{[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 8,70 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,32 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,18 (sept, J= 6,9 Hz, 1H), 1,34 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,17 (t, J= 7,2 Hz, 3H) ppm. La banda más polar (de la parte inferior) proporcionó 74 mg (43%) de 1-etil-6-isopropil-2-{{[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 9,01 (s, 1H), 7,83 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,21 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,17 (sept, J= 6,8 Hz, 1H), 1,34 (d, J= 6,8 Hz, 6H), 1,10 (t, J= 7,2 Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 29

Síntesis selectiva de 1-etil-6-isopropil-2-{{[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de 4-etilamino-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona

A una mezcla de 4-cloro-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona (Ejemplo 28, etapa 6) (500 mg, 2,31 mmol) en CH₃CN a temperatura ambiente se le agregó EtNH₂·HCl (565 mg, 6,92 mmol) seguido de Et₃N (1,29 mL, 9,23 mmol). Luego se agitó la mezcla en un tubo sellado a 100°C durante 1,5 horas. Después de enfriarlo, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (2 x 25 mL). Las lavazas acuosas se re-extrajeron una vez con CH₂Cl₂ y luego se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a 527 mg (100%) de 4-etilamino-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo anaranjado. El material fue suficientemente puro para usarlo sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400

MHz) 11,1 (br, 1H), 8,93 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 3,37 (dq, J= 7,4, 6,8 Hz, 2H), 2,67 (sept, J= 6,8 Hz, 1H), 1,17 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J= 6,8 Hz, 6H) ppm.

2. Preparación de (2-cloro-6-isopropil-3-nitro-piridin-4-il)-etil-amina

Una mezcla de 4-etilamino-6-isopropil-3-nitro-1H-piridin-2-ona (520 mg, 2,31 mmol) en POCl_3 se agitó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriamiento se concentró la solución al vacío. El frasco de reacción se colocó luego en un baño de hielo y se agregó hielo triturado al residuo. La mezcla se hizo girar vigorosamente durante unos pocos minutos y luego se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego se extrajo la mezcla con EtOAc. El extracto se lavó con H_2O adicional (20 mL) y salmuera (20 mL). Se secó el extracto sobre Na_2SO_4 y se concentró a 0,57 g (>100%) de (2-cloro-6-isopropil-3-nitro-piridin-4-il)-etil-amina en forma de un sólido de color amarillo. El material fue suficientemente puro para usarlo sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 6,62 (br, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,91 (sept, J= 6,8 Hz, 1H), 1,33 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,26 (d, J= 6,8 Hz, 6H) ppm.

3. Preparación de Clorhidrato de N^4 -etil-6-isopropil-piridina-3,4-diamina

Una solución de (2-cloro-6-isopropil-3-nitro-piridin-4-il)-etil-amina (0,56 g, 2,30 mmol) en MeOH (20 mL) que contenía 10% Pd/C (~50 mg) se agitó bajo atmósfera de H_2 durante 3,5 horas. Luego se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite usando MeOH. El filtrado se concentró al vacío. Se agregó tolueno al residuo y luego se extrajo al vacío. Esto se repitió una vez más obteniéndose 0,46 g (93%) de clorhidrato de N^4 -etil-6-isopropil-piridina-3,4-diamina en forma de un sólido de color oscuro. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) 7,46 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,43 (q, J= 7,4 Hz, 2H), 3,03 (sept, J= 6,8 Hz, 1H), 1,35 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,33 (d, J= 6,8 Hz, 6H) ppm.

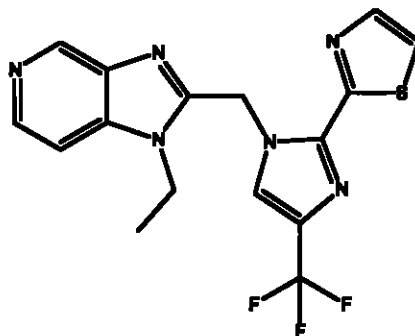
4. Preparación de 1-etil-6-isopropil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina

A una suspensión de clorhidrato de N^4 -etil-6-isopropil-piridina-3,4-diamina (126 mg, 0,582 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se le agregó AlMe_3 2,0 M en tolueno (0,35 mL, 0,728 mmol). Luego se agitó la solución resultante a

temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación se agregó una solución éster metílico de ácido (2-Tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acético (65 mg, 0,291 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a través de una cánula seguido de un enjuague de 1 mL. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento se trató con MeOH (~ 0,5 mL) y luego se diluyó con NaOH 0,5 N y CH_2Cl_2 adicional. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos y luego se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 que contenía un poco de (~5%) MeOH. Se secaron los extractos combinados sobre K_2CO_3 y se concentraron hasta 156 mg de una mezcla cruda de la 1-etil-6-isopropil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina y N-(4-amino-6-isopropil-piridin-3-il)-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acetamida deseadas. Este material se disolvió luego en AcOH (6 mL), y la solución resultante se agitó a reflujo durante 5 horas. Después e enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 0,5 N. Se re-extrajo dos veces la capa acuosa con CH_2Cl_2 , y se secaron los extractos combinados sobre K_2CO_3 y se concentraron. El material crudo se purificó por TLC preparativo. El revelado con 15:1 de CHCl_3 proporcionó 78 mg (76%) de 1-etil-6-isopropil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9,01 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,17 (sept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 30

Síntesis de 1-etil-2-{[2-(1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]metil}-1H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de 2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-tiazol

De manera análoga al procedimiento publicado (J. Med. Chem. 2000, 43, 2165-2175), se agregó 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoracetona (4,47 g, 16,6 mmol) a una solución de NaOAc (2,72 g, 33,1 mmol) en H₂O (15 mL). La solución resultante se agitó a 100°C durante 30 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se agregó una solución de 2-tiazolcarboxaldehído (1,5 g, 13,3 mmol) en MeOH (15 mL), que contenía NH₄OH concentrado (5 mL). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego se filtró y el sólido se lavó con H₂O y se secó. Se obtuvo 2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-tiazol (1,1 g, 38%) en forma de un sólido hueco blancuzco. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 13,41 (br, 1H), 7,97 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J= 3,2 Hz, 1H) ppm.

2. Preparación de Ester metílico de ácido (2-tiazol-2-il-4-trifluorometil-imidazol-1-il)-acético

A una suspensión de NaH (109 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 2,74 mmol) en THF (10 mL) a 0°C bajo N₂ se le agregó una solución de 2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-tiazol (500 g, 2,28 mmol) en THF (4 mL) a través de una cánula, seguido por un enjuague de 1 mL. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se trató con bromoacetato de metilo (0,28 mL, 2,97 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Luego se diluyó con H₂O (10 mL) y la mezcla resultante se agitó

vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla se diluyó luego con un poco de salmuera y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Se secaron los extractos combinados sobre Na_2S_4 y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía evaporativa sobre gel de sílice. La elución con 4:1 hexanos-EtOAc seguida de 3:1 de hexanos-EtOAc proporcionó 31 mg (6%) de 2-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-tiazol no reaccionado así como también 539 mg (81%) de éster metílico de ácido (2-tiazol-2-il-4-trifluorometil-imidazol-1-il)-acético. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 7,82 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,77 (s, 3H) ppm.

3. Preparación de 1-etil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

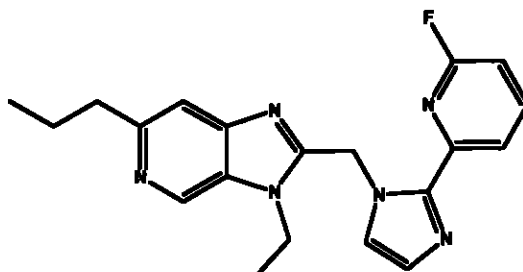
A una mezcla de N^4 -etil-piridina-3,4-diamina (94 mg, 0,687 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente bajo N_2 se le agregó a AlMe_3 2,0 M en tolueno (0,43 mL, 0,858 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se le agregó a través de una cánula una solución de éster metílico de ácido (2-tiazol-2-il-4-trifluorometil-imidazol-1-il)-acético

(100 mg, 0,343 mmol) en CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó luego a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente se trató con MeOH (~ 1 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con NaOH acuoso 0,5 N (10 mL) y luego se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo luego tres veces con CH_2Cl_2 que contenía un poco de (~5%) MeOH, y los extractos combinados se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron. La mezcla cruda de 1-etil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina y N-(4-amino-piridin-3-il)-2-(2-tiazol-2-il-4-trifluorometil-imidazol-1-il)-acetamida se disolvió en AcOH (6 mL), y la solución resultante se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH acuosos 0,5 N. Se extrajo nuevamente la capa acuosa una vez con CH_2Cl_2 , y se secaron los extractos combinados sobre K_2CO_3 y se concentraron. El residuo crudo se purificó por TLC preparativo. El revelado con 15:1 CHCl_3 -MeOH proporcionó 110 mg (85%) de 1-etil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) 9,10 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H),

7,58 (s, 1H), 7,48 (s, J= 3,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,31 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 1,24 (t, J= 7,2 Hz, 3H) ppm

Ejemplo 31

Síntesis selectiva de 3-etil-2-([2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-6-propil-3H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de N-(4-amino-6-propil-piridin-3-il)-acetamida

A una mezcla de clorhidrato de 6-propil-piridina-3,4-diamino (preparada a partir de butiril acetato de etilo tal como se describió en el **Ejemplo 28**, etapas 1-9) (187 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a 0°C bajo N_2 se le agregó piridina (0,24 mL, 3,00 mmol) seguido de DMF (2 mL) (para la solubilidad). A continuación se le agregó Ac_2O (0,104 mL, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Luego se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se secaron sobre K_2CO_3 y se concentraron hasta 114 mg de N-(4-amino-6-propil-piridin-3-il)-acetamida cruda, que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) 8,73 (br, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,63 (br, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,63 (sexteto, J= 7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J= 7,2 Hz, 3H) ppm. EM por electrospray: M/z 194 [M + 1].

2. Preparación de N³-etil-6-propil-piridina-3,4-diamina

Una solución de N-(4-amino-6-propil-piridin-3-il)-acetamida cruda (114 mg, 0,59 mmol) en THF (2,5 mL) a 0°C bajo N_2 se trató con 0,5 M $\text{EtNMe}_2\text{AlH}_3$ en tolueno (2,4 mL, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente, después de la cual se trató con $\text{EtNMe}_2\text{AlH}_3$ 0,5 M adicionales en tolueno (2,4 mL, 1,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente

durante la noche, se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se trató con Na₂CO₃ húmedo. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Luego se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró el filtrado. El material crudo se purificó parcialmente por cromatografía de capa delgada preparativa, y se reveló con 15:1 de CHCl₃-MeOH (+1% Et₃N). La banda que contenía la N³-etil-6-propil-piridina-3,4-diamina deseada no se separó bien de aproximadamente 10% de N-(4-aminoamino-6-propil-piridin-3-il)-acetamida levemente más polar no reaccionada. ambas bandas se recogieron, y se llevó la mezcla (82 mg) a la reacción siguiente.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7,74 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,10 (br, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,10 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,67 (sexto, J= 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 0,91 (t, J= 7,2 Hz, 3H) ppm. EM por electrospray: m/z 180 [M + 1].

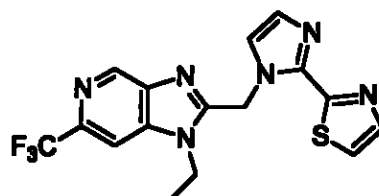
3. Preparación de 3-etil-2-([2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-6-propil-3H-imidazo[4,5-c]piridina

Una solución de N³-etil-6-propil-piridina-3,4-diamina (82 mg, ~0,45 mmol, contaminada con ~10% de N-(4-amino-6-propil-piridin-3-il)-acetamida) en 1,2-dicloroetanol (4 mL) a temperatura ambiente bajo N₂, se trató con AlMe₃ 2,0 M (0,69 mL, 1,37 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se trató con una solución de éster metílico de ácido [2-(6-fluor-piridin-2-il)-imidazol-1-il]-acético (97 mg, 0,41 mmol) en 1,2-dicloroetano a través de una cánula, seguido de un enjuague de un mL. La mezcla de reacción se agitó luego a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento se trató con MeOH (~ 2 mL) y luego se diluyó adicionalmente con NaHCO₃ acuoso saturado (~ 10 mL) y un poco de H₂O. La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos y luego se extrajo tres veces con CHCl₃ que contenía un poco de (~ 5%) MeOH. Los extractos combinados se secaron sobre K₂CO₃ y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa. El revelado con 15:1 de CHCl₃-MeOH proporcionó 77 mg de 3-etil-2-([2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-6-propil-3H-imidazo [4,5-c]piridina en forma de un sólido blancuzco. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,70 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, J= 8,0, 2,6 Hz, 1H), 7,89 (q, J= 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J= 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 2H), 4,42 (q, J= 7,2 Hz,

2H), 2,86 (m, 2H), 1,78 (sexto, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H) ppm. EM por electrospray: m/z 365 $[M + 1]$.

Ejemplo 32

Síntesis de 1-etil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de 5-Nitro-2-trifluorometil-piridin-4-ol

A una solución agitada de 4-hidroxi-trifluorometilpiridina [*Chemistry of Heterocyclic Compounds* 1997, 33, 995-996] (4g, 24,5 mmol) en H_2SO_4 concentrado (10 mL) se le agregaron por goteo 25 mL de H_2SO_4 fumante bajo condiciones de frío ($0^\circ C$). Se agregó cuidadosamente NHO_3 (fumante, 90%, 25 mL) a la mezcla anterior cuidadosamente para mantener la parte desplazable de cualquier exoterma bajo control, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. Después de calentar a $120^\circ C$ durante 6 horas con agitación, se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo manteniendo el pH alrededor de 1 con adición de una solución de NaOH 10N, y luego se extrajo con $CHCl_3$. La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío para proporcionar 5-nitro-2-trifluorometil-piridin-4-ol en forma de un sólido de color amarillo (3,4 g, 66%); ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9,33 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

2. Preparación de 4-cloro-5-nitro-2-trifluorometil-piridina

El 5-nitro-2-trifluorometil-piridin-4-ol crudo (3,4 g, 16,3 mmol) se trató con PCl_5 (5,2 g, 24,97 mmol) y $POCl_3$ (7 mL, 24,49 mmol). La mezcla resultante se calentó a $80^\circ C$ durante 18 horas, se enfrió y se vertió en agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío para proporcionar 4-cloro-5-

nitro-2-trifluorometil-piridina en forma de un aceite de color amarillo (3,71 g, 99%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,17 (s, 1H), 7,9 (s, 1H).

3. Preparación de etil-(5-nitro-2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina

A una solución de 4-cloro-5-nitro-2-trifluorometil-piridina (3,4 g, 15,0 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se le agregaron K_2CO_3 (4,15 g, 30,01 mmol), y una solución 2,0 M de EtNH_2 (15 mL, 30,01 mmol) en THF bajo condiciones de frío. La reacción se completó después de agitar a 0°C durante dos horas. La elaboración usual proporcionó etil-(5-nitro-2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina en forma de un aceite viscoso de color naranja amarillento (3,5 g, 100%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,24 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

4. Preparación de N^4 -etil-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina

Se hidrogenó etil -(5-nitro-2-trifluorometil-piridin-4-il)-amina bajo las condiciones usuales para proporcionar N^4 -etil-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

5. Preparación de 2-clorometil-1-etil-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-c]piridina

A una solución de N^4 -etil-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina (1,44 g, 7,02 mmol) en EtOH (20 mL) se le agregó la sal de HCl de 2-cloro-acetimidato de etilo (3,90 g, 24,58 mmol) y se reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con una solución de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 2-clorometil-1-etil-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (1,6 g, 95%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

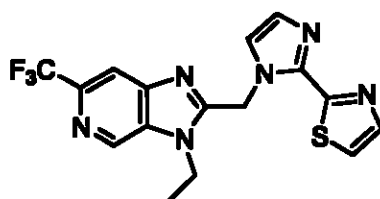
6. Preparación de 1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

Una solución de 2-clorometil-1-etil-6-trifluorometil-1H-imidazo[4,5-c]piridina (1 g, 3,8 mmol) en DMF anhidro (15 mL) se le agregó K_2CO_3 (2,68 g, 19 mmol), y 2-(1H-

imidazol-2-il)-tiazol (555 mg, 3,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El residuo crudo después de la elaboración usual se purificó eluyendo con 5% de MeOH-CH₂Cl₂, que contenía unas pocas gotas de NH₄OH para proporcionar etil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (800 mg, 80%); ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 0,9 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 4,54 (q, J= 5,4 Hz, 2H), 1,46 (t, J= 5,4 Hz, 3H); m/z 379 [M+1]

Ejemplo 33

Síntesis de 3-etil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de 5-Nitro-2-trifluorometil-piridin-4-ilamina

Se hizo burbujear gas amoníaco a través de una solución de 2-trifluorometil-4-cloro-5-nitro piridina (4,12 g, 18,23 mmol) en THF anhidro a temperatura ambiente durante 3 horas. La remoción del solvente bajo presión reducida proporcionó 5-nitro-2-trifluorometil-piridin-4-ilamina (3,6 g, 96%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

2. Preparación de 6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina

La hidrogenación descrita en los ejemplos previos proporcionó 6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (s, 1H), 8,01 (s, 1H).

3. Preparación de N³-etil-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina

Se agregaron carbonato de cesio (3,1 g, 26,88 mmol) y yoduro de etilo (1,76 g, 10,75 mmol) a una solución de 6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina (1,05 g, 8,96 mmol) en DMF anhidro (12 mL). La mezcla se calentó en un tubo sellado durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y agua. La elaboración usual y

la purificación por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc-hexanos proporcionó *N*³-etil-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina puro (600 mg, 45%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H); 6,95 (s, 1H), 3,21 (q, J= 5,4 Hz, 2H), 1,35 (t, J=5,4 Hz, 3H).

4. Preparación de 2-clorometil-3-etil-6-trifluorometil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

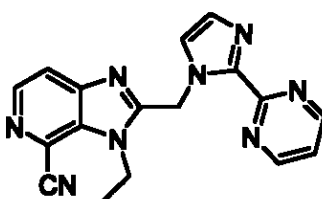
Se preparó 2-clorometil-3-etil-6-trifluorometil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina a partir de *N*³-etil-6-trifluorometil-piridina-3,4-diamina siguiendo el procedimiento descrito previamente para la preparación de 2-clorometil-1-etil-6-trifluorometil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,45 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 1,59 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

5. Preparación de 3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

Tal como se describió previamente para la preparación de 1-etil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-6-trifluorometil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, el desplazamiento nucleofílico de la 2-clorometil-3-etil-6-trifluorometil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina con el mismo 2-(1*H*-imidazol-2-il)-tiazol seguido de la elaboración usual proporcionó 3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina; ¹H RMN (CD₃OD) 9,02 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J= 3 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 4,56 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 1,52 (t, J= 7,5 Hz, 3H), *m/z* 379 [M+1]

Ejemplo 34

Síntesis de 3-etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1*H*-imidazol-1-il)metil]-3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina-4-carbonitrilo



1. Preparación de 3-etilamino-4-nitro-piridina-2-carbonitrilo

A una solución de 1-óxido de 3-etilamino-4-nitro-piridina (1 g, 6,94 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se le agregó TMSCN (1,1 mL, 8,33 mmol) y cloruro de dimetil amino carbamoilo (0,76 mL, 8,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ y agua. Se lavó la capa orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se cromatografía eluyendo con 40% de EtOAc-hexanos para proporcionar 3-etilamino-4-nitro-piridina-2-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillo (314 mg, 30%); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,82 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 4,5 Hz, 1H), 3,70 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 1,39 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

2. Preparación de 4-amino-3-etilamino-piridina-2-carbonitrilo

La hidrogenación de 3-etilamino-4-nitro-piridina-2-carbonitrilo bajo las condiciones previamente descritas proporcionó 4-amino-3-etilamino-piridina-2-carbonitrilo. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,75 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 3,35 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

3. Preparación de 2-clorometil-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se preparó 2-clorometil-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo a partir de la reacción de 4-amino-3-etilamino-piridina-2-carbonitrilo y 2-cloro acetimidato siguiendo el procedimiento previamente descrito; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,41 (q, J= 7,5 Hz, 2H), 1,23 (t, J= 7,5 Hz, 3H).

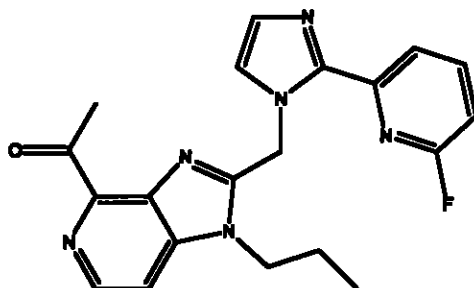
4. Preparación de 3-etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo

Se obtuvo 3-etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo a partir de 2-clorometil-3-etil-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo mediante desplazamiento nucleofílico con 2-(1H-imidazol-2-il)-pirimidina tal como se describió previamente siguiendo la elaboración usual; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,70 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 8,41 (d, J= 5,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J= 1,2

Hz, 1H), 7,31 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 6,35 (s, 2H), 4,75 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,63 (t, J= 7,2 Hz, 3H); m/z 331 [M+1].

Ejemplo 35

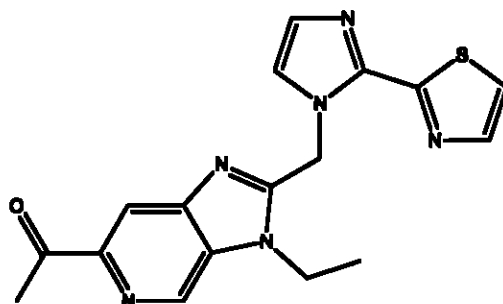
Síntesis de 1-(2-([2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-imidazo [4,5-c]piridin-4-il)etanona



A una mezcla de H₂O (5 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL) se le agregó 1-propil-2-([2-(2-fluorpirid-6-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-aza-1H-benzimidazol (168 mg, 0,5 mmol), ácido pirúvico (132 mg, 1,5 mmol), nitrato de plata (7 mg, 0,04 mmol), (NH₄)₂S₂O₈ (342 mg, 1,5 mmol), y ácido sulfúrico (98%, 100 mg, 1,0 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se neutralizó la solución acuosa a pH 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se extrajo el solvente para proporcionar 150 mg de un sólido de color castaño. La purificación mediante TLC preparativa proporcionó 6 mg de 1-(2-([2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)etanona en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) 8,48 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,88 (q, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,58 (m, 2H), 0,74 (t, 3H).

Ejemplo 36

Síntesis de 1-(3-etil-2-([2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)etanona



1. Preparación de 1-óxido de 2,5-dicloro-piridina

Una mezcla de 2,5-dicloropiridina (30 g, 0,2 mmol) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (70%, 50 g, 0,2 mmol) en 500 mL de dicloroetano, se calentó a 50°C durante la noche. Después de enfriar a -30°C se hizo burbujear gas NH₃ en la mezcla de reacción durante 5 minutos. La mezcla se filtró, se lavó el sólido con dicloroetano (50 mL), y se concentró el filtrado hasta un sólido. El sólido se mezcló con 200 mL de hexano y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriamiento se recogió el precipitado por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (19 g) en forma de un sólido de color tostado. ¹H RMN (CDCl₃): 8,40 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,22 (t, 1H).

2. Preparación de 1-óxido de 2,5-dicloro-4-nitro-piridina

A 0°C, se agregó lentamente 30% de óleo (13 mL) a HNO₃ fumante (22 mL) y se agregó lentamente la mezcla resultante a la solución de 1-óxido de 2,5-dicloro-piridina (5,2 g, 31 mmol) en H₂SO₄ concentrado. Después de la adición se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente se vertió la mezcla en hielo (120 g) y se formó gradualmente un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Se obtuvieron 3,8 g del producto en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

3. Preparación de (6-cloro-4-nitro-1-oxi-piridin-3-il)-etilamina

A una solución de 1-óxido de 2,5-dicloro-4-nitro-piridina (7 g, 33 mmol) en 100 mL de THF se le agregó una solución de Etilamina (2M, 50 mL) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporaron los volátiles al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice

con 1% de CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar 6,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. ^1H RMN (CDCl_3): 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (br, 1H), 3,25 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

4. Preparación de 1-(5-etilamino-4-nitro-piridin-2-il)-etanona

A un tubo sellado se le agregó (6-cloro-4-nitro-1-oxi-piridin-3-il)etil-amina (700 mg, 3,2 mmol), tributil-(1-etoxi-vinil)-estannano (1,75 g, 4,9 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (350 mg, 0,5 mmol), y tolueno (35 mL) y la mezcla se desgaseificó durante 30 minutos. Se calentó la reacción a 75°C durante 16 horas y luego se enfrió nuevamente a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla una solución de HCl 6N (20 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se neutralizó la fase acuosa hasta que fue básica con NaHCO_3 saturado. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . Se extrajo el solvente al vacío y la purificación de la columna evaporativa proporcionó 310 mg del producto en forma de un sólido de color naranja. ^1H RMN (CDCl_3) 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96 (br, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,92 (t, 3H). LRMS 210,1 (MH^+).

5. Preparación de 1-(4-amino-5-etilamino-piridin-2-il)-etanona

Una mezcla de 1-(5-etilamino-4-nitro-piridin-2-il)-etanona (310 mg, 1,5 mmol) y 10% de Pd/C (50 mg) en etanol (10 mL) se agitó bajo hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 65 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (CD_3OD) 7,61 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,26 (q, 2H), 2,53 (s, 3H), 0,90 (t, 3H). LRMS 180,5 (MH^+).

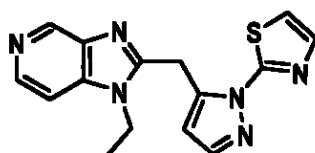
6. Preparación de 1-(3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)-etanona

Una mezcla de 1-(4-amino-5-etilamino-piridin-2-il)-etanona (54 mg, 0,3 mmol), ácido (2-tiazol-2-il-imidazol-1-il)-acético (61 mg, 0,3 mmol), EDCI (60 mg, 0,3 mmol), y piridina (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y luego se vertió en agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se secaron las capas orgánicas

combinadas sobre Na_2SO_4 . El solvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en ácido acético (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas y se agregó una solución saturada de NaHCO_3 para neutralizar la reacción. Se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . Se extrajo el solvente al vacío y la purificación por TLC preparativo proporcionó 25 mg del producto en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) 8,79 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,02 (q, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,86 (t, 3H). LRMS 353,2 (MH^+).

Ejemplo 37

Síntesis de 1-etil-2-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de éster etílico de ácido (2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-acético

Una mezcla de tiazol-2-ilhidracina (2,2 g, 19,1 mmol) y éster etílico de ácido 3,5,5-trietoxi-pent-2-enoico (70% de pureza, 7,1 g, 19,1 mmol) se reflujo en ácido acético durante la noche. Se extrajo el ácido acético. Al residuo se le agregó NaHCO_3 (ac.) (40 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se filtró el material insoluble. Se secó la capa orgánica y se extrajo el solvente. Se sometió el crudo a separación de columna (hexano/acetato de etilo 3:1) para proporcionar 0,83 g de éster etílico de ácido (2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-acético en forma de un aceite.

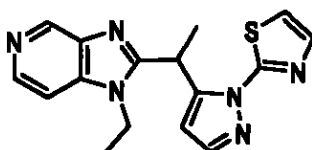
2. Preparación de 1-etil-2-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina

A una solución de N^4 -etil-piridina-3,4-diamina (156 mg, 1,14 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó por goteo trimetilaluminio (2M en tolueno) (1,4 mL, 2,85 mmol) bajo N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de éster etílico de ácido tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-acético (270 mg, 1,14 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se reflujo durante 25 horas. Por enfriamiento se apagó la reacción con agua por goteo y se agregaron (20 mL) de DCM. Se separó la capa orgánica y la capa

acuosa se extrajo con (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. Se agregó al residuo ácido acético (10 mL). La solución se reflujo durante 3,5 horas. Se extrajo el ácido acético al vacío y el residuo se purificó mediante PTLC (10% metanol en DCM) para proporcionar 45 mg de 1-etil-2-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina en forma de un sólido. ¹H RMN (CDCl₃) 9,00 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 1,36 (t, 3H).

Ejemplo 38

Síntesis de 1-etil-2-[1-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de éster etílico de ácido 2-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-propiónico

Una mezcla de éster etílico de ácido (2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-acético (100 mg, 0,42 mmol), yoduro de metilo (66 mg, 0,46 mmol) y carbonato de cesio (151 mg, 0,46 mmol) en DMF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con NH₄Cl (ac.) (6 mL) y acetato de etilo (30 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. Se purificó el crudo mediante PTLC (hexano/acetato de etilo 3:1) para proporcionar 90 mg de éster etílico de ácido 2-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-propiónico en forma de un aceite.

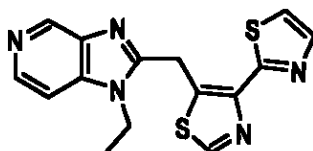
2. Preparación de 1-etil-2-[1-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina

A una solución de N⁴-etil-piridina-3,4-diamina (44 mg, 0,32 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó por goteo trimetilaluminio (2M en tolueno)(0,5 mL, 1 mmol) bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de éster etílico de ácido tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-propionico (80 mg, 0,32 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se reflujo durante 3 días. Mediante enfriamiento, la reacción se

apagó con agua, y se agregó por goteo DCM (20 mL). Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. El residuo se purificó por PTLC (10% metanol en DCM) para proporcionar 49 mg de 1-etil-2-[1-(2-tiazol-2-il-2H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina en forma de un sólido. ^1H RMN (CDCl_3) 9,05 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,85 (q, 1H), 4,19 (q, 2H), 1,85 (d, 3H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 39

Síntesis de 2-[2,4'-biotiazolil-5'-ilmetil-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina



1. Preparación de éster etílico de ácido 4-oxo-4-tiazol-2-il-butírico

A una solución agitada de 2-trimetilsilanil-tiazol (2,6 g, 16,53 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó una solución de éster etílico de ácido 3-clorocarbonil-propiónico (5,4 g, 32,81 mmol) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregó 5% de NaHCO_3 (30 mL) y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x50 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se extrajo el solvente. El residuo se separó por columna (cloruro de metileno) para proporcionar éster etílico de ácido 1,9 g de 4-oxo-4-tiazol-2-il-butírico.

2. Preparación de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxo-4-tiazol-2-il-butírico

A una solución de éster etílico de ácido 4-oxo-4-tiazol-2-il-butírico (1,9 g, 8,91 mmol) en DCM (30 mL) se le agregó una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (3,4 g, 8,91 mmol) en DCM (20 mL) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le agregó NaHCO_3 al 5% (40 mL). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 40 mL). Las capas

orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. El residuo se purificó en columna (hexanos/acetato de etilo 3:1) para proporcionar 2,2 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxo-4-tiazol-2-il-butírico.

3. Preparación de éster etílico de ácido [2,4']bitiazolil-5'-il-acético

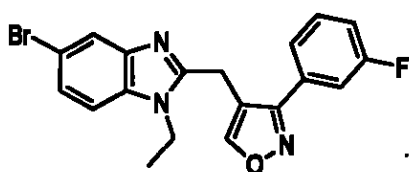
A una solución de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxo-4-tiazol-2-il-butírico (2,2 g, 7,53 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se le agregó tioformamida (recientemente preparada a partir de formamida y P_2S_5 en 1,4-dioxano) (22,59 mmol). La mezcla se reflujo durante la noche. Se extrajo el solvente y al residuo se le agregó $NaHCO_3$ (ac.) (40 mL) y DCM (100 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x40 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se extrajo el solvente. Se purificó el crudo por columna (1% de metanol en DCM) para proporcionar 0,45 g de éster etílico de ácido [2,4']bitiazolil-5'-il-acético.

4. Preparación de 2-[2,4']bitiazolil-5'-ilmetil-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina

A una solución de N^4 -etil-piridina-3,4-diamina (237 mg, 1,73 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó por goteo trimetilaluminio (2M en tolueno) (2,2 mL, 4,4 mmol) bajo N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de éster etílico de ácido [2,4']bitiazolil-5'-il-acético (440 mg, 1,73 mmol) en DCM (2 mL). La mezcla se reflujo durante 3 días. Por enfriamiento se apagó la reacción con agua y se agregó DCM por goteo (40 mL). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. El residuo se purificó mediante PTLC (10% metanol en DCM) para proporcionar 80 mg de 2-[2,4']bitiazolil-5'-ilmetil-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina en forma de un sólido. ^1H RMN ($CDCl_3$) 9,05 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 40

Síntesis de 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol



1. Preparación de 3-(5-bromo-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)-1-(3-fluor-fenil)-propan-1-ona

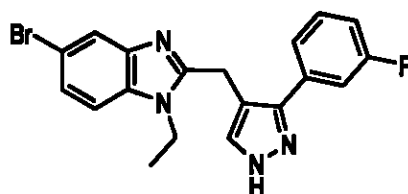
A una solución de 1-(3-fluor-fenil)-etanona (0,55 g, 4,0 mmol) en THF (30 mL) a -78°C bajo N_2 se le agregó LDA (2M en hexanos, 2,0 mL, 4,0 mmol). Después de 10 minutos, se agregó 5-bromo-2-clorometil-1-etil-1H-benzimidazol (1 g, 3,65 mmol) en THF (5 mL). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora adicional y luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Luego se apagó la reacción con NH_4Cl . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Mediante secado se extrajo el solvente orgánico para proporcionar 1,2 g de 3-(5-bromo-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)-1-(3-fluor-fenil)-propan-1-ona en forma de un aceite de color amarillo.

2. Preparación de 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetil]-1H-benzimidazol

Una mezcla de 3-(5-bromo-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)-1-(3-fluor-fenil)-propan-1-ona (0,1 g, 0,27 mmol) y tris(dimetilamino)metano (0,077 g, 0,54 mmol) se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 6 horas. Se extrajo el material volátil al vacío. Al residuo se le agregó EtOH (5 mL) e hidroxilamina (1,1 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 2 horas. Se extrajo el solvente. Al residuo se le agregó NaHCO_3 (ac.) (10 mL) y DCM (30 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. El crudo se purificó mediante PTLC (acetato de etilo/hexanos 1:1) para dar 62 mg de 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-isoxazol-4-ilmetil]-1H-benzimidazol en forma de un sólido. ^1H RMN (CDCl_3) 8,40 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,31-7,52 (m, 4H), 7,18-7,22 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,04 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

Ejemplo 41

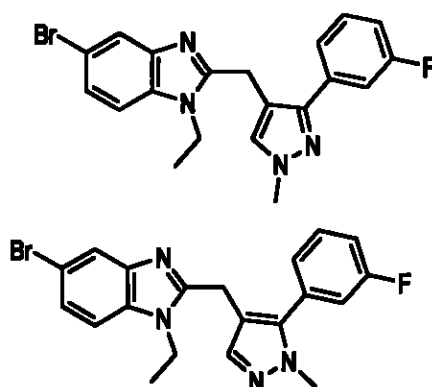
Síntesis de 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzimidazol



Una mezcla de 3-(5-bromo-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)-1-(3-fluor-fenil)-propan-1-ona (0,1 g, 0,27 mmol) y tris(dimetilamino)metano (0,077 g, 0,54 mmol) se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 6 horas. El material volátil se extrajo al vacío. Al residuo se le agregó EtOH (5 mL) y acetato de hidracina (1,1 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 2 horas. Se extrajo el solvente. Al residuo se le agregó NaHCO₃ (ac.) (10 mL) y DCM (30 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x15 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se extrajo el solvente. Se purificó el producto crudo por PTLC (acetato de etilo/hexanos 1:1) para proporcionar 71 mg de 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzimidazol en forma de un sólido. LRMS: calc. 399,3, hallado [M+1] 401,0.

Ejemplo 42

Síntesis de 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzimidazol y 5-bromo-1-etil-2-[5-(3-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzimidazol

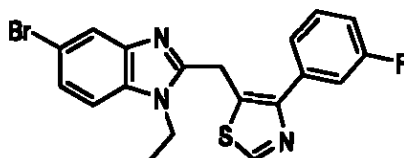


Una mezcla de 3-(5-bromo-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)-1-(3-fluor-fenil)-propan-1-ona (0,1 g, 0,27 mmol) y tris(dimetilamino)metano (0,077 g, 0,54 mmol) se calentó a 60°C en un tubo sellado durante 6 horas. El material volátil se extrajo al vacío. Al residuo se le agregó EtOH (5 mL) y metil hidracina (1,1 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 2 horas. Se extrajo el solvente. Al residuo se le agregó NaHCO₃ (ac.) (10

mL) y DCM (30 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x 15 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se extrajo el solvente. El producto crudo se purificó mediante PTLC (acetato de etilo/hexanos 1:1) para proporcionar 41 mg de 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol y 18 mg de 5-bromo-1-etil-2-[5-(3-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol. 5-bromo-1-etil-2-[3-(3-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol: ^1H RMN (CDCl_3) 7,88 (s, 1H), 7,27-7,42 (m, 4H), 7,00-7,20 (m, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,15 (t, 3H). 5-bromo-1-etil-2-[5-(3-fluor-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-benzoimidazol: ^1H RMN (CDCl_3) 7,81 (s, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,00-7,18 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 3,90 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 43

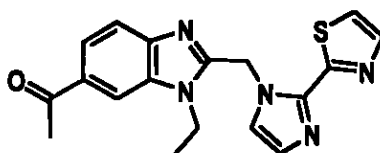
Síntesis de 5-bromo-1-etil-2-[4-(3-fluor-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-benzoimidazol



Una mezcla de 3-(5-bromo-1-etil-1H-benzoimidazol-2-il)-1-(3-fluor-fenil)-propan-1-ona (0,2 g, 0,53 mmol) y bromo (0,1 g, 0,62 mmol) se reflujo en 1,4-dioxano durante 2 horas. A la solución se le agregó tioformamida (recientemente preparada a partir de formamida y P_2S_5 1,4-dioxano) (1,3 mmol). La mezcla se reflujo durante la noche. El solvente se extrajo y se le agregó al residuo NaHCO_3 (ac.) (15 mL) y DCM (40 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x30 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se extrajo el solvente. El producto crudo se purificó mediante PTLC (5% metanol en DCM) para proporcionar 26 mg de 5-bromo-1-etil-2-[4-(3-fluor-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-benzoimidazol. ^1H RMN (CDCl_3) 8,78 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 4H), 7,11-7,19 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,90 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 44

Síntesis de 1-[3-etil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-il]-etanona



1. Preparación de (5-cloro-2-nitro-fenil)-etil-amina

Una mezcla de 4-cloro-2-fluornitrobenceno (5 g, 28,48 mmol), etilamina (2M en THF, 24 mL, 48 mmol), y D_2CO_3 (7,9 g, 57 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se extrajo. Al residuo se le agregó acetato de etilo (80 mL) y salmuera (40 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se extrajo el solvente para proporcionar 5 g de 5-cloro-2-nitro-fenil)-etil-amina.

2. Preparación de 1-(3-etilamino-4-nitro-fenil)-etanona

Una mezcla de 5-cloro-2-nitro-fenil)-etil-amina (1 g, 4,98 mmol), tributil-(1-etoxivinil)estannano (2,7 g, 7,48 mmol) y diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (175 mg, 0,25 mmol) en tolueno (80 mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 5 horas. Por enfriamiento se agregaron a la mezcla agua (30 mL) y HCl (conc. a 30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con NaOH (2 N) y se extrajo con DCM (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. El residuo se purificó en columna (hexanos/acetato de etilo 3:1) para proporcionar 0,98 g de 1-(3-etilamino-4-nitro-fenil)-etanona.

3. Preparación de 1-(4-amino-3-etilamino-fenil)-etanona

A una botella Parr que contenía 1-(3-etilamino-4-nitro-fenil)-etanona (0,98 g, 4,7 mmol) en etanol (40 mL) se le agregó 10% de Pd/C (100 mg). La botella Parr se selló en un agitador mecánico, se evacuó y luego se purgó con nitrógeno seguido de hidrógeno. Se presurizó el sistema a 50 psi (0,345 MPa) de hidrógeno a temperatura ambiente y se inició la agitación mecánica. Después de dos horas se interrumpió la agitación y se purgó el sistema con nitrógeno antes de abrir el recipiente. La mezcla de

reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío, para proporcionar 0,76 g de 1-(4-amino-3-etilamino-fenil)-etanona.

4. Preparación de 1-(2-clorometil-3-etil-3H-benzoimidazol-5-il)-etanona

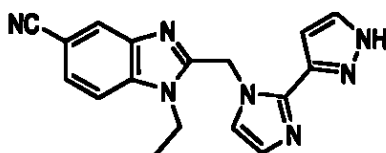
Una mezcla de 1-(4-amino-3-etilamino-fenil)-etanona (300 mg, 1,69 mmol) y clorhidrato de 2-cloroacetamida (804 mg, 5,1 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se reflujo durante 3 horas. Se extrajo el solvente, y el residuo se trató con NaHCO_3 (5%, 20 mL) y DCM (50 mL). La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con DCM (2x40 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas y se extrajo el solvente para proporcionar 389 mg de 1-(2-clorometil-3-etil-3H-benzoimidazol-5-il)-etanona.

5. Preparación de 1-[3-etil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-il]-etanona

Una mezcla de 1-(2-clorometil-3-etil-3H-benzoimidazol-5-il)-etanona (150 mg, 0,63 mmol), 2-(1H-imidazol-2-il)-tiazol (95 mg, 0,63 mmol) y K_2CO_3 (262 mg, 1,9 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó salmuera (6 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x29 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se extrajo el solvente. El residuo se purificó mediante PTLC (10% de metanol en DCM) para proporcionar 90 mg de 1-[3-etil-2-(2-tiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-3H-benzoimidazol-5-il]-etanona en forma de un sólido ^1H RMN (CDCl_3) 8,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,33 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 45

Síntesis de 1-etil-2-[2-(1H-pirazol-3-il)-imidazol-1-ilmetil]-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo



1. Preparación de éster ter-butilico de ácido 3-(1H-imidazol-2-il)-pirazol-1-carboxílico

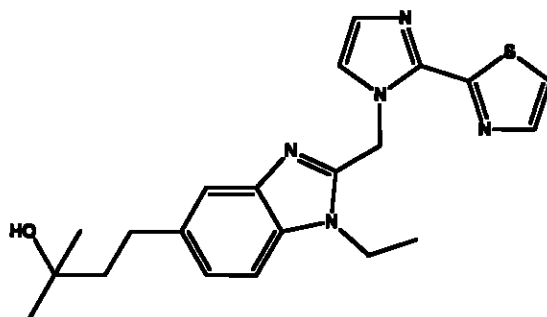
Una mezcla de 1H-pirazol-3-carbaldehído (1g, 10,4 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (11,4 mmol) y N,N-dimetilpiridina (20 mg) en DCM (15 mL) y metanol (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo el solvente. Al residuo se le agregó glicoxal (6 mL) e hidróxido de amonio (8 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregó a la mezcla ácido acético por goteo a pH ~ 7. El solvente se extrajo y se agregó DCM (50 mL) y salmuera (30 mL) al residuo. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x 40 mL). Las capas orgánicas se secaron y se extrajo el solvente para proporcionar 1,8 g de éster terbutílico de ácido 3-(1H-imidazol-2-il)-pirazol-1-carboxílico.

2. Preparación de 1-etil-2-[2-(1H-pirazol-3-il)-imidazol-1-ilmetil]-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo

Tal como se describió previamente, el desplazamiento nucleofílico de 2-clorometil-1-etil-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo con éster terbutílico de ácido 3-(1H-imidazol-2-il)-pirazol-1-carboxílico seguido de la elaboración usual proporcionó 1-etil-2-[2-(1H-pirazol-3-il)-imidazol-1-ilmetil]-1H-benzoimidazol-5-carbonitrilo; ^1H RMN (CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,46 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 6,79 (br s, 1H), 6,10 (s, 2H), 4,22 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 0,88 (t, J= 7,2 Hz, 3H); m/z 318 [M+1].

Ejemplo 46

Síntesis de 4-(1-etil-2-[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-bencimidazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol



1. Preparación de 4-(1-etil-2-[(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-bencimidazol-5-il)-2-metil-1-but-3-in-2-ol

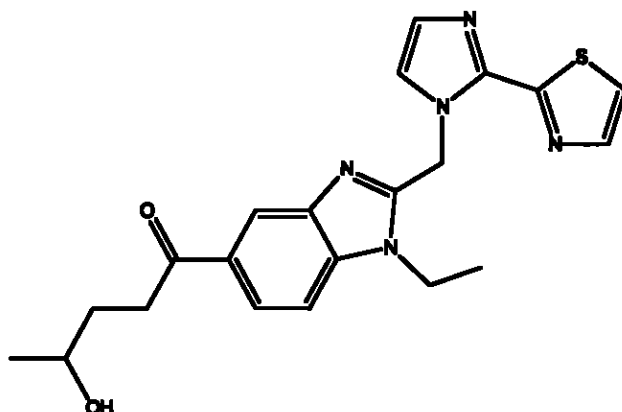
A la solución de 1-etil-5-bromo-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-bencimidazol (100 mg, 0,26 mmol) en *i*-Pr₂NH (5 mL) se le agregó (PPh₃)₄ (15 mg, 0,013 mmol), CuI (5 mg, 0,026 mmol), y 2-metil-but-3-in-2-ol (250 µL, 2,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 20 horas, y luego se diluyó con agua. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y se extrajo el solvente para proporcionar 76 mg de un aceite de color castaño. La purificación por TLC preparativa proporcionó 40 mg del producto en forma de un sólido de color amarillo. LCMS 392,37 (MH⁺).

2. Preparación de 4-(1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-bencimidazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol.

A una botella Parr que contenía 4-(1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-bencimidazol-5-il)-2-metil-1-but-3-in-2-ol (40 mg, 0,1 mmol) en etanol (10 mL) se le agregó 10% de Pd/C (50 mg). La botella Parr se selló en un agitador mecánico, se evacuó y luego se purgó con nitrógeno seguido de hidrógeno. El sistema se presurizó a 40 PSI (27,56 MPa) de hidrógeno a temperatura ambiente y se inició la agitación mecánica. Después de 2 horas, se interrumpió la agitación y se purgó el sistema con nitrógeno antes de abrir el recipiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. Se obtuvieron 25 mg del producto en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) 7,85 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,22 (d, 6H), 1,01 (t, 3H). LCMS 396,38 (MH⁺).

Ejemplo 47

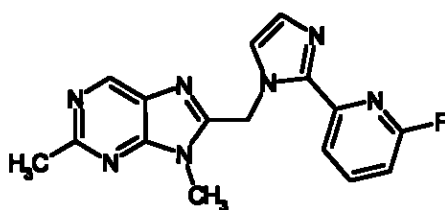
Síntesis de 1-(1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-bencimidazol-5-il)-4-hidroxipentan-1-ona



Al sistema de bi-capas de HCl 3N (5 mL) y CH₂Cl₂, se le agregó 5-(1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-bencimidazol-5-il)-pent-4-in-2-ol (107 mg, 0,27 mmol), PdCl₂ (5 mg, 0,028 mmol), y *n*-Bu₄NCl (17 mg, 0,056 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, y se virió en una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se extrajo con CH₂Cl₂, y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se extrajo el solvente y la purificación por TLC preparativa proporcionó 61 mg del producto en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) 8,44 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,19 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,25 (d, 3H), 1,09 (t, 3H). LCMS 410,2 (MH⁺).

Ejemplo 48

Síntesis de 8-[[2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,9-dimetil-9H-purina



1. Preparación de 6-amino-4-cloro-2,N-dimetil-5-nitropirimidina

A una solución de 4,6-dicloro-2-metil-5-nitropirimidina (3,2 g, 15,4 mmol) en hexano (30 mL) se le agregó por goteo una solución de metilamina (15,4 mL en THF 1M, diluido con 10 mL de hexano). Después de adición se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío hasta convertirse en un sólido. Después de disolver el sólido en 50 mL de CH₂Cl₂, se lavó la solución resultante

con HCl 0,1N (20 mL) y agua (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta convertirse en un sólido amarillo (3,0 g.). ¹H RMN (CDCl₃) 7,7 (bs, 1H), 3,10 (d, 3H), 2,55 (s, 3H).

2. Preparación de 2-N-dimetil-4,5-diaminopirimidina

Una mezcla de 6-amino-4-cloro-2N-dimetil-5-nitopirimidina (1,0 g, 0,5 mmol), NaOH (40 mg, 1 mmol) y 1,0 g de Pd/C al 10% en 50 mL de THF acuoso al 2% se hidrogenó a 50 psi (0,345 MPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró al vacío, y el sólido obtenido se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 10/1/0,1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) 7,64 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 3,02 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,90 (bs, 2H).

3. Preparación de 8-clorometil-2,9-dimetil-9H-purina

Una solución de 2,N-dimetil-4,5-diaminopirimidina (180 mg, 1,3 mmol) y clorhidrato de cloroacetimidato de etilo (310 g, 2,0 mmol) en dicloroetano (10 mL) se calentó a reflujo durante 17 horas y se enfrió. La mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua, se secó y concentró para proporcionar la 8-clorometil-2,9-dimetil-9H-purina.

4. Preparación de 8-[[2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-2,9-dimetil-9H-purina

Una mezcla de 8-clorometil-2,9-dimetil-9H-purina (40 mg, 0,2 mmol), 2-fluor-6-(1H-imidazol-2-il)-piridina (40 mg, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (55 mg, 0,4 mmol) en 2 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃): 8,92 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,88 (q, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,8 (s, 3H). LRMS calc. 323, hallado 324 (MH⁺).

Ejemplo 49

Se prepararon los ejemplos siguientes esencialmente de acuerdo con los procedimientos de los ejemplos previos.

- a) 3-metil-2-(2-oxazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina
- b) 3-etil-2-(2-[1,3,4]oxadiazol-2-il-imidazol-1-ilmetil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina
- c) 3-etil-2-[2-(3-metil-piridin-2-il)-imidazol-1-ilmetil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina

Ejemplo 50

Los ejemplos que se dan en las Tablas 1 – 8 se prepararon de acuerdo con los métodos provistos en los ejemplos previos.

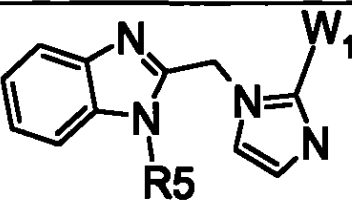
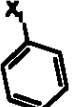
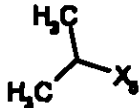
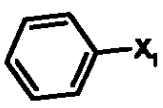
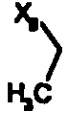
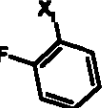
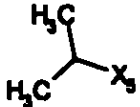
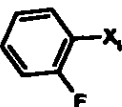
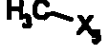
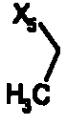
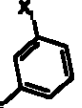
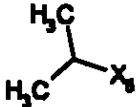
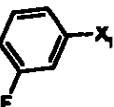
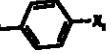
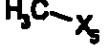
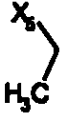
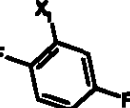
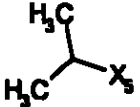
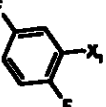
TABLA 1						
Cmp. #	R5	W1	P.M.	RT	Masa	GC/FID o LC/MS
100			302.3792	1.60	303.1	LC/MS
101			316.406	1.80	317.1	LC/MS
102			316.406	1.80	317.1	LC/MS
103			320.3693	5.06		GC/FID
104			334.3961	5.07		GC/FID
105			334.3961	5.17		GC/FID
106			306.3425	5.12		GC/FID
107			320.3693	5.11		GC/FID
108			334.3961	5.10		GC/FID
109			334.3961	5.20		GC/FID
110			334.3961	5.21		GC/FID
111			324.3326	4.95		GC/FID
112			338.3594	4.95		GC/FID
113			352.3862	4.95		GC/FID
114			352.3862	5.05		GC/FID

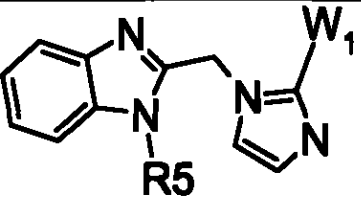
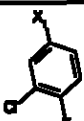
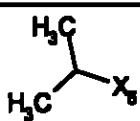
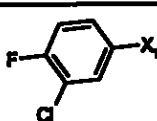
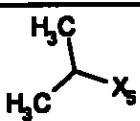
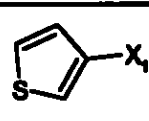
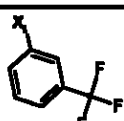
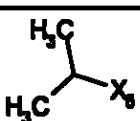
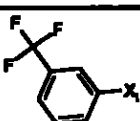
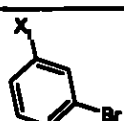
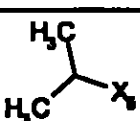
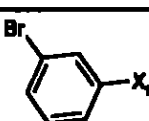
TABLA 1						
Cmp. #	R5	W1	P.M.	RT	Masa	GC/FID o LC/MS
115			354.8144	5.43		GC/FID
116			368.8412	5.42		GC/FID
117			368.8412	5.51		GC/FID
118			308.4074	5.27		GC/FID
119			322.4342	5.26		GC/FID
120			322.4342	5.37		GC/FID
121			356.3495	4.99		GC/FID
122			370.3763	4.98		GC/FID
123			384.4031	4.98		GC/FID
124			384.4031	5.07		GC/FID
125			367.2485	5.68		GC/FID
126			381.2753	5.67		GC/FID
127			395.3021	5.65		GC/FID
128			395.3021	5.74		GC/FID
129			322.7975	1.67	323.1	LC/MS

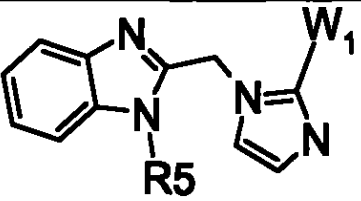
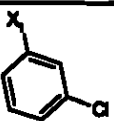
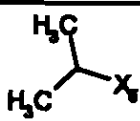
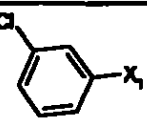
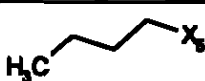
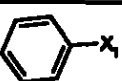
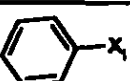
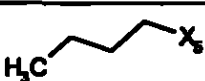
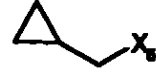
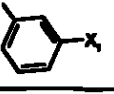
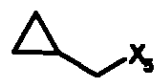
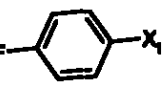
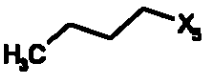
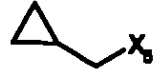
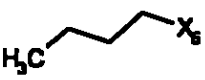
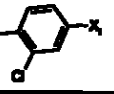
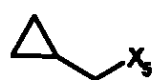
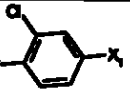
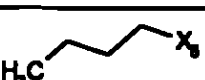
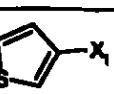
TABLA 1						
Cmp. #	R5	W1	P.M.	RT	Masa	<u>GC/FID o</u> <u>LC/MS</u>
130			336.8243	1.87	337.3	LC/MS
131			350.8511	2.00	351.1	LC/MS
132			350.8511	2.07	351.3	LC/MS
133			330.4328	2.00	331.3	LC/MS
134			328.417	1.87	329.2	LC/MS
135			348.4229	5.15		GC/FID
136			348.4071	5.28		GC/FID
137			348.4229	5.18		GC/FID
138			362.4497	5.32		GC/FID
139			348.4071	5.31		GC/FID
140			348.4071	5.31		GC/FID
141			366.413	5.04		GC/FID
142			380.4398	5.18		GC/FID
143			364.3972	5.16		GC/FID
144			382.868	5.47		GC/FID
145			380.8522	5.59		GC/FID
146			336.461	5.33		GC/FID

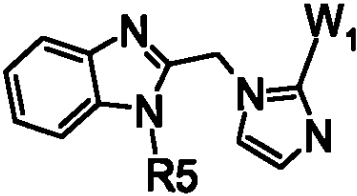
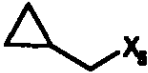
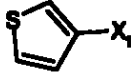
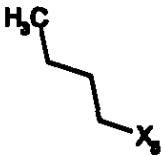
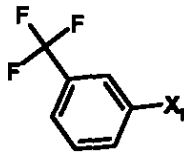
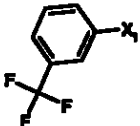
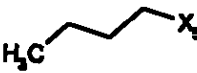
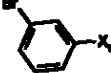
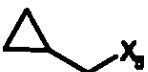
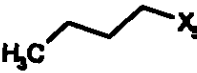
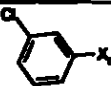
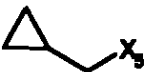
TABLA 1						
Cmp. #	R5	W1	P.M.	RT	Masa	GC/FID o LC/MS
147			334.4452	5.46		GC/FID
148			398.4299	5.04		GC/FID
149			398.4141	5.17		GC/FID
150			409.3289	5.68		GC/FID
151			423.3557	5.80		GC/FID
152			407.3131	5.81		GC/FID
153			364.8779	2.20	365.2	LC/MS
154			378.9047	2.40	379.3	LC/MS
155			362.8621	2.07	363.3	LC/MS

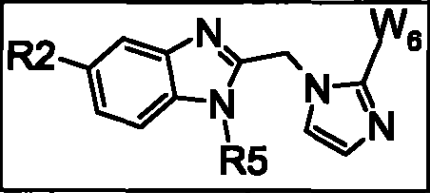
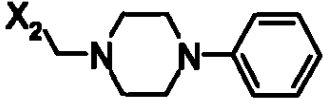
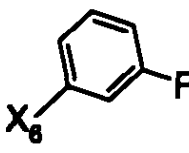
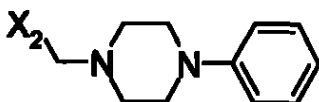
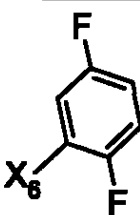
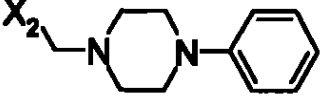
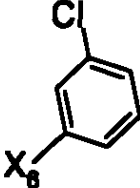
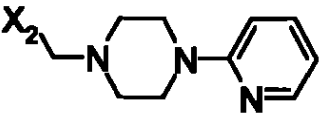
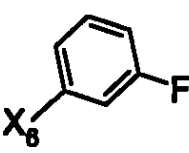
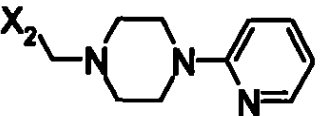
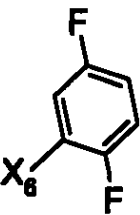
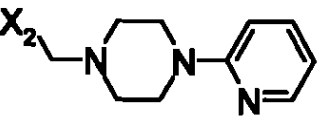
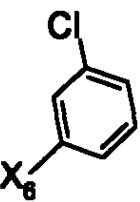
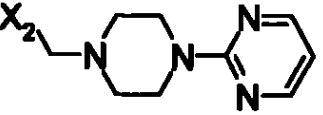
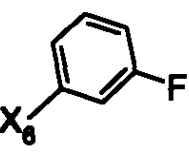
TABLA 2					
Cm p. #	R2	R5	W6	RT	GC/FI Do LC/MS
156		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		9.2	GC/FID
157		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		8.7	GC/FID
158		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		11	GC/FID
159		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		9.4	GC/FID
160		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		8.9	GC/FID
161		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		11	GC/FID
162		$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_5$		9.1	GC/FID

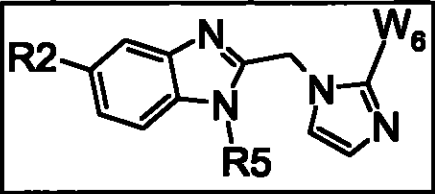
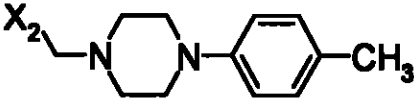
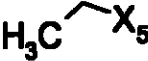
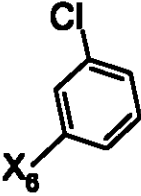
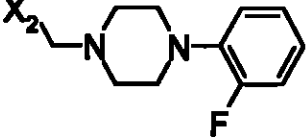
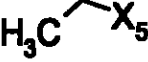
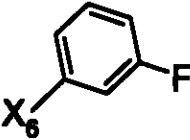
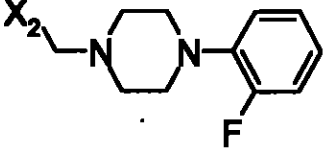
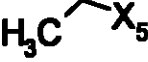
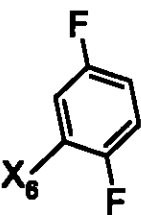
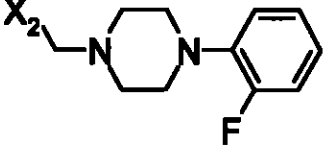
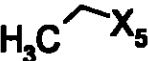
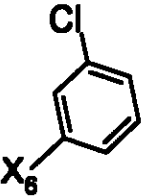
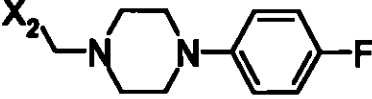
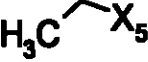
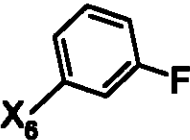
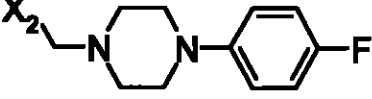
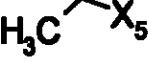
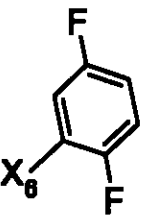
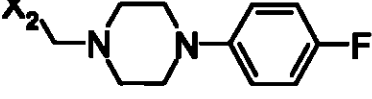
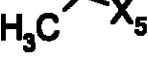
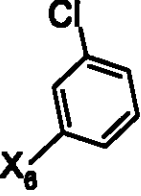
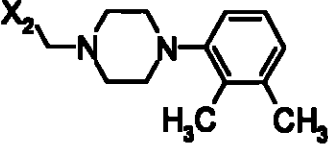
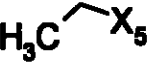
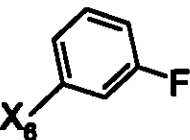
	TABLA 2				
					
Gm p. #	R2	R5	W6	RT	GC/FI Do LC/MS
170				11	LC/MS
171				8.8	GC/FID
172				8.3	GC/FID
173				10	GC/FID
174				9	GC/FID
175				8.6	GC/FID
176				10	GC/FID
177				9.8	GC/FID

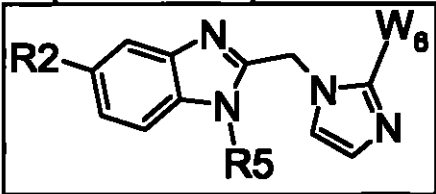
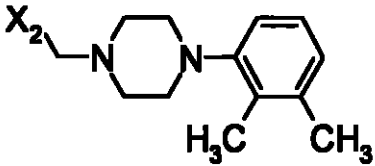
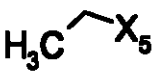
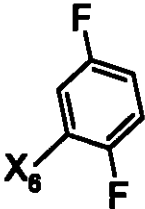
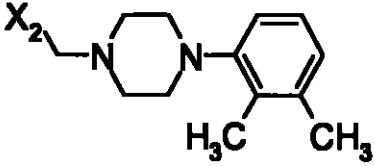
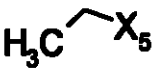
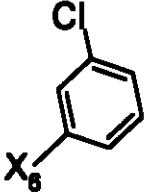
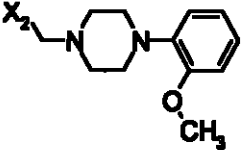
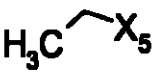
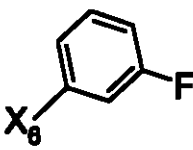
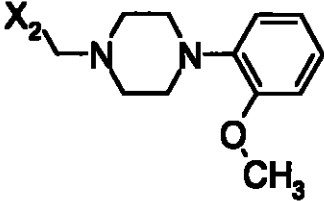
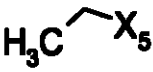
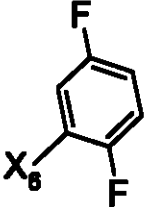
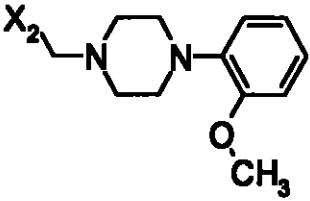
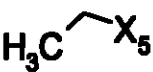
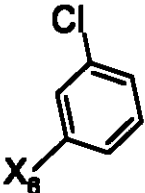
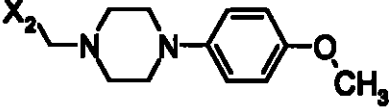
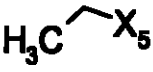
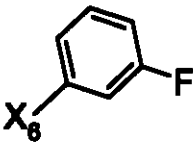
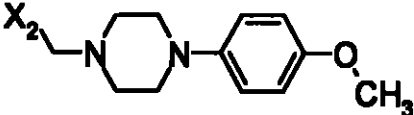
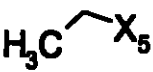
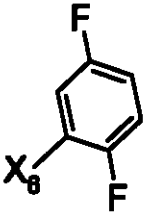
TABLA 2					
Cm p. #	R2	R5	W6	RT	GC/FI Do LC/MS
178				9.2	GC/FID
179				11	GC/FID
180				9.6	GC/FID
181				9.1	GC/FID
182				11	LC/MS
183				11	GC/FID
184				10	GC/FID

TABLA 2					
Cm p. #	R2	R5	W6	RT	GC/FI D o LC/MS
185				13	GC/FID
186				9.9	GC/FID
187				9.2	GC/FID
188				12	GC/FID

TABLA 3					
Cpd. #	R2	R5	W1	RT	GC/FID o LC/MS
189				6.17	GC/FID
190				6.02	GC/FID
191				6.32	GC/FID
192				6.15	GC/FID
193				6.37	GC/FID
194				6.20	GC/FID
195				6.40	GC/FID
196				1.32	LC/MS
197				6.52	GC/FID
198				6.36	GC/FID
199				6.77	GC/FID

TABLA 3					
Cpd. #	R2	R5	W1	RT	GC/FID o LC/MS
200				6.60	GC/FID
201				6.37	GC/FID
202				6.22	GC/FID
203				1.40	LC/MS
204				6.50	GC/FID
205				6.66	GC/FID
206				6.51	GC/FID
207				7.15	GC/FID
208				6.91	GC/FID
209				7.13	GC/FID
210				6.91	GC/FID

TABLA 3					
Cpd. #	R2	R5	W1	RT	GC/FID o LC/MS
211				5.64	GC/FID
212				5.47	GC/FID
213				5.92	GC/FID
214				5.75	GC/FID
215				1.13	LC/MS
216				5.71	GC/FID
217				5.91	GC/FID
218				5.74	GC/FID
219				6.05	GC/FID
220				5.89	GC/FID
221				5.99	GC/FID

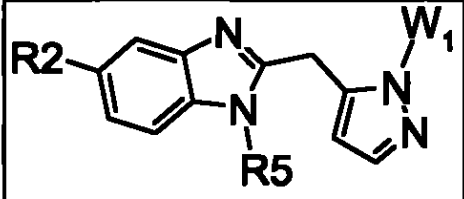
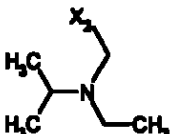
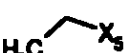
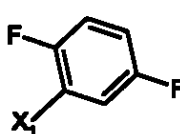
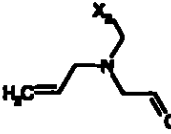
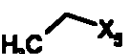
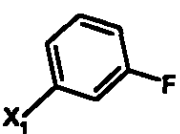
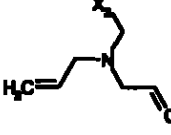
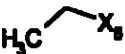
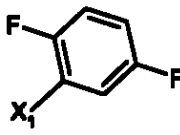
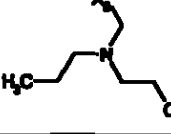
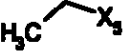
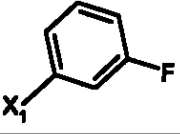
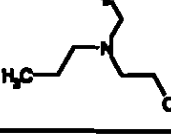
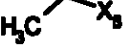
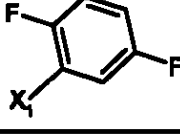
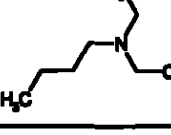
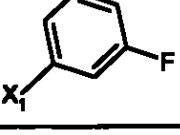
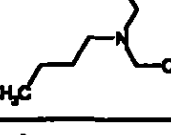
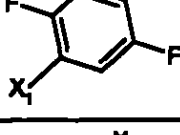
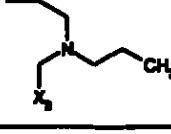
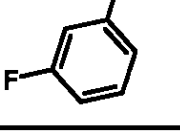
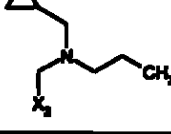
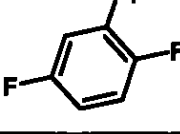
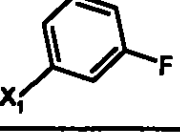
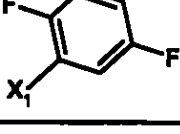
TABLA 3					
Cpd. #	R2	R5	W1	RT	GC/FID o LC/MS
222				5.82	GC/FID
223				6.11	GC/FID
224				5.96	GC/FID
225				6.09	GC/FID
226				5.94	GC/FID
227				6.11	GC/FID
228				5.96	GC/FID
229				6.33	GC/FID
230				6.18	GC/FID
231				6.33	GC/FID
232				6.19	GC/FID

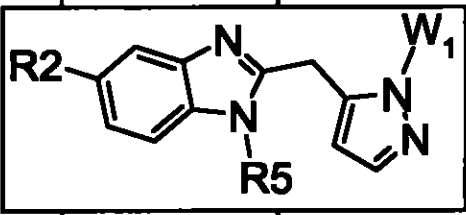
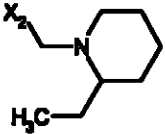
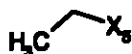
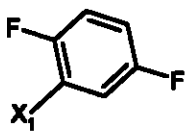
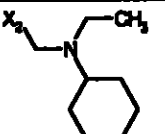
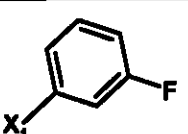
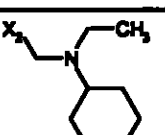
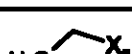
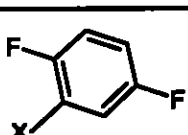
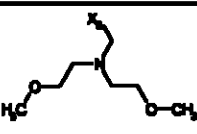
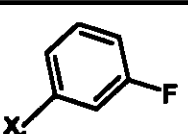
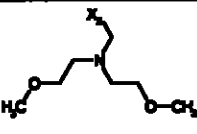
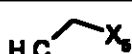
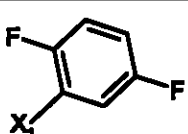
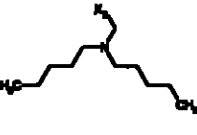
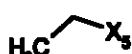
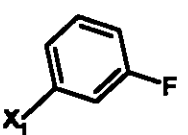
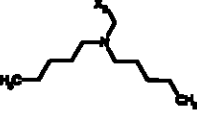
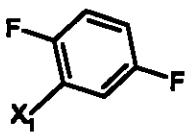
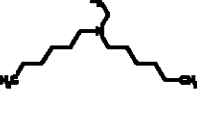
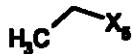
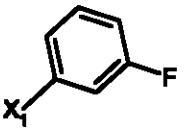
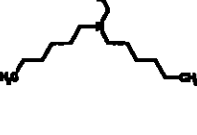
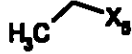
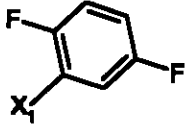
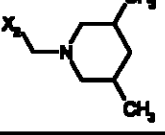
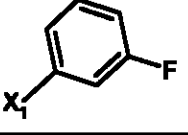
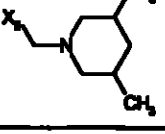
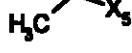
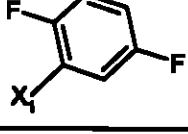
TABLA 3 					
Cpd. #	R2	R5	W1	RT	GC/FID o LC/MS
244				6.26	GC/FID
245				6.52	GC/FID
246				6.38	GC/FID
247				6.34	GC/FID
248				6.19	GC/FID
249				6.45	GC/FID
250				6.32	GC/FID
251				6.71	GC/FID
252				2.18	LC/MS
253				6.28	GC/FID
254				6.12	GC/FID

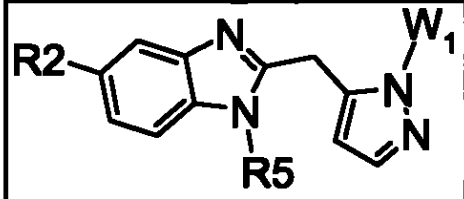
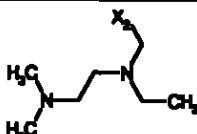
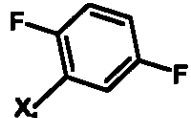
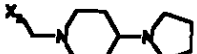
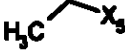
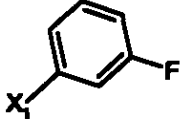
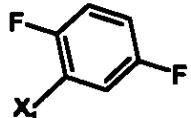
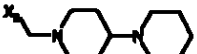
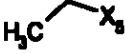
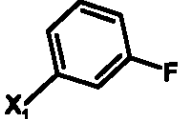
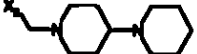
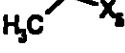
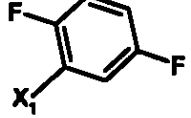
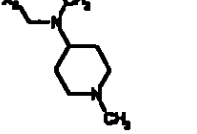
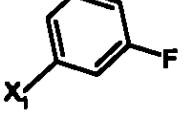
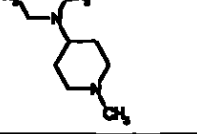
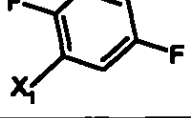
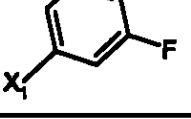
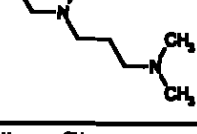
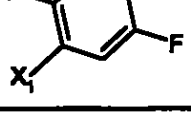
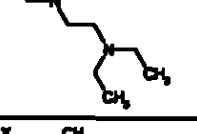
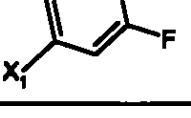
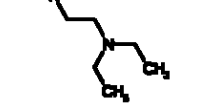
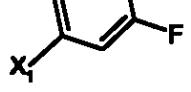
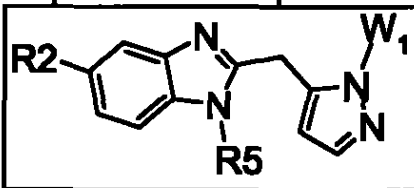
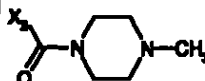
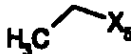
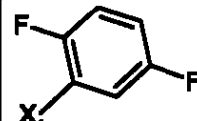
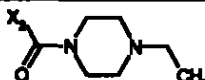
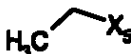
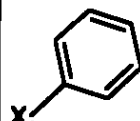
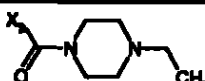
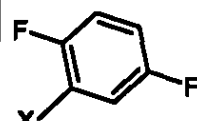
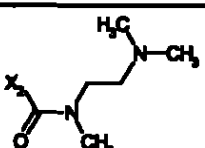
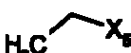
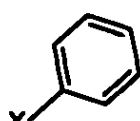
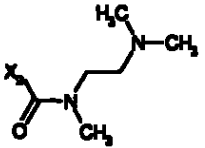
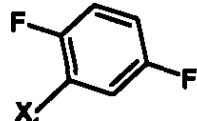
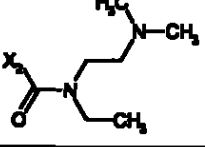
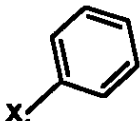
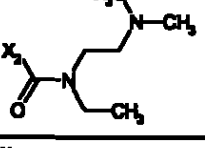
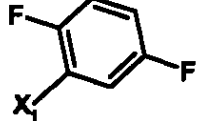
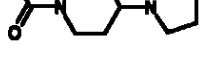
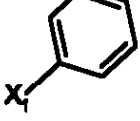
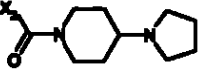
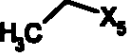
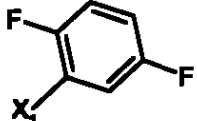
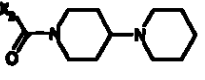
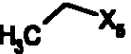
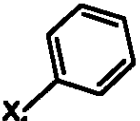
TABLA 3						
						
Cpd. #	R2	R5	W1	RT	GC/FID o LC/MS	
266				6.00	GC/FID	
267				7.43	GC/FID	
268				7.15	GC/FID	
269				7.74	GC/FID	
270				7.41	GC/FID	
271				6.65	GC/FID	
272				6.50	GC/FID	
273				6.23	GC/FID	
274				6.08	GC/FID	
275				6.30	GC/FID	
276				6.15	GC/FID	

TABLA 4						
Cmp. #	R2	R5	W1	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
277				7.12		GC/FID
278				6.77		GC/FID
279				7.17		GC/FID
280				6.82		GC/FID
281				7.10		GC/FID
282				6.77		GC/FID
283				7.30		GC/FID
284				6.92		GC/FID
285				7.53		GC/FID
286				7.07		GC/FID

TABLA 4						
Cmp. #	R2	R5	W1	RT	Masa	GC/FID o LC/MS
287				7.79		GC/FID
288				7.28		GC/FID
289				7.29		GC/FID
290				6.92		GC/FID
291				7.86		GC/FID
292				7.34		GC/FID
293				7.77		GC/FID
294				7.29		GC/FID
295				1.44	472.4	LC/MS
296				1.56	508.4	LC/MS

TABLA 4						
Cmp. #	R2	R5	W1	RT	Masa	GC/FID o LC/MS
328				6.42		GC/FID
329				7.39		GC/FID
330				7.00		GC/FID
331				7.26		GC/FID
332				6.90		GC/FID
333				1.99	456.5	LC/MS
334				2.06	492.5	LC/MS
335				7.00		GC/FID
336				6.71		GC/FID
337				7.31		GC/FID

TABLA 4						
						
Cmp. #	R2	R5	W1	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
348				6.83		GC/FID
349				7.44		GC/FID
350				7.04		GC/FID
351				6.83		GC/FID
352				6.56		GC/FID
353				6.84		GC/FID
354				6.58		GC/FID
355				9.63		GC/FID
356				8.64		GC/FID
357				1.05	497.6	LC/MS

466
460

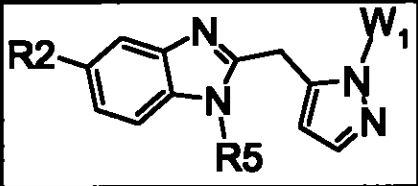
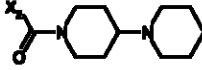
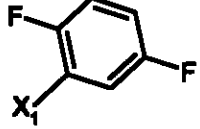
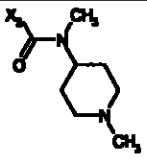
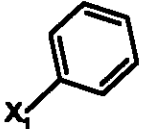
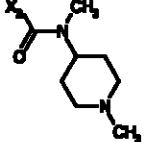
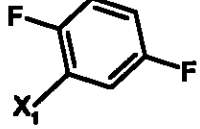
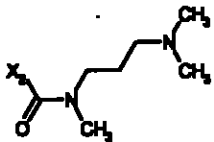
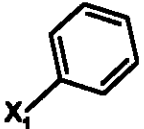
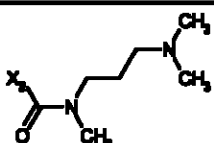
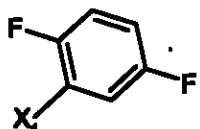
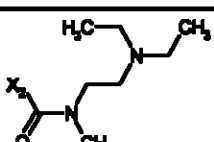
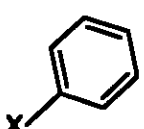
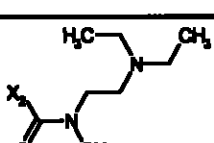
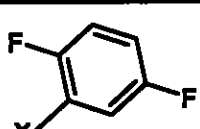
TABLA 4						
						
Cmp. #	R2	R5	W1	RT	Masa	GC/FID o LC/MS
358				9.16		GC/FID
359				7.61		GC/FID
360				7.17		GC/FID
361				7.02		GC/FID
362				6.72		GC/FID
363				1.05	459.5	LC/MS
364				6.79		GC/FID

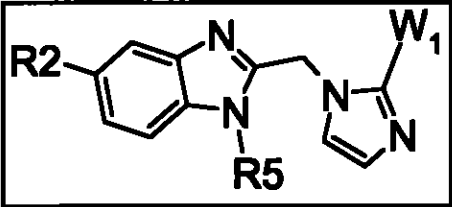
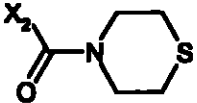
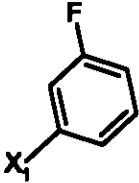
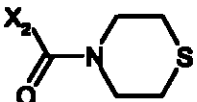
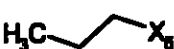
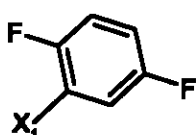
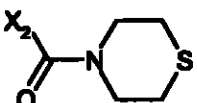
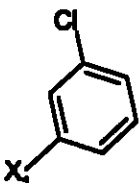
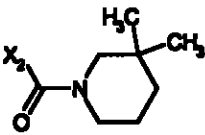
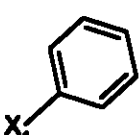
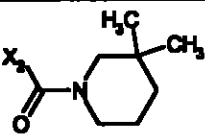
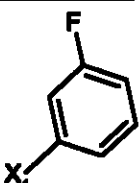
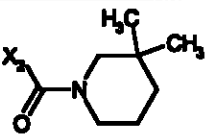
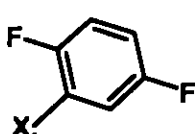
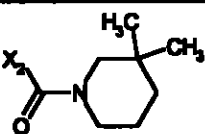
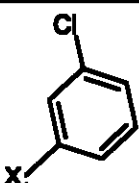
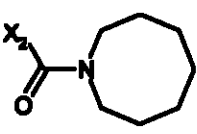
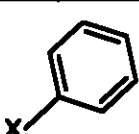
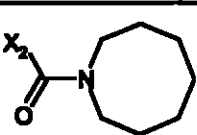
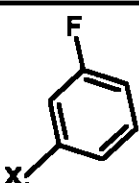
TABLA 5 							
Cpd #	R2	R5	W1	P.M.	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
383				463.58			
					1.80	464	LC/MS
384				481.57			
					1.73	482	LC/MS
385				480.03			
					NA		
386				455.6			
					2.13	456	LC/MS
387				473.59			
					NA		
388				491.58			
					2.13	492	LC/MS
389				490.05			
					2.27	490	LC/MS
390				455.6			
					2.13	456	LC/MS
391				473.59			
					NA		

TABLA 5							
Cpd #	R2	R5	W1	P.M.	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
392				491.58			
					2.13	492	LC/MS
393				490.05			
					2.27	491	LC/MS
394				483.66			
					2.40	485	LC/MS
395				501.65			
					2.47	502	LC/MS
396				519.64			
					NA		
397				518.1			
					NA		
398				485.58			
					1.73	486	LC/MS
399				503.58			
					1.73	504	LC/MS
400				521.57			
					NA		

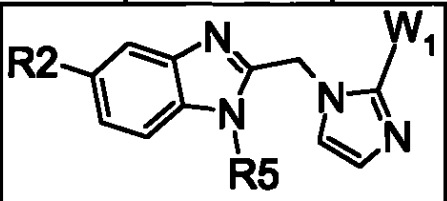
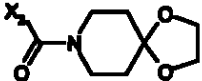
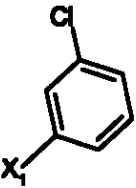
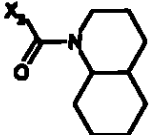
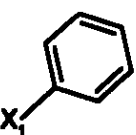
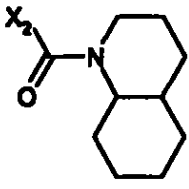
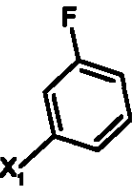
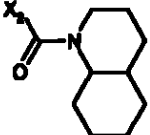
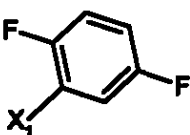
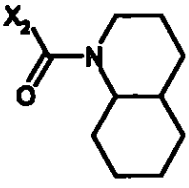
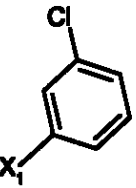
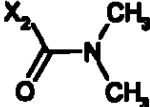
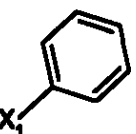
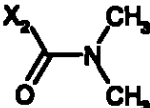
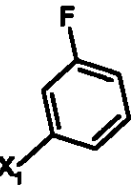
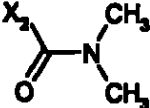
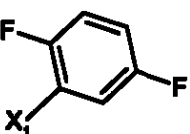
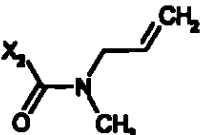
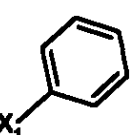
TABLA 5 							
Cpd #	R2	R5	W1	P.M.	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
401		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		520.03			
					1.87	520	LC/MS
402		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		481.64			
					2.34	483	LC/MS
403		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		499.63			
					2.40	500	LC/MS
404		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		517.62			
					2.34	518	LC/MS
405		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		516.09			
					2.47	516	LC/MS
406		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		387.48			
					1.47	389	LC/MS
407		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		405.47			
					1.53	406	LC/MS
408		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		423.48			
					1.47	424	LC/MS
409		$H_3C-CH_2-CH_2-X_5$		413.52			
					1.80	414	LC/MS

TABLA 5							
Cpd #	R2	R5	W1	P.M.	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
410				431.51			
					1.87	432	LC/MS
411				449.5			
					1.73	450	LC/MS
412				447.97			
					1.93	449	LC/MS
413				415.54			
					1.80	416	LC/MS
414				433.53			
					1.87	435	LC/MS
415				451.52			
					1.80	452	LC/MS
416				449.98			
					2.00	450	LC/MS
417				415.54			
					1.80	416	LC/MS
418				433.53			
					1.87	435	LC/MS

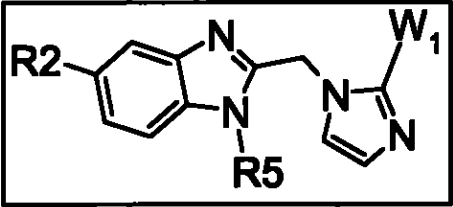
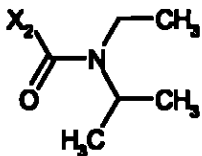
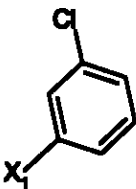
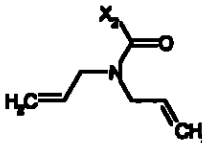
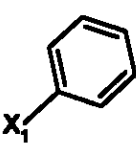
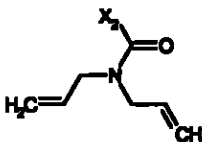
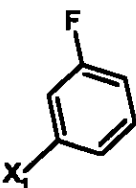
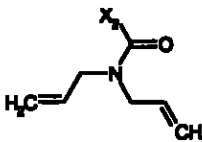
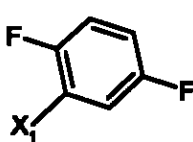
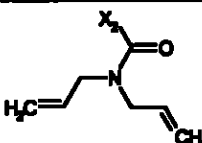
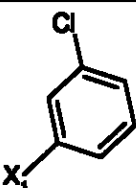
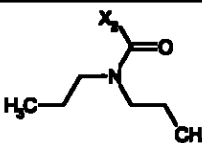
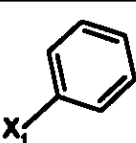
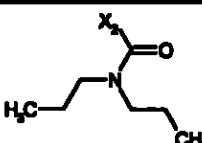
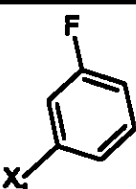
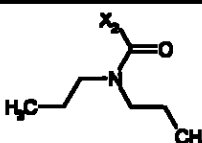
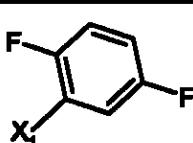
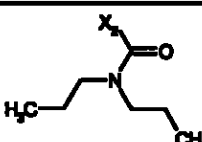
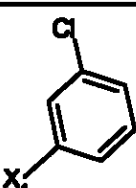
TABLA 5 							
Cpd #	R2	R5	W1	P.M.	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
428				464.01			
					2.13	464	LC/MS
429				439.56			
					2.00	441	LC/MS
430				457.55			
					2.07	458	LC/MS
431				475.54			
					NA		
432				474.01			
					NA		
433				443.59			
					2.13	445	LC/MS
434				461.58			
					2.20	462	LC/MS
435				479.57			
					NA		
436				478.04			
					NA		

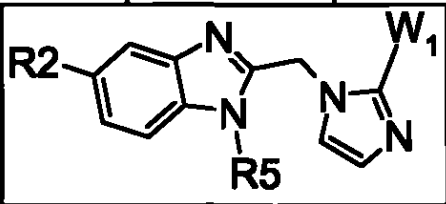
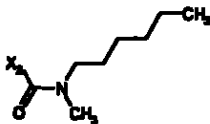
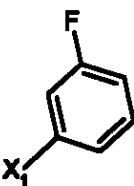
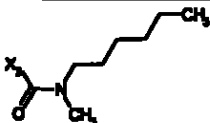
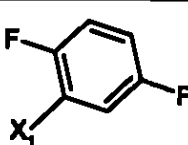
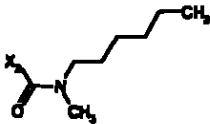
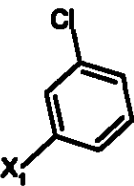
TABLA 5							
							
Cpd #	R2	R5	W1	P.M.	RT	Mass	GC/FID o LC/MS
446				475.81	NA		
447				493.6	2.34	495	LC/MS
448				492.08	2.47	492	LC/MS

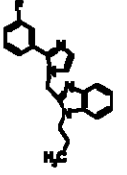
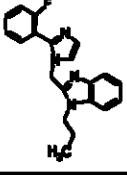
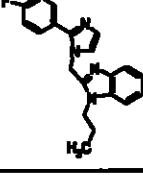
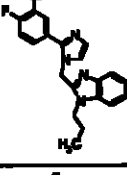
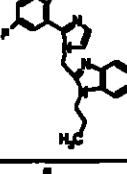
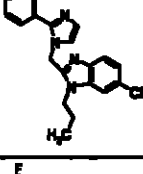
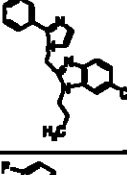
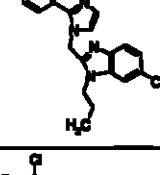
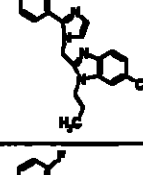
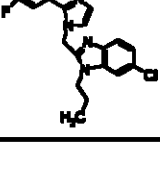
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
449		2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.80 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.74 (t, 3H)	
450		2-([2-(2-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	7.78 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.72 (t, 3H)	
451		2-([2-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.80 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.74 (t, 3H)	
452		2-([2-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.76-7.81 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.74 (t, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.78 (t, 3H)	
453		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	7.78 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.17-7.31 (m, 6H), 7.03 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.76 (t, 3H)	
454		6-cloro-2-([2-(2-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.62-7.69 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.73 (t, 3H)	
455		6-cloro-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.69 (d, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.15-7.29 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.75 (t, 3H)	
456		6-cloro-2-([2-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.62-7.70 (m, 3H), 7.13-7.28 (m, 5H), 7.02 (d, 1H), 3.64 (t, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.75 (t, 3H)	
457		6-cloro-2-([2-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.75 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)	
458		6-cloro-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.67 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.17-7.29 (m, 5H), 7.02 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
459		2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.40 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)	
460		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.40 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)	
461		6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.68 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 5.36 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.46-0.51 (m, 2H), 0.07-0.11 (m, 2H)	
462		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.38 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.73 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 0.72 (d, 6H)	
463		6-cloro-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.67 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.01 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.79 (q, 2H), 0.99 (t, 3H)	
464		6-cloro-1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.69 (d, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.16-7.30 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.75 (q, 2H), 0.98 (t, 3H)	
465		2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.40 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.13-7.29 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)	
466		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.40 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.51 (s, 3H)	
467		2-([2-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina		
468		3-(ciclopropilmetil)-2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.37 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.09-7.28 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.83 (d, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.38-0.43 (m, 2H), 0.24-0.29 (m, 2H)	

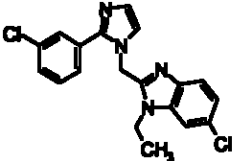
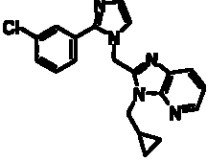
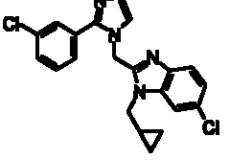
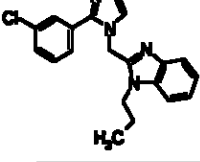
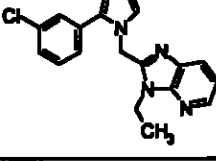
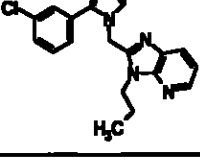
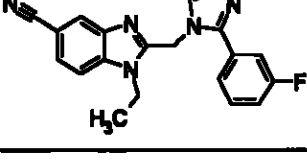
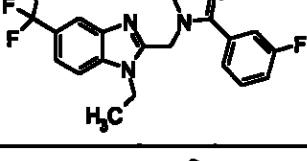
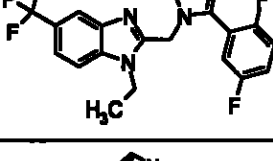
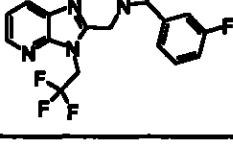
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
469		6-cloro-2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.67-7.71 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.76 (q, 2H), 0.99 (t, 3H)	
470		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-(ciclopropilmetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.39 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.40-7.68 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.83 (d, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.40-0.46 (m, 2H), 0.24-0.28 (m, 2H)	
471		6-cloro-2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.67-7.71 (m, 2H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.03-0.09 (m, 2H)	
472		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.75 (t, 3H)	
473		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.40 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)	
474		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.40 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 1.52 (m, 2H), 0.79 (t, 3H)	
475		1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 346.3, MH- 344.2
476		1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol		MH+ 389.2
477		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol		MH+ 407.3
478		2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina		MH+ 376.2

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
479		2-[(2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina		MH+ 394.2
480		2-[(2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina		MH+ 392.2
481		1-etil-5-(trifluorometil)-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.09 (d, 1H), 7.37-7.95 (m, 6H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.85 (q, 2H), 1.02 (t, 3H)	
482		5-cloro-3-propil-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.60-7.97 (m, 5H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.76 (t, 3H)	
483		3-(2,2,2-trifluoroetil)-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.44 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.54-7.89 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.51 (q, 2H)	
484		3-(ciclopropilmetil)-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.39 (dd, 1H), 7.60-8.03 (m, 5H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.84 (d, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)	
485		3-isobutil-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.39 (dd, 1H), 7.60-8.07 (m, 5H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.71 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 0.69 (d, 6H)	
486		3-propil-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.40 (dd, 1H), 7.60-8.07 (m, 5H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.76 (t, 3H)	
487		1-propil-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.61-8.00 (m, 5H), 7.09-7.31 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.73 (t, 3H)	
488		6-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.60-7.96 (m, 5H), 7.05-7.31 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 3.58 (d, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.05 (m, 2H)	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
489		3-etil-2-((2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo(4,5-b)piridina	1H RMN (CDCl3): 8.40 (dd, 1H), 7.60-8.06 (m 5H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)	
490		etil 2-((2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carboxilato		
491		(2-((2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)metanol		
492		2-((2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-5-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-1H-benzimidazol		
493		2-((2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol		
494		ácido 2-((2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		
495		1-etil-2-((2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol		MH+ 420.4, MH- 418.2
496		2-((2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carboxamida		
497		2-((2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida		
498		ácido 1-etil-2-((2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico		MH+ 365.1

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
499		1-etil-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida		
500		ácido 2-([2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carboxílico		MH+ 383.2
501		1-etil-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-5-([4-metilpiperidin-1-yl]metil)-1H-benzimidazol		MH+ 432.4
502		2-([2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-N-[2-(dipropilamino)etil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carboxamida		MH+ 509.5
503		5-fluoro-2-([2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN(CDCI3): 7.65-7.71 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.03-7.23 (m, 6H), 5.47 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 1.41 (h, 2H), 0.71 (t, 3H)	
504		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-5-fluoro-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN(CDCI3): 7.65 (s, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.06-7.24 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 1.47 (h, 2H), 0.71 (t, 3H)	
505		5-fluoro-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-propil-1H-benzimidazol	1H RMN(CDCI3): 7.35-7.47 (m, 4H), 7.0-7.1 (m, 5H), 5.47 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 1.35 (h, 2H), 0.71 (t, 3H)	
506		5-cloro-2-([2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.75 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 5H), 7.02 (d, 1H), 5.36 (s, 2H), [0.99 T, 3H], 3.82 (q, 2H)	
507		2-([2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.43 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 7.03-7.10 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.82 (q, 2H), 1.00 (t, 3H)	
508		5-cloro-2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol	(L)-sal de tartrato 1H RMN (CD3OD): 7.24-7.59 (m, 9H), 5.66 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 1.28 (t, 3H)	

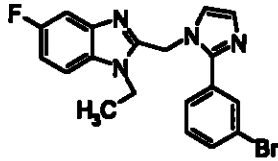
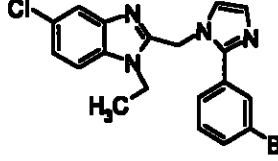
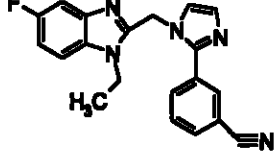
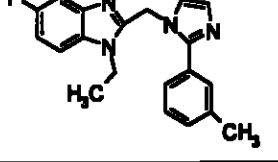
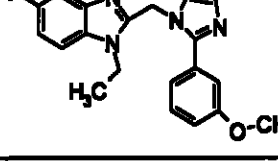
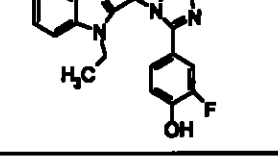
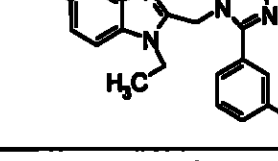
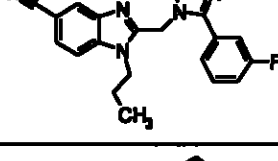
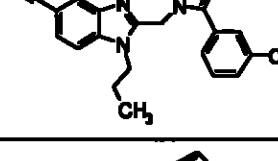
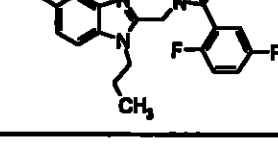
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
519		2-([2-(3-bromofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol	clorhidrato 1H RMN (d6-DEMO): 7.41-8.00 (m, 8H), 7.18 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)	
520		2-([2-(3-bromofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-5-cloro-1-etil-1H-benzimidazol	clorhidrato 1H RMN (d6-DEMO): 7.32-8.00 (m, 9H), 5.95 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)	
521		3-{1-[(1-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl]metil]-1H-imidazol-2-yl}benzonitrilo		LC/MS MH+ 346.11
522		1-etil-5-fluoro-2-([2-(3-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1H-benzimidazol		
523		1-etil-5-fluoro-2-([2-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1H-benzimidazol		MH+ 351.15
524		4-{1-[(1-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl]metil]-1H-imidazol-2-yl}-2-fluorofenol		MH+ 355.12
525		2-([2-(3-bromofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	1H RMN (CDCl3): 8.11 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55-7.67 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.84 (q, 2H), 1.04 (t, 3H)	
526		2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 360.2, MH- 358.2
527		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 376.2, MH- 374.2
528		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 378.2

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
529		2-([2-(3-cloro-4-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 394.4, MH- 392.1
530		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazol		
531		1-etil-5-(3-fluorfenil)-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.98 (m, 1H), 7.27-7.54 (m, 8H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.82 (q, 2H), 1.02 (t, 3H)	
532		1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-tien-3-il-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 8.0 (m, 1H), 7.16-7.59 (m, 10H), 7.07 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.81 (q, 2H), 1.01 (t, 3H)	
533		5-bromo-2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.93 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.40-7.57 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.77 (q, 2H), 0.98 (t, 3H)	
534		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 353.15
535		ácido 3-{1-([1-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]metil)-1H-imidazol-2-il}benzoico		MH+ 364.10
536		1-etil-5-fluoro-2-([2-(3-piridin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol		MH+ 398.18
537		2-([2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-5-nitro-1H-benzimidazol	clorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.42(1H, d), 8.17(1H, dd), 8.00(1H, s), 7.90(1H, s), 7.85(1H, d), 7.70(1H, m), 7.56-7.51(2H, m), 5.90 (2H, s), 4.31(2H, q), 1.24(3H, t)	MH+ 384.1
538		1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-nitro-1H-benzimidazol	1H RMN (d6 DEMO): 8.47(1H, d), 8.19(1H, dd), 8.00(1H, m), 7.96(1H, m), 7.88(1H, d), 7.71-7.50(4H, m), 5.98(2H, s), 4.35(2H, q), 1.30(3H, t)	MH+ 366.2

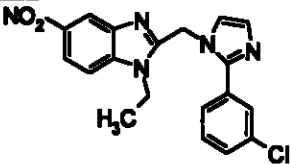
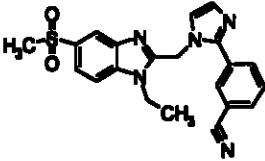
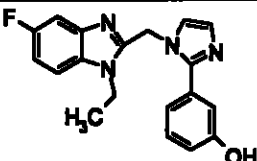
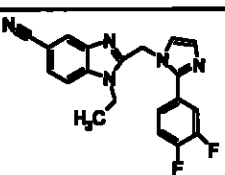
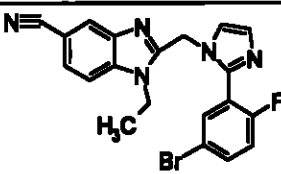
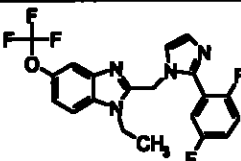
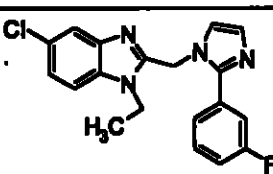
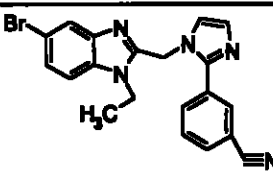
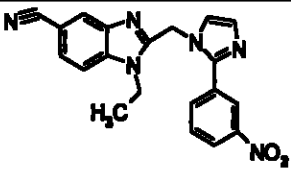
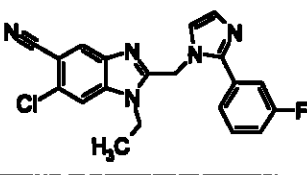
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
539		2-[[2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-etil-5-nitro-1H-benzimidazol		MH+ 381.95
540		3-{1-[[1-etil-5-(metilsulfonil)-1H-benzimidazol-2-yl]metil]-1H-imidazol-2-yl}benzonitrilo		MH+ 406.3, MH- 404.3
541		3-{1-[[1-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl]metil]-1H-imidazol-2-yl}fenol		MH+ 337.01
542		2-[[2-(3,4-difluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 379.11
543		2-[[2-(5-bromo-2-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 425.98
544		2-[[2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-etil-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.65 (s, 1H), 7.18-7.41 (m, 6H), 7.06 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.82 (q, 2H), 1.0 (t, 3H)	
545		5-cloro-1-etil-2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.22-7.60 (m, 9H), 5.67 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 1.16 (t, 3H)	
546		3-{1-[[5-bromo-1-etil-1H-benzimidazol-2-yl]metil]-1H-imidazol-2-yl}benzonitrilo	clorhidrato 1H RMN (CD3OD): 7.71-8.25 (m, 9H), 6.18 (s, 2H), 4.50 (br s, 2H), 1.50 (br s, 3H)	
547		1-etil-2-[[2-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 373.15
548		6-cloro-1-etil-2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 380.4, MH- 378.2

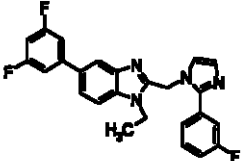
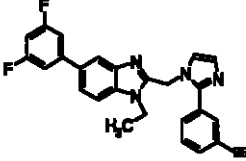
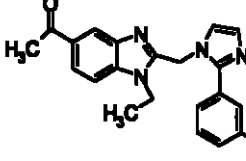
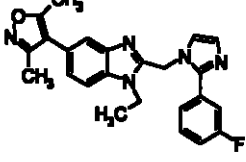
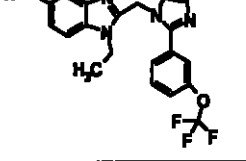
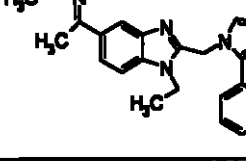
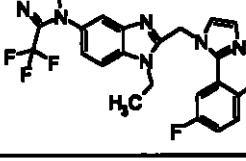
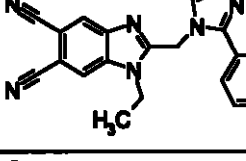
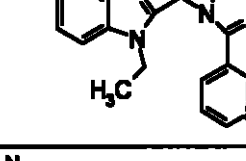
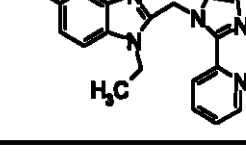
	TABLA 6			
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
549		5-(3,5-difluorfenil)-1-etil-2-[(2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.96 (d, 1H), 7.35-7.70 (m, 6H), 7.06-7.23 (m, 4H), 6.78 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.81 (q, 2H), 1.00 (t, 3H)	
550		3-(1-[(5-(3,5-difluorfenil)-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo	1H RMN (CDCl3): 7.93-8.02 (m, 2H), 7.37-7.77 (m, 6H), 7.08-7.19 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.89 (q, 2H), 1.10 (t, 3H)	
551		1-(1-etil-2-[(2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona	1H RMN (CDCl3): 8.40 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.33-7.53 (m, 4H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.82 (q, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.01 (t, 3H)	
552		5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-etil-2-[(2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.66 (d, 1H), 7.34-7.54 (m, 4H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.83 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)	
553		1-etil-2-[(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 411.96
554		(1E)-1-(1-etil-2-[(2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona O-metiloxima	sin y and 1H RMN (CDCl3): 7.98 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H+H1), 7.14-7.22 (m, 2H+H1), 7.32-7.52 (m, 4H+H1), 7.03 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 5.49 (s, 2H+H1), 4.00 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (q, 2H+H1), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.98 (t, 3H+H1)	
555		2-[(2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-etil-5-[5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-il]-1H-benzimidazol		MH+ 475.1
556		1-etil-2-[(2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5,6-dicarbonitrilo		MH+ 371.0
557		1-etil-2-[(2-piridin-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	Diclorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.96(1H, s), 8.82 (1H, d), 8.24(1H, d), 8.14(1H, s), 8.05(1H, d), 7.98(1H, d), 7.85(1H, d), 7.69-7.65(2H, m), 6.01(2H, s), 4.33(2H, q), 1.29(3H, t)	
558		1-etil-2-[(2-piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	Diclorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.55(1H, d), 8.41 (1H, d), 8.10-7.98(4H, m), 7.85(1H, d), 7.64(1H, d), 7.54-7.51(1H, m), 6.39 (2H, s), 4.45(2H, q), 1.41(3H, t)	MH+ 329.4

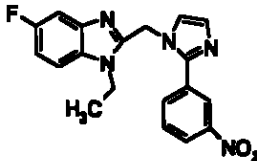
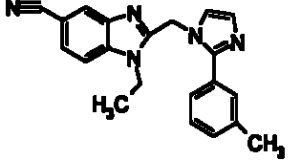
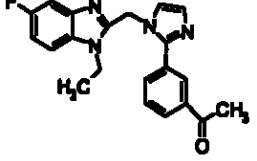
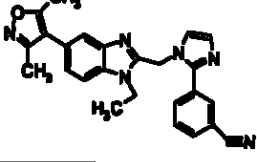
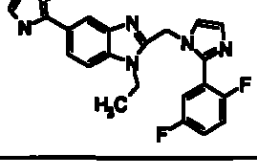
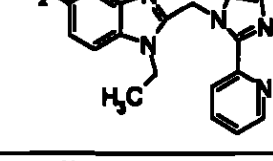
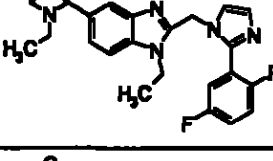
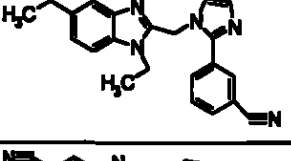
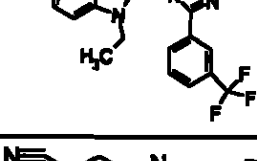
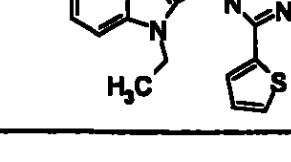
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
559		1-etil-5-fluoro-2-((2-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol	.	MH+ 365.99
560		1-etil-2-((2-(3-metilfenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 343.06
561		1-(3-((1-etil-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il)fenil)etanona		MH+ 363.05
562		3-(1-((6-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo	1H RMN (CDCl3): 7.94-8.01 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.12 (t, 3H)	
563		2-((2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-5-(1H-imidazol-2-il)-1H-benzimidazol	. Diclorigidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.43(1H, s), 8.13-8.11(2H, m), 7.99(1H, d), 7.89(1H, d), 7.79-7.75(3H, m), 7.60-7.51(3H, m), 5.95(2H, s), 4.31(2H, q), 1.26 (3H, t)	MH+ 405.3
564		1-etil-5-nitro-2-((2-piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		MH+ 349.1
565		2-((2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-etil-5-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-1H-benzimidazol		MH+ 433.2
566		3-(1-((5-acetil-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo	1H RMN (CDCl3): 8.40 (d, 1H), 7.93-8.05 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.91 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)	
567		1-etil-2-((2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 396.06
568		1-etil-2-((2-tien-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 334.04

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
589		3-({1-ethyl-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il}metil)-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo		MH+ 412.2, MH- 410.2
570		3-({1-ethyl-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}metil)-1H-imidazol-2-il)benzaldehido		MH+ 349.17
571		1-etil-2-({2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il}metil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-metil-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida	1H RMN (CDCl3): 8.19 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.32 (dd, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.80 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.00 (t, 3H)	
572		1-etil-2-({2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il}metil)-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol		
573		1-etil-2-({2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il}metil)-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol	clorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.11 (1H, s), 8.00(1H, d), 7.95(1H, d), 7.90-7.82(2H, m), 7.74-7.72(1H, m), 7.64-7.58(2H, m), 7.53-7.49(1H, m), 5.96(2H, s), 4.329(2H, q), 2.56(3H, s), 1.30(3H, t)	MH+ 403.3
574		1-etil-2-({2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il}metil)-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol		MH+ 403.8, MH- 401.4
576		1-etil-2-({2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il}metil)-5-((trifluorometil)sulfonyl)-1H-benzimidazol		MH+ 453.8, MH- 451.2
578		1-(2-({2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il}metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona	1H RMN (CDCl3): (8.40 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.85 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.03 (t, 3H)	
577		1-etil-2-({2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il}metil)-1H-benzimidazol-6-carbonitrilo		MH+ 346.2, MH- 344.3
578		metil 3-({1-(5-cloro-1-etil-1H-benzimidazol-2-il}metil)-1H-imidazol-2-il)benzoato		MH+ 386.17

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
579		1-etil-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.10 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.79 (q, 2H), 1.00 (t, 3H)	
580				MH+ 379.05
581		2-([2-(5-aminotien-3-il)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 397.12
582		1-etil-2-([2-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida		MH+ 391.17
583		1-etil-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-5-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)-1H-benzimidazol	clorhidrato ¹ H RMN (d6 DEMO): 8.05(1H, s), 7.99(1H, d), 7.97(1H, s), 7.88-7.86(1H, m), 7.76-7.72(2H, m), 7.65-7.59(2H, m), 7.54-7.51(1H, m), 6.99(1H, s), 5.93(2H, s), 4.31(2H, q), 2.36(3H, s), 1.29(3H, t).	MH+ 402.5
584		1-etil-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-5-(5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol	clorhidrato ¹ H RMN (d6 DEMO): 9.36(1H, d), 8.84(1H, dd), 8.57(1H, m), 8.44(1H, s), 8.10(1H, dd), 8.03(1H, d), 7.98(1H, d), 7.90(1H, d), 7.75-7.51(5H, m), 5.99(2H, s), 4.35(2H, q), 1.33(3H, t).	MH+ 466.5
585		(1E)-1-(2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona oxima	¹ H RMN (CDCl ₃): 11.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52-7.67 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.16 (t, 3H)	
586		(1E)-1-(2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona O-metiloxima	sin y anti ¹ H RMN (CDCl ₃): 7.99 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H+H1), 7.65 (m, 1H+H1), 7.44-7.57 (m, 3H+H1), 7.27 (d, 1H+H1), 7.15 (d, 1H+H1), 7.04 (d, 1H+H1), 5.49 (s, 2H+H1), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (q, 2H+H1), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.00 (t, 3H+H1)	
587		(1E)-1-(2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona O-etiloxima	sin y anti ¹ H RMN (CDCl ₃): 8.00 (dd, 1H+H1), 7.76 (dd, 1H+H1), 7.69 (m, 1H+H1), 7.44-7.57 (m, 3H+H1), 7.27 (dd, 1H+H1), 7.15 (d, 1H+H1), 7.04 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.49 (s, 2H+H1), 4.26 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.80 (q, 2H+H1), 2.27 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.00 (t, 3H+H1)	
588		1-etil-2-([2-(8-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl]metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 347.07

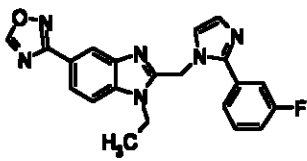
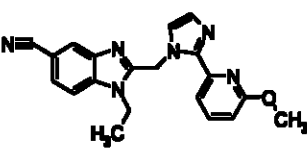
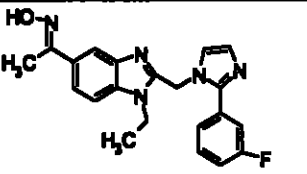
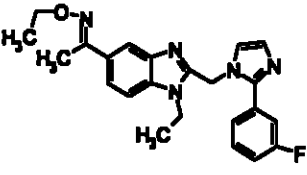
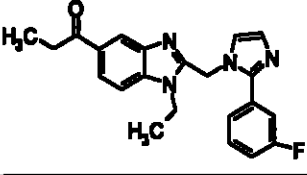
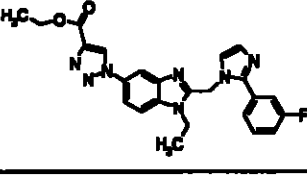
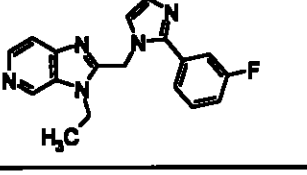
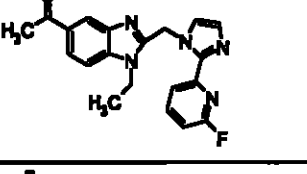
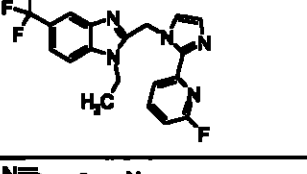
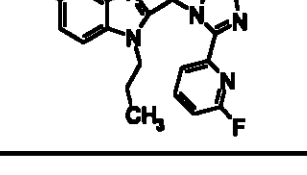
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
589		1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-1H-benzimidazol		
590		1-etil-2-([2-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 359.08
591		(1E)-1-(1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol-5-il)etanona oxima	clorhidrato 1H RMN (d6-DEMO): 11.10 s, 1H), 7.52-7.99 (m, 9H+H1), 5.923 (s, 2H+H1): 4.30 (q, 2H+H1), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H1), 1.29 (t, 3H+H1)	
592		(1E)-1-(1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol-5-il)etanona O-etiloxima	clorhidrato 1H RMN (d6-DEMO): 7.52-7.99 (m, 9H), 5.93 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.14 (q, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.23-1.29 (m, 6H)	
593		1-(1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol-5-il)propan-1-ona	1H RMN (CDCl3): 8.42 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.83 (q, 2H), 3.09 (q, 2H), 1.27 (t, 3H), 1.02 (t, 3H)	
594		etil 1-(1-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol-5-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato		
595		3-etil-2-([2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina		
596		1-(1-etil-2-([2-(6-fluoripiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol-5-il)etanona		MH+ 364.2, MH- 362.6
597		1-etil-2-([2-(6-fluoripiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol		MH+ 390.2, MH- 388.2.
598		2-([2-(6-fluoripiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	1H RMN (399.96MHz, CDCl3): d 8.17 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (dt, J = 7.6 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	MH+ 361.2, MH- 359.2

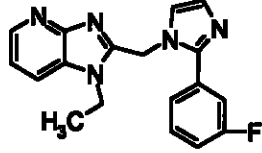
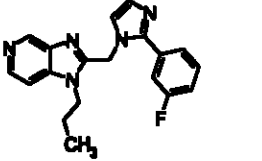
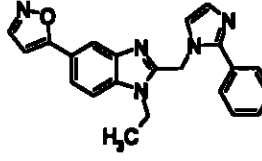
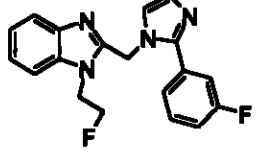
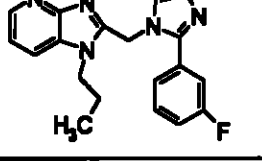
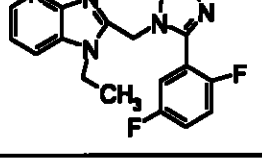
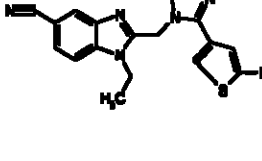
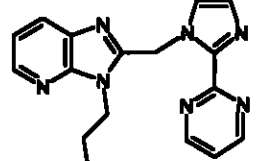
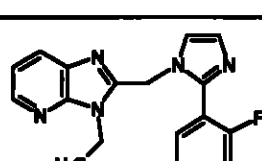
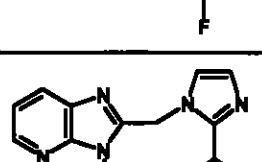
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
600		1-etil-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina		MH+ 322.2, MH- 320.3
600		2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.11 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.16-7.26 (m, 3H) 7.06 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.71 (t, 2H), 1.43 (q 2H), 0.75 (t, 3H)	
601		2-([2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-5-isoxazol-5-il-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.30 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.53 (d, 1HP, 5.52 (s, 2H), 3.83 (q, 2H), 1.03 (t, 3H)	
602		1-(2-fluoroetil)-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol		MH+ 339.2
603		2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-propil-1H-imidazo[4,5-b]piridina		MH+ 336.2, MH- 334.2
604		2-([2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-1-etil-1H-imidazo[4,5-b]piridina		
605		1-etil-2-([2-(5-hidroxi(carbdo)amino)ben-3-il]-1H-imidazol-1-il]metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		
606		3-propil-2-([2-(pirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.46 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.27 (m, 5H), 6.37 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 1.70 (p, 2H), 0.82 (t, 3H)	m/z 320.4 [M+1]
607		3-etil-2-([2-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.40 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.36 (dq, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 1.10 (t, 3H)	m/z 358.2 [M+1]
608		3-propil-2-([2-(ben-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.40 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 1.55 (p, 2H), 0.80 (t, 3H)	m/z 324.3 [M+1]

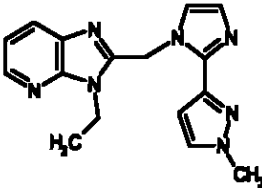
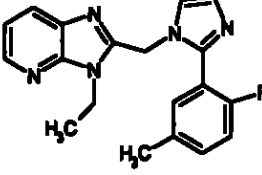
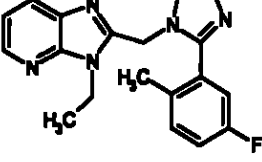
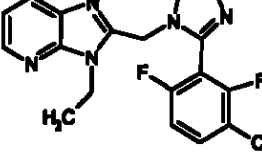
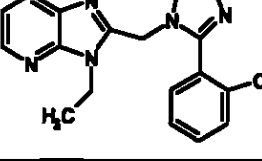
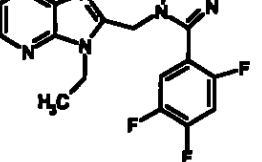
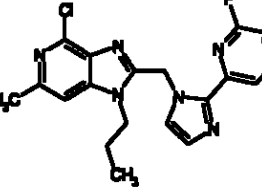
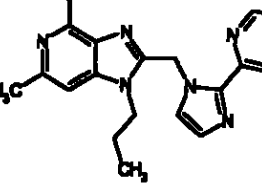
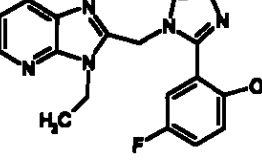
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
809		3-etil-2-[(2-(1-metil-1H-pirazol-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.39 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 3.97 (3, 3H), 1.13 (t, 3H)	m/z 308.3 [M+1]
810		3-etil-2-[(2-(2-fluoro-5-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.39 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.96 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s,	m/z 336.2 [M+1]
811		3-etil-2-[(2-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.39 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 3H), 7.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 336.2 [M+1]
812		2-[(2-(3-cloro-2,6-difluorfenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.40 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 374.2 [M+1]
813		3-etil-2-[(2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.38 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.90 (q, J = 7.2 Hz,	m/z 334.2 [M+1]
814		3-etil-2-[(2-(2,4,5-trifluorfenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.40 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 358.2 [M+1]
815		4-cloro-2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-6-metil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.19 (dd, J = 6, 1.2 Hz, 1H), 7.93 (q, J = 6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.57 (sextet, J = 5.4 Hz, 2H), 0.77 (t, J = 5.4 Hz, 3H)	m/z 385 [M+1]
816		4-cloro-6-metil-1-propil-2-[(2-piridin-2-yl-1H-imidazol-1-yl)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.02-7.98 (m, 3H), 7.34 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.68 (sextet, J = 5.4 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 5.4 Hz, 3H)	m/z 387 [M+1]
817		3-etil-2-[(2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.39 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.15-7.32 (m, 4H), 7.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 352.3 [M+1]

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
618		2-[[2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-5-metil-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.18 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	
619		3-etil-2-[[2-(2,3,5-trifluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.40 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.05-7.28 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	
620		2-[[2-(1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃): 8.38 (d, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.29 (1H), 3.87 (t, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.68 (t, 3H)	m/z 358 [M+1]
621		3-{1-[[3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]metil]-1H-imidazol-2-yl}-4-fluorobenzonitrilo	(CDCl ₃): 8.40 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 1.11 (t, 3H)	
622		2-[[2-(2,8-difluoro-3-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	(CDCl ₃) 8.06 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.37 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.94 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.88 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.1Hz, 3H)	m/z 378 [M+1]
623		1-{1-[[3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl]metil]-1H-imidazol-2-yl}isoquinolina	(CDCl ₃) 9.11 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 1.11 (t, 3H)	m/z 355.2 [M+1]
624		2-[[2-(2-fluoro-5-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.07 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.40 (sextet, J = 5.7 Hz, 2H), 0.74 (t, J = 5.7 Hz, 3H)	m/z 350 [M+1]
625		1-etil-2-[[2-(2-fluoro-5-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.09 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.12 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.81 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.99 (t, J = 5.1 Hz, 3H)	m/z 338 [M+1]
626		2-[[2-(3-cloro-2,8-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	D6dEMe) 9.42 (s, 1H), 8.69 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (t, J=8Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.43 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H)	m/z 374 [M+1]

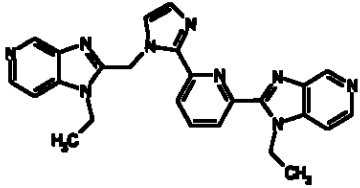
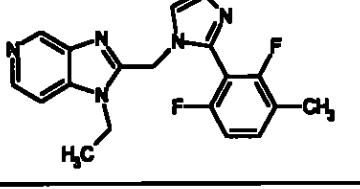
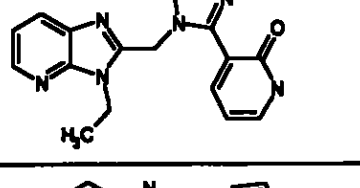
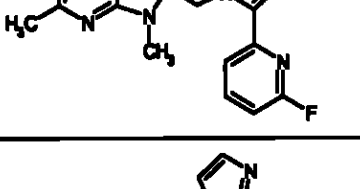
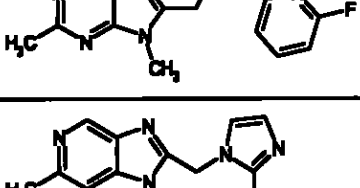
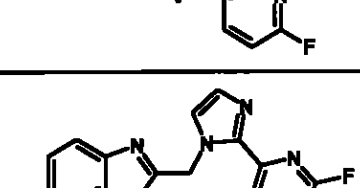
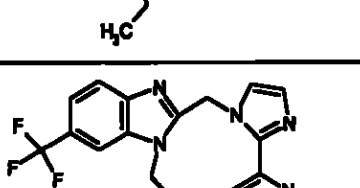
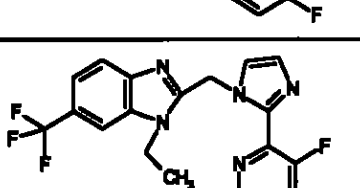
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
827		1-ethyl-2-((1-((1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-2-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine	(DMSO-d ₆) 9.57 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.63 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.42 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.33 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.25 (t, J=8Hz, 1H), 8.17 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.24-4.16 (m, 4H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H)	
828		2-((2-(2,6-difluoro-3-methylphenyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine	(d ₆ DEMO) 9.42 (s, 1H), 8.69 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.37 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.24 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H)	
829		3-((1-((3-ethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-2-yl)pyridin-2(1H)-one	(d ₆ DEMO) 12.00 (br s, 1H), 8.28 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8, 1.2Hz, 1H), 7.56 (dd, J=6.8, 2Hz, 1H), 7.45 (dd, J=6.8, 2Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dd, J=8, 4.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.19 (t, J=5.2Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H)	m/z 319 [M - H]
830		2-((2-(6-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3,5-dimethyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridine	(CDCl ₃) 8.16 (dd, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)	
831		8-((2-(6-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-2,8-dimethyl-8H-purine	(CDCl ₃) 8.92 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.88 (q, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.8 (s, 3H)	m/z 324 [M+1]
832		2-((2-(6-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine	(CDCl ₃) 8.91 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)	m/z 323 [M+1]
833		6-chloro-1-ethyl-2-((2-(6-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.17 (dd, 1H), 7.89 (q, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 1.20 (s, 3H)	m/z 356 [M+1]
834		1-ethyl-2-((2-(6-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-8-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.20 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)	
835		1-ethyl-2-((2-(3-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-8-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.46 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
636		1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-8-metil-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.48 (dt, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)	
637		6-cloro-1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.48 (dt, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.07 (s, 3H)	
638		2-[[2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1,8-dimetil-1H-imidazo(4,5-c)piridina	(CDCl ₃) 8.95 (s, 1H), 8.45 (dt, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)	m/z 323 [M+1]
639		2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-benzimidazol		m/z 293 [M+1]
640		1-benzil-2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-benzimidazol		m/z 383 [M+1]
641		2-[[2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-metil-8-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.20 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)	
642		4-(2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1H-benzimidazol-1-yl)-2-metilbutan-2-ol		m/z 379 [M+1]
643		1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-8-metil-1H-imidazo(4,5-c)piridina	(CDCl ₃) 8.96 (s, 1H), 8.46 (dt, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 337 [M+1]
644		2-[[2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-metil-8-(trifluorometil)-1H-benzimidazol		m/z 375 [M+1]
645		2-[[2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil]-1-metil-8-(trifluorometil)-1H-benzimidazol		m/z 376 [M+1]

TABLA 6				
Gpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
646		2-[[2-(3-fluorophenyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]-1,8-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.95 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)	m/z 322 [M+1]
647		1-etil-2-[[2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-metil-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.15 (dd, 1H), 7.87 (q, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.08-7.17 (m, 4H), 6.88 (dd, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.27 (q, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.16 (t, 3H)	
648		1-(1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanol	(CDCl ₃) 8.45 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.14 (t, 3H)	
649		1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.12 (s, 1H), 8.45-8.49 (m, 2H), 7.620 (t, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)	
650		1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	(CDCl ₃) 8.45 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)	
651		5-cloro-1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol		m/z 356 [M+1]
652		1-etil-5-fluoro-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol		m/z 340 [M+1]
653		5-bromo-1-etil-2-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.46 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.06 (t, 3H)	
654		9-etil-8-[[2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-2-metil-9H-purina	(CDCl ₃) 8.96 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.20 (t, 3H)	
655		3-etil-2-[[2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.84 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.91 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 5.1, 3 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.39 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 5.4 Hz, 3H)	m/z 323 [M+1]

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
656		6-etil-2-[(2-(8-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl3) 8.96 (s, 1H), 8.17 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 337 [M+1]
657		6-etil-8-[(2-(8-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-2-metil-8H-purina	(CDCl3) 8.96 (s, 1H), 8.17 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 337 [M+1]
658		1-etil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	(DEMO) 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)	
659		2-[(2-(8-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(DEMO) 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.0 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)	m/z 309 [M+1]
660		3-etil-2-[(2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl3) 8.81 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 323 [M+1]
661		1-etil-2-[(2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-5-tien-3-il-1H-benzimidazol		LRM: calc. 403.5; hallado 404.3
662		1-(1-propil-2-[(2-(8-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1H-benzimidazol-5-yl)etanon	(CDCl3) 8.38 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (q, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.69 (q, 2H), 0.88 (t, 3H)	
663		1-etil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-8-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	(CDCl3) 7.87 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)	
664		1-etil-2-[(2-pirimidin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-8-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	(CDCl3) 8.86 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)	
665		2-[(2-[8-(metilamino)piridin-2-yl]-1H-imidazol-1-yl)metil]-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		m/z 372 [M+1]

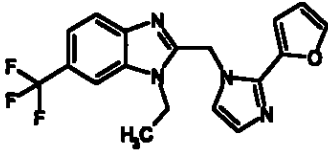
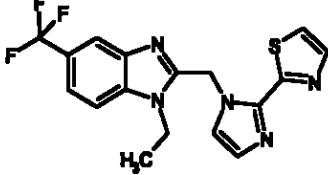
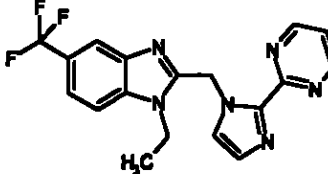
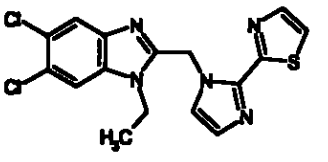
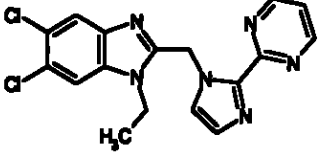
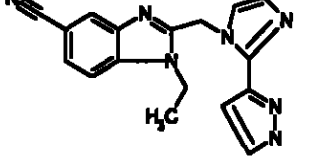
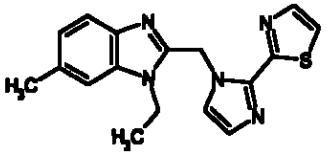
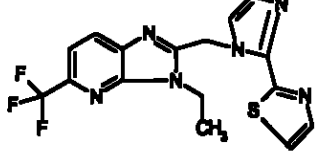
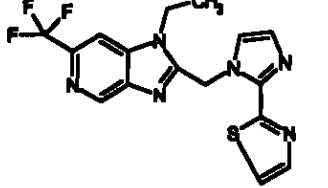
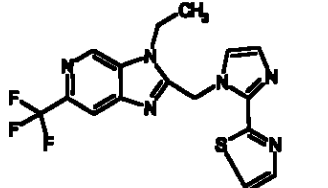
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
666		1-etil-2-[[2-(2-fluor)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol		m/z 361 [M+1]
667		1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.14 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)	
668		1-etil-2-[[2-(2-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.85 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)	
669		5,6-dicloro-1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 7.84 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 1.06 (t, 3H)	
670		5,6-dicloro-1-etil-2-[[2-(2-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.84 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 1.10 (t, 3H)	
671		1-etil-2-[[2-(1H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	(CDCl ₃) 7.97 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 318 [M+1]
672		1-etil-6-metil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 7.86 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.02 (t, 3H)	
673		3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-5-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CD ₃ OD) 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.3 (s, 2H), 4.56 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H)	
674		1-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CD ₃ OD) 8.83 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.54 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 5.4 Hz, 3H)	m/z 379 [M+1]
675		3-etil-2-[[2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CD ₃ OD) 9.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.52 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 379 [M+1]

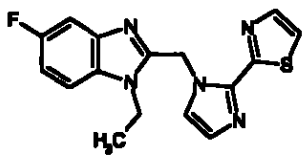
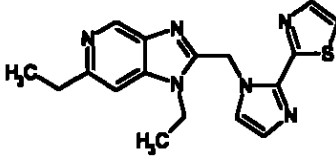
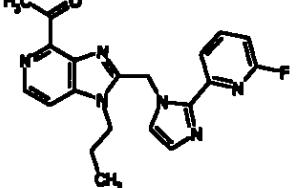
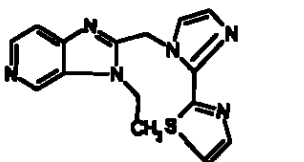
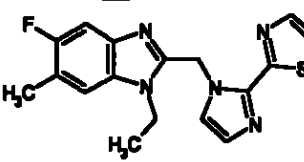
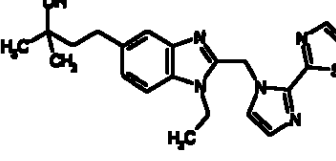
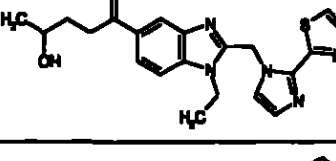
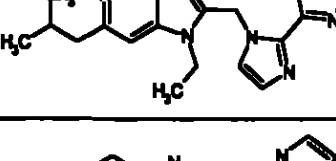
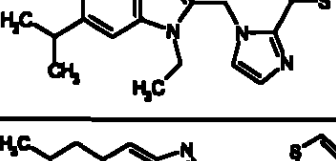
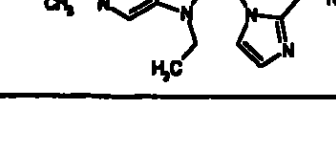
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
676		1-etil-5-fluoro-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 7.88 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (td, 1H)	
677		1,5-diethyl-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 339 [M+1]
678		1-(2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)etanol	(CDCl ₃) 9.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 339 [M+1]
679		3-etil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 311 [M+1]
680		1-etil-5-fluoro-6-metil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 7.86 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.39 (d, 3H), 1.03 (t, 3H)	
681		4-(1-etil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol	(CDCl ₃) 7.85 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 1.01 (t, 3H)	m/z 396.3 [M+1]
682		1-(1-etil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)-4-hidroxi-pentan-1-ona	(CDCl ₃) 8.44 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.19 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.09 (t, 3H)	m/z 410.2 [M+1]
683		1-etil-6-isobutil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.02 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 0.93 (d, 6H)	
684		1-etil-6-isopropil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.01 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 353 [M+1]
685		3-etil-6-isobutil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.70 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 2.75 (d, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.19 (t, 3H), 0.93 (d, 6H)	

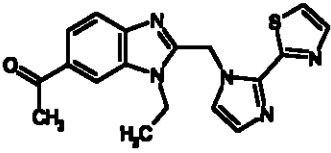
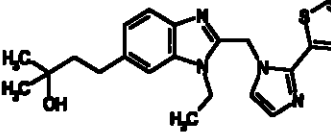
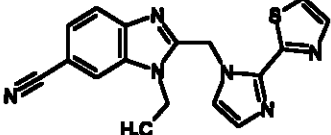
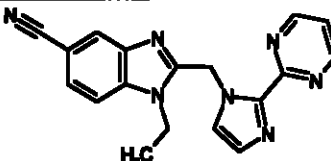
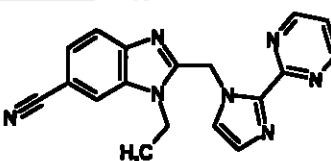
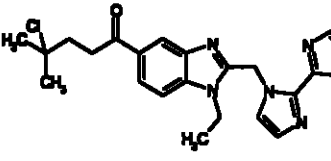
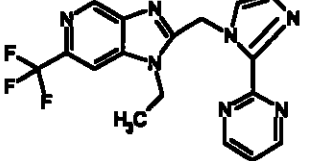
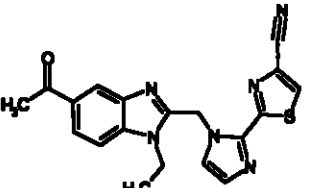
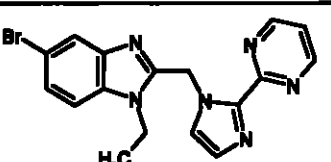
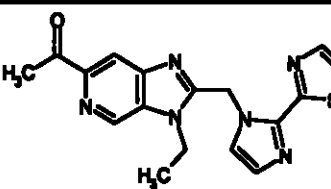
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
686		1-(1-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-il)etanona	(CDCl ₃) 8.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.33 (q, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.13 (t, 3H)	
687		4-(1-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-il)-2-metilbutan-2-ol	(CDCl ₃) 7.88 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.12-7.18 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.19 (q, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.06 (t, 3H)	
688		1-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	(CD ₃ OD) (2HCl Salt) 8.38 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.62 (q, 2H), 1.62 (t, 3H)	
689		1-etil-2-((2-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	(CD ₃ OD) (2HCl Salt) 8.88 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.61 (q, 2H), 1.63 (t, 3H)	
690		1-etil-2-((2-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	(CDCl ₃) 8.85 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)	
691		4-cloro-1-(1-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol-5-il)-4-metilpentan-1-ona		m/z 442.2 [M-1] 444.1 [M+1]
692		1-etil-2-((2-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CD ₃ OD) 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 374 [M+1]
693		2-(1-((5-acetil-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il)-1,3-tiazol-4-carbonitrilo	(CDCl ₃ +CD ₃ OD) 8.29 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)	m/z 377 [M+1]
694		5-bromo-1-etil-2-((2-pirimidin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.85 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)	
695		1-(3-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)etanona	(CDCl ₃) 8.79 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.86 (t, 3H)	m/z 353.2 [M+1]

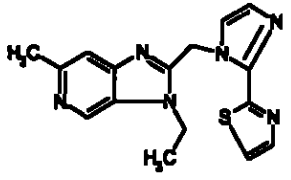
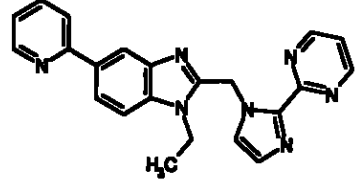
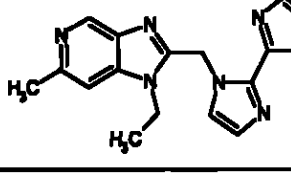
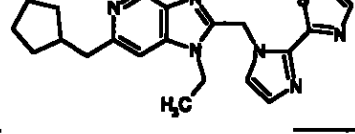
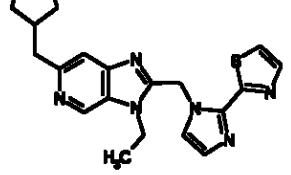
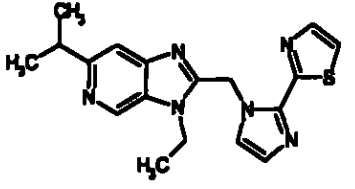
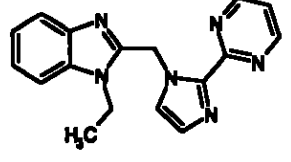
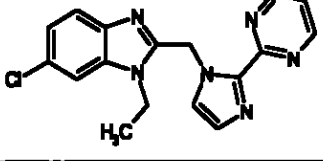
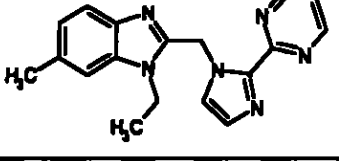
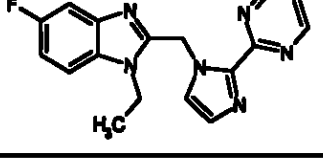
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
696		3-etil-6-metil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 325 [M+1]
697		1-etil-5-piridin-2-il-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		m/z 382.2 [M+1]
698		1-etil-6-metil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 325 [M+1]
699		6-(ciclopentilmetil)-1-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	
700		6-(ciclopentilmetil)-3-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.68 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.25-2.38 (m, 1H), 1.45-1.72 (m, 6H), 1.16-1.33 (m, 5H)	
701		3-etil-6-isopropil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 353 [M+1]
702		1-etil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		m/z 305 [M+1]
703		6-cloro-1-etil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		m/z 339 [M+1]
704		1-etil-6-metil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		m/z 319 [M+1]
705		1-etil-5-fluoro-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		m/z 323 [M+1]

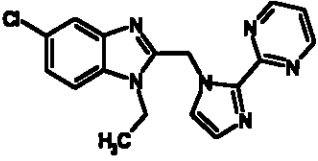
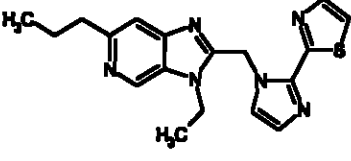
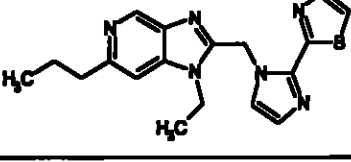
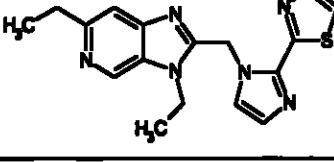
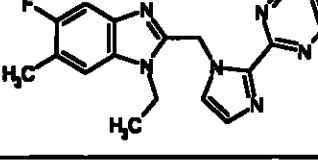
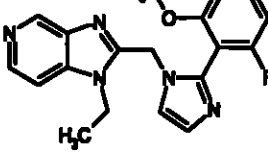
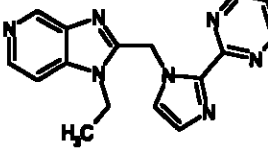
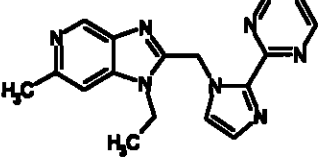
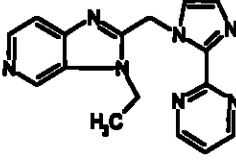
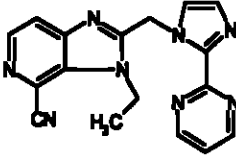
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
706		5-cloro-1-etil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		m/z 339 [M+1]
707		3-etil-6-propil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.78 (sext, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 353 [M+1]
708		1-etil-6-propil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.79 (sext, J = 7.2 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 353 [M+1]
709		3,6-dietil-2-((2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 339 [M+1]
710		1-etil-5-fluoro-8-metil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-benzimidazol		m/z 337.4 [M+1]
711		1-etil-2-((2-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.85-6.76 (m, 2H), 5.31, 5.22 (AB, J = 15.3 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 352 [M+1]
712		1-etil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.09 (s, 1H), 8.85 (d, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.16 (1H), 6.39 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)	
713		1-etil-6-metil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 320 [M+1]
714		3-etil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(DEMO) 8.94 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 306 [M+1]
715		3-etil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina-4-carbonitrilo	(CD ₃ COO) 8.70 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 331 [M+1]

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
716		1-etil-6-isopropil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.01 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 348 [M+1]
717		(1-etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)(fenil)metanona	(CDCl ₃) 8.84 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.3 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)	
718		1-[(1-etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-8-il)metanona	(CDCl ₃) 8.84 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.08 (t, 3H)	
719		1-etil-6-fluoro-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.71 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 323 [M+1]
720		1-etil-6-fluoro-2-[(2-(1,3-diazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 7.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 4.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 328 [M+1]
721		1-etil-5-fenil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol		m/z 381.5 [M+1]
722		6-(ciclopentilmetil)-1-etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.00 (s, 1H), 8.86 (d, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 2.87 (d, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.42-1.78 (m, 6H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.13 (t, 3H)	
723		6-(ciclopentilmetil)-3-etil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.85 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.22-2.39 (m, 1H), 1.42-1.78 (m, 6H), 1.20-1.33 (m, 5H)	
724		1-etil-5-isopropil-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.85 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.02 (m, 1H), 1.29 (d, 6H), 1.08 (t, 3H)	
725		1-etil-6-(2-fluorfenil)-2-[(2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.22 (m, 6H), 6.39 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 399 [M+1]

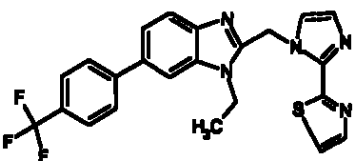
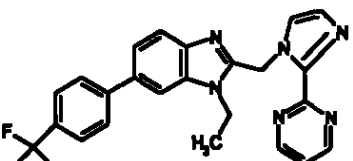
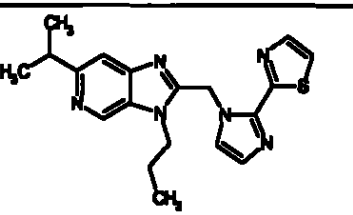
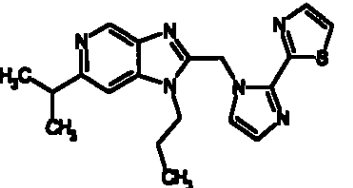
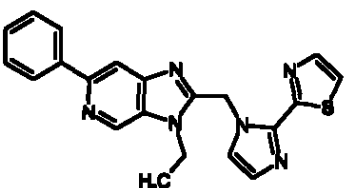
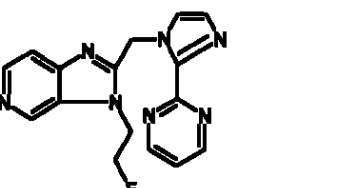
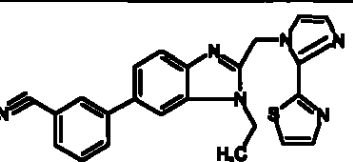
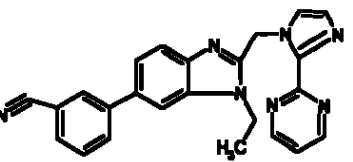
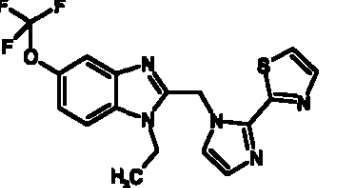
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
726		1-etil-2-[(2-(1,3-diazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzimidazol	(DEMO) 7.95 (m, 3H), 7.79 (m, 3H), 7.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 454 [M+1]
727		1-etil-2-[(2-pirimidin-2-yl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-6-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-benzimidazol	(CDCl3) 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.27 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.28 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3H)	m/z 449 [M+1]
728		6-isopropil-3-propil-2-[(2-(1,3-diazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl3) 8.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.18 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (sept, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 367 [M+1]
729		6-isopropil-1-propil-2-[(2-(1,3-diazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl3) 9.01 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.16 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.52 (sept, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 367 [M+1]
730		3-etil-6-fenil-2-[(2-(1,3-diazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl3) 8.85 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 1.22 (t, 3H)	m/z 387.4 [M+1]
731		3-(2-fluoroetil)-2-[(2-pirimidin-2-yl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CD3OD) 8.91 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H)	m/z 324 [M+1]
732		3-(1-etil-2-[(2-(1,3-diazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl)benzonitrilo	(DEMO) 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.61 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 411 [M+1]
733		3-(1-etil-2-[(2-pirimidin-2-yl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1H-benzimidazol-6-yl)benzonitrilo	(DEMO) 8.76 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.42 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H)	m/z 406 [M+1]
734		1-etil-2-[(2-(1,3-diazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-5-(trifluorometoxi)-1H-benzimidazol	(CDCl3) 7.86 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.10 (t, 3H)	m/z 394 [M+1]

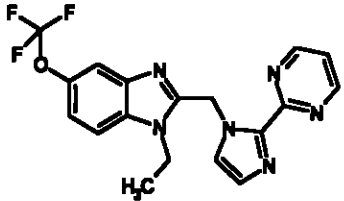
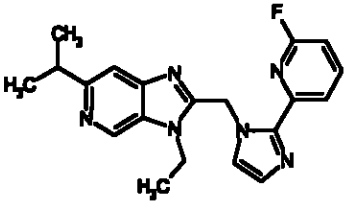
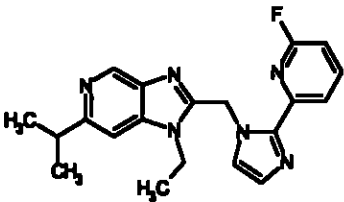
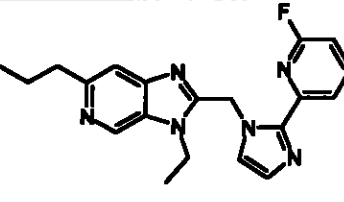
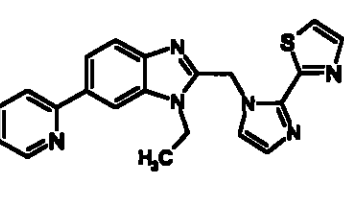
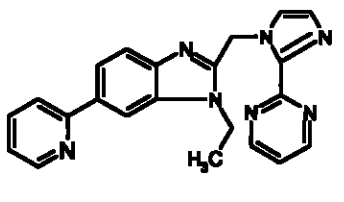
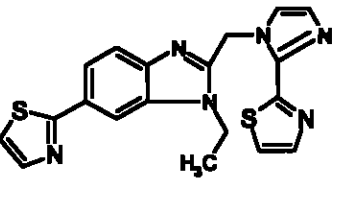
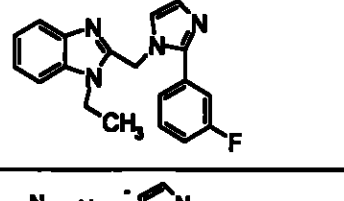
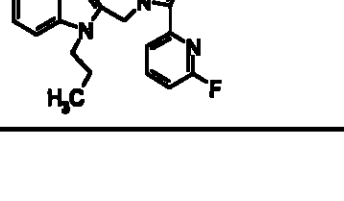
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
735		1-etil-2-((2-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.84 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.35 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.13 (t, 3H)	
736		3-etil-2-((2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-isopropil-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 365 [M+1]
737		1-etil-2-((2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 365 [M+1]
738		3-etil-2-((2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-propil-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.78 (septet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 365 [M+1]
739			(CD ₃ OD) 8.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (m, 4H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.45 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 387 [M+1]
740			(CD ₃ OD) 8.77 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 6.30 (s, 2H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 382 [M+1]
741			(CD ₃ OD) 8.11 (s, 1H), 7.78-7.91 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 4H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.46 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 393 [M+1]
742		1-etil-2-((2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol		MH+ 321.3
743		2-((2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-propil-1H-imidazo[4,5-b]piridina	(sal de HCl) H-1 RMN (d ₂ O): 1.05 (t, 3H), 2.03 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 6.58 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.25 (q, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.93 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 337	

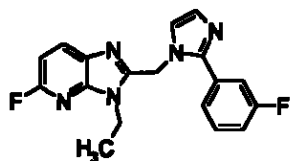
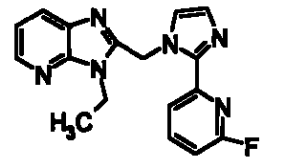
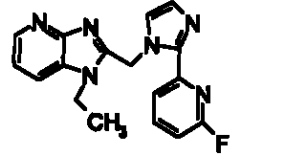
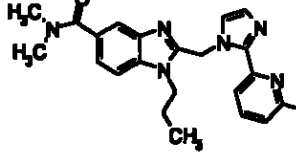
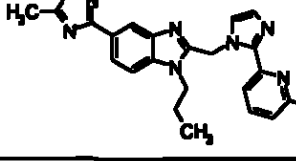
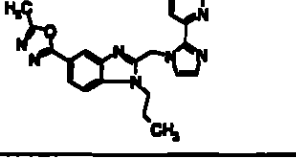
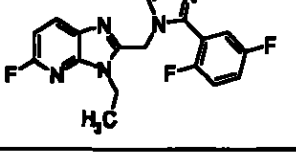
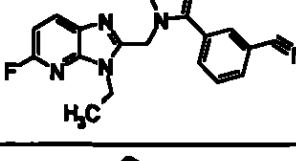
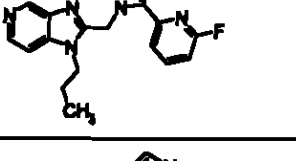
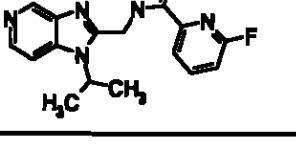
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
744		3-etil-5-fluoro-2-[(2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	diclorhidrato 1H RMN(d6 DEMO): 8.18(1H, t), 7.99(1H, d), 7.94(1H, d), 7.72-7.69(1H, m), 7.66-7.61(1H, m), 7.58-7.50(2H, m), 7.03(1H, d), 5.96(2H, s), 4.23(2H, q), 1.31(3H, s), LREM calc.: 339.3, hallado 340.2(MH+).	
745		3-etil-2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.39(dd, 1H), 8.19(m, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.89(m, 1H), 7.20-7.26(m, 3H), 6.89(m, 1H), 6.32(s, 2H), 4.47(q, 2H), 1.30(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
748		1-etil-2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina	(HCl salt) 1H-1 RMN (d6Me): 1.63(t, 3H), 4.72(q, 2H), 6.58(s, 2H), 7.30(d, 1H), 7.82(m, 1H), 7.96(s, 1H), 8.03(m, 2H), 8.24(q, 1H), 8.60(d, 1H), 8.90(d, 1H) LC-EM: M + 1, 323	
747		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl)metil]-N,N-dimetil-1-propil-1H-benzimidazol-5-carboxamida	CDCl3: 8.17(d, J = 7.42 Hz, 1H), 7.85-7.92(m, 1H), 7.80(s, 1H), 7.34-7.42(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.89(d, J = 7.97 Hz, 1H), 6.29(s, 2H), 4.21-4.26(m, 2H), 3.04-3.11(br d, 6H), 1.61-1.69(m, 2H), 0.80(t, J = 7.42 Hz, 3H).	
748		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl)metil]-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-3-il)-1-propil-1H-benzimidazol	d6-DEMO: 7.94-8.09(m, 3H), 7.82(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.03(d, 1H), 6.15(s, 2H), 4.35(t, 2H), 2.65(s, 3H), 1.74-1.82(m, 2H), 0.94(t, 3H). LCEM MH+ 418.3, MH- 416.2.	
749		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl)metil]-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-propil-1H-benzimidazol	CDCl3: 8.36(s, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.89(q, 1H), 7.44(d, 1H), 7.25(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.33(s, 2H), 4.29(t, 2H), 2.59(s, 3H), 1.59-1.74(m, 2H), 0.82(t, 3H). LCEM MH+ 418.3, MH- 416.2.	
750		2-[(2-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-etil-5-fluoro-3H-imidazo[4,5-b]piridina	clorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.15(1H, t), 8.08(1H, d), 7.99(1H, d), 7.76-7.72(1H, m), 7.62-7.50(2H, m), 7.02(1H, d), 5.92(2H, s), 4.20(2H, q), 1.26(3H, t), LREM calc.: 357.3, hallado 358.2(MH+)	
751		3-[1-[(3-etil-5-fluoro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil]-1H-imidazol-2-il]benzonitrilo	clorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.30(1H, s), 8.16(1H, dd), 8.11(1H, d), 8.04(1H, d), 8.00(1H, d), 7.96(1H, d), 7.74(1H, t), 7.03(1H, d), 5.97(2H, s), 4.22(2H, q), 1.30(3H, t), LREM calc.: 346.4, hallado 347.3(MH+)	
752		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	$\begin{matrix} & & + & 3 & 0 & 1 \\ & & & V & & \\ + & G & G & & + & G \\ & & & G & & + \\ & + & & & & \\ & & & V & & \\ & & & & & + \end{matrix}$ LREM m/e 337	
753		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1-isopropil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	$\begin{matrix} & & + & 3 & 0 & 1 & + \\ & & & V & & \\ + & G & G & & + & G \\ & & & G & & + \\ & + & & & & \\ & & & V & & \\ & & & & & + \end{matrix}$ LREM m/e 355	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
764		1-etil-4-fluoro-2-[(2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.97(1H, dd), 7.53-7.48(1H, m), 7.44-7.38(2H, m), 7.22-7.12(3H, m), 7.04(1H, s), 5.55(2H, s), 3.75(2H, q), 0.96(3H, t), LREM calc.: 339.34, hallado 340.1(MH ⁺).	
765		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-isobutil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.38(dd, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.01(dd, 1H), 7.88(m, 1H), 7.20-7.27(m, 3H), 6.87(dd, 1H), 6.29(s, 2H), 4.21(d, 2H), 2.27(m, 1H), 0.87(d, 6H) LC-EM: calc.: 350.40, hallado 351.3(M+1)	
766		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.36(dd, 1H), 8.18(dd, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.98(m, 1H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.13(d, 1H), 6.88(m, 1H), 6.32(s, 2H), 5.04(m, 1H), 1.43(d, 6H) LC-EM: calc.: 336.37, hallado 337.2(M+1)	
767		5-cloro-3-etil-2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.17(1H, dd), 7.94-7.84(2H, m), 7.23-7.20(3H, m), 6.89-6.85(1H, m), 6.27(2H, s), 4.45(2H, q), 1.31(3H, t), LREM calc.: 356.8, hallado 357.2(MH ⁺).	
768		5-cloro-2-[(2-(4-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.41(1H, d), 8.35(1H, dd), 7.94(1H, d), 7.26-7.17(4H, m), 6.36(2H, s), 4.36(2H, q), 1.22(3H, t), LREM calc.: 373.2, hallado 373.2(M)	
769		5-cloro-2-[(2-(6-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.22(1H, d), 7.94(1H, d), 7.75(1H, t), 7.29-7.20(4H, m), 6.31(2H, s), 4.45(2H, q), 1.30(3H, t), LREM calc.: 373.2, hallado 373.3(M).	
770		2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1-isobutil-1H-imidazo[4,5-b]piridina	(HCl salt) ¹ H-1 RMN (dEMo): 1.05 (d, 6H), 2.40 (t, 1H), 4.50 (d, 2H), 6.57 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.23 (q, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.95 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 351	
771		1-(ciclopropilmetil)-2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina	(base libre) ¹ H-1 RMN (CDCl ₃): 0.30 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 1.05 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.90 (q, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.58 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 349	
772		1-etil-2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina	(HCl) Punto de fusión de sal: 225-231 (descomp.) ¹ H-1 RMN (dEMo): 5.22-5.53 (m, 4H), 6.21 (m, 1H), 6.53 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.25 (q, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.82 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 335	
773		5-fluoro-2-[(2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)metil]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	clorhidrato ¹ H RMN (d6 DEMO): 8.42(1H, d), 8.26(1H, q), 8.10-8.05(2H, m), 7.96(1H, d), 7.36(1H, dd), 6.97(1H, d), 6.33(2H, s), 4.30(2H, t), 1.90-1.83(2H, m), 0.93(3H, t).	

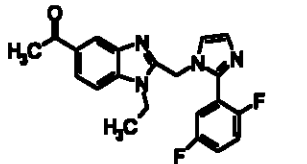
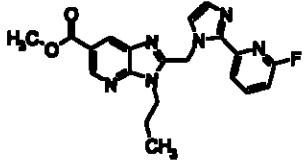
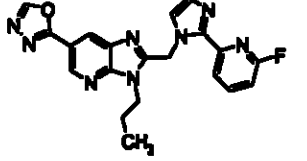
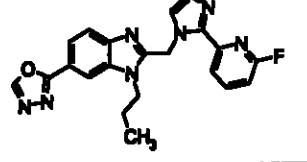
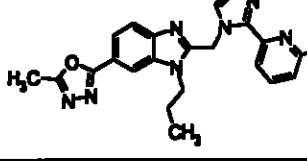
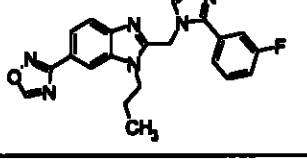
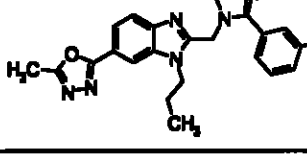
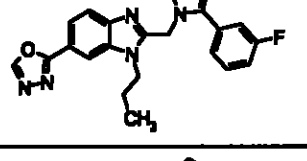
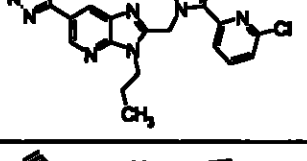
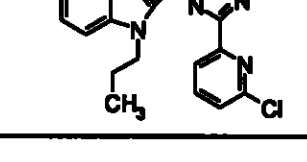
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
774		1-(2-((2-(2,5-difluorfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)etanone	¹ H RMN, 400m (CDCl ₃): 8.39(M, 1H), 8.01(M, 1H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.16-7.24(m, 2H), 7.04(s, 1H), 5.48(s, 2H), 3.88(q, 2H), 2.69(s, 3H), 1.02(q, 3H) LC-EM: calc.: 380.40, hallado 381.4 (M+)	
775		methyl 2-((2-(6-fluorpiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxilato	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.05(1H, d), 8.62(1H, d), 8.19(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.21(2H, m), 6.89-6.85(1H, m), 6.31(2H, s), 4.39(2H, t), 3.96(3H, s), 1.79-1.72(2H, m), 0.87(3H, t), LREM calc.: 394.4, hallado 395.3(MH+).	
776		2-((2-(6-fluorpiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(KC 1084-78-2) LREM calc.: 404.4, hallado 405.3(MH+).	
777		2-((2-(6-fluorpiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.05(1H, d), 8.62(1H, d), 8.19(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.21(2H, m), 6.89-6.85(1H, m), 6.31(2H, s), 4.39(2H, t), 3.96(3H, s), 1.79-1.72(2H, m), 0.87(3H, t), LREM calc.: 394.4, hallado 395.3(MH+).	
778		2-((2-(6-fluorpiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.05(1H, d), 8.62(1H, d), 8.19(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.21(2H, m), 6.89-6.85(1H, m), 6.31(2H, s), 4.39(2H, t), 3.96(3H, s), 1.79-1.72(2H, m), 0.87(3H, t), LREM calc.: 394.4, hallado 395.3(MH+).	
779		2-((2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.05(1H, d), 8.62(1H, d), 8.19(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.21(2H, m), 6.89-6.85(1H, m), 6.31(2H, s), 4.39(2H, t), 3.96(3H, s), 1.79-1.72(2H, m), 0.87(3H, t), LREM calc.: 394.4, hallado 395.3(MH+).	
780		2-((2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.05(1H, d), 8.62(1H, d), 8.19(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.21(2H, m), 6.89-6.85(1H, m), 6.31(2H, s), 4.39(2H, t), 3.96(3H, s), 1.79-1.72(2H, m), 0.87(3H, t), LREM calc.: 394.4, hallado 395.3(MH+).	
781		2-((2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.05(1H, d), 8.62(1H, d), 8.19(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.21(2H, m), 6.89-6.85(1H, m), 6.31(2H, s), 4.39(2H, t), 3.96(3H, s), 1.79-1.72(2H, m), 0.87(3H, t), LREM calc.: 394.4, hallado 395.3(MH+).	
782		2-((2-(6-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.14(1H, d), 8.63(1H, d), 8.51(1H, s), 8.26(1H, d), 7.76(1H, t), 7.28-7.24(3H, m), 6.36(2H, s), 4.42(2H, t), 1.81-1.74(2H, m), 0.88(3H, t), LREM calc.: 420.9, hallado 421.3(MH+).	
783		2-((2-(6-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.02(1H, d, J = 7.7 Hz), 8.08(1H, s), 7.76(1H, t, J = 8 Hz), 7.55(1H, dd, J = 8, 1.4 Hz), 7.428(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18-7.32(3H, m), 6.34(1H, s), 4.29(2H, t, J = 8.7 Hz), 1.66(2H, m), 0.81(3H, t, J = 8.7 Hz), LREM calc.: 376.4, hallado 377.3(MH+).	

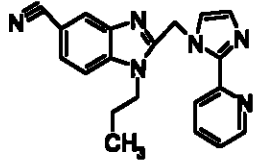
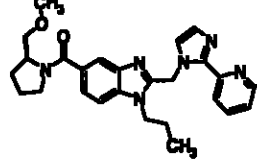
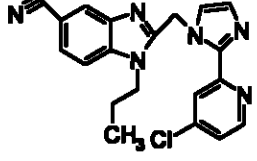
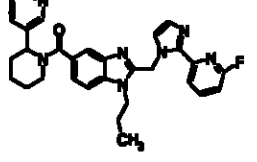
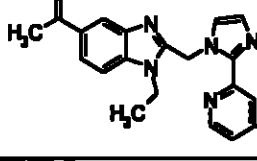
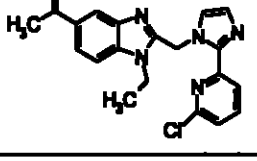
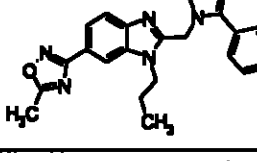
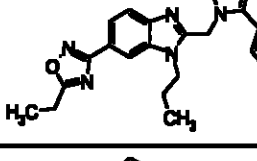
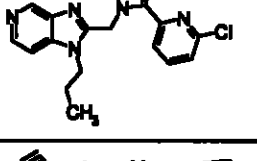
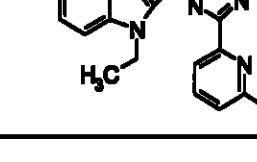
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
784		1-propil-2-[(2-piridin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		
785		2-[(2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-5-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-1-propil-1H-benzimidazol	CDCl3: 8.17 (d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 2.47, 7.97 Hz, 1H), 6.28-6.3 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 2H), 3.51-3.68 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.95-2.03 (m, 4H), 1.62-1.72 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.43 Hz, 3H). LC/MS MH+ 475.2, MH- 477.2.	
786		2-[(2-(4-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	1H RMN(d6 DEMO): 8.42 (1H, d, J = 5 Hz), 8.35 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.1-7.65 (1H, m), 6.41 (1H, s), 4.19 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.57 (2H, m), 0.78 (3H, t, J = 7.4 Hz). LREM calc.: 376.5, hallado 377.3 (MH+).	
787		2-[(2-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-5-[(2-piridin-3-il)piridin-1-il]carbonil]-1H-benzimidazol	CDCl3: 8.61 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.67 Hz, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.25 (t, J = 7.42 Hz, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 9H), 0.82 (t, J = 7.43 Hz, 3H). LC/MS MH+ 524.0, MH- 522.4.	
788		1-(2-[(2-(4-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona	1H RMN, ppm (CDCl3): 8.36-8.47 (m, 3H), 8.01 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.14 (t, 3H). LC-EM: calc.: 379.85, hallado 380.3 (M+1)	
789		1-(2-[(2-(6-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-il)etanona	1H RMN, ppm (CDCl3): 8.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.39 (t, 3H). LC-EM: calc.: 379.85, hallado 380.3 (M+1)	
790		2-[(2-(3-fluorofil)-1H-imidazol-1-il)metil]-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-propil-1H-benzimidazol		
791		6-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-[(2-(3-fluorofil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-1H-benzimidazol		
792		2-[(2-(6-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-1H-imidazo(4,5-c)piridina		
793		2-[(2-(6-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	Mesilato d6- DEMO: 8.02-8.14 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.52 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.6 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.97 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.44-4.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.14 Hz, 3H). LC/MS: MH+ 363.2.	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
794		2-[[2-(4-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	^1H RMN (CDCl ₃): 9.07(1H, d), 8.56(1H, d), 8.20(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.22(2H, m), 6.88(1H, dd), 6.32(2H, s), 4.40(2H, t), 2.65(3H, s), 1.81-1.74(2H, m), 0.88(3H, t), LREM calc.: 418.4, hallado 419.3(MH ⁺).	
795		2-[[2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	^1H RMN (CDCl ₃): 9.07(1H, d), 8.56(1H, d), 8.20(1H, dd), 7.88(1H, q), 7.26-7.22(2H, m), 6.88(1H, dd), 6.32(2H, s), 4.40(2H, t), 2.65(3H, s), 1.81-1.74(2H, m), 0.88(3H, t), LREM calc.: 418.4, hallado 419.3(MH ⁺).	
796		2-[[2-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	^1H RMN (CDCl ₃): 8.28(1H, d), 8.04(1H, s), 7.54-7.49(2H, m), 7.40(1H, d), 7.25-7.22(2H, m), 7.11(1H, s), 5.55(2H, s), 3.89(2H, t), 1.60-1.53(2H, m), 0.83(3H, t), LREM calc.: 360.4, hallado 361.2(MH ⁺).	
797		2-[[2-(8-etoxipiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-N,N-dimetil-1-propil-1H-benzimidazol-5-carboxamida	^1H RMN (CDCl ₃): 8.49(1H, d), 8.10(1H, d), 7.88(1H, d), 7.71(1H, t), 7.13(1H, d), 7.00(1H, d), 6.74(1H, d), 6.45(2H, s), 4.27(2H, q), 4.08(2H, t), 3.15-3.06(6H, br d), 1.48-1.35(5H, m), 0.67(3H, t), LREM calc.: 433.5, hallado 434.6(MH ⁺).	
798		2-[[2-(4-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	^1H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.44(dd, 1H), 8.39(m, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.18-7.28(m, 5H), 6.41(s, 2H), 4.39(q, 2H), 1.20(t, 3H) LC-EM: calc.: 338.80, hallado 339.2(MH ⁺)	
799		2-[[2-(6-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	^1H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.39(dd, 1H), 8.23(dd, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.76(t, 1H), 7.19-7.29(m, 4H), 6.36(s, 2H), 4.48(q, 2H), 1.29(t, 3H) LC-EM: calc.: 338.80, hallado 339.2(MH ⁺)	
800		3-(2-fluoroetil)-2-[[2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	^1H RMN (CDCl ₃): 4.26(t, 1H), 4.35(t, 1H), 4.51(t, 1H), 4.67(t, 1H), 5.54(s, 2H), 7.09-7.45 (m, 4H), 8.06(d, 1H), 8.36(d, 1H) LC-EM: M + 1, 340	
801		3-ciclopropil-2-[[2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	^1H RMN (CDCl ₃): línea de línea prevista 1.20-1.24 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.82 (q, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.37(d, 1H) LC-EM: M + 1, 335	
802		2-[[2-(6-cloropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-(2-fluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	HCl salt ^1H RMN (dMSO): lista de líneas prevista 4.77 (s, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 8.36(m, 2H) LC-EM: M + 1, 357	
803		1-(2-[[2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-8-il)etanona	^1H RMN (CDCl ₃): 9.01(1H, d), 8.53(1H, d), 8.20-8.17(1H, m), 7.87(1H, q), 7.24-7.21(2H, m), 6.88(1H, m), 6.30(2H, s), 4.40(2H, t), 2.66(3H, s), 1.80-1.73(2H, m), 0.88(3H, t), LREM calc.: 378.4, hallado 379.3(MH ⁺).	

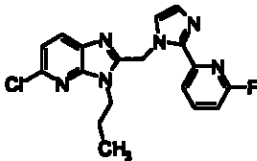
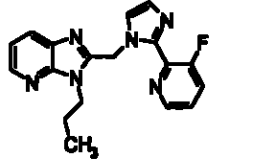
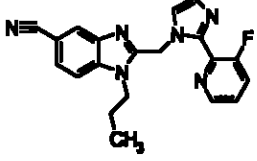
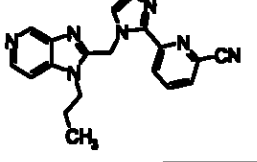
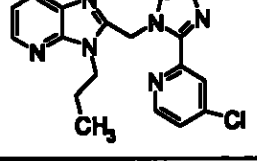
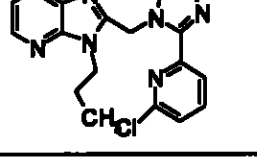
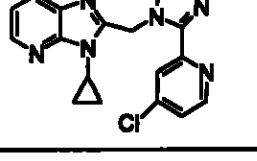
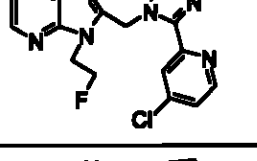
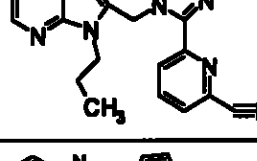
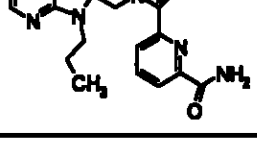
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
804		5-cloro-2-((2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	clorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.35(1H, dd), 8.24(1H, q), 8.02(1H, s), 7.95(1H, dd), 7.90(1H, s), 7.33(1H, dd), 7.28(1H, d), 7.26(1H, d), 6.32(2H, s), 4.33(2H, t), 1.90-1.85(2H, m), 0.94(3H, t), LREM calc.: 370.8, hallado 371.3(MH+).	
805		2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	clorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.48-8.46(1H, m), 8.30(1H, dd), 8.12-8.03(2H, m), 7.96(1H, d), 7.90(1H, dd), 7.72-7.65(1H, m), 7.22(1H, dd), 6.18(2H, s), 4.27(2H, t), 1.83-1.75(2H, m), 0.87(3H, t), LREM calc.: 356.4, hallado 357.3	
806		2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	clorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.45(1H, m), 8.08-8.02(3H, m), 7.93(1H, s), 7.83(1H, d), 7.69-7.62(2H, m), 6.16(2H, s), 4.29(2H, t), 1.72-1.20(2H, m), 0.86(3H, t), LREM calc.: 360.4, hallado 361.2(MH+).	
807		6-((1-((1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-2-yl)piridina-2-carbonitrilo		
808		2-((2-(4-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.36-8.46(m, 3H), 8.02(m, 1H), 7.18-7.28(m, 4H), 6.46(s, 2H), 4.28(t, 2H), 1.69(m, 2H), 0.91(t, 3H)	
809		2-((2-(6-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.28(m, 1H), 8.22(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.76(t, 1H), 7.19-7.28(m, 4H), 6.36(s, 2H), 4.34(t, 2H), 1.72(m, 2H), 0.92(t, 3H)	
810		2-((2-(4-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	HCl salt H-1 RMN (DEMO): lista de línea provista 1.24 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.64 (m, 1H) LC-EM: M + 1, 351, M - 1, 349	
811		2-((2-(4-cloropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-(2-fluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	H-1 RMN (CDCl3): 4.60-4.77 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.20-7.25 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.38 (m, 1H) LC-EM: M + 1 357	
812		6-((1-((3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-2-yl)piridina-2-carbonitrilo	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.56(dd, 1H), 8.39(dd, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.20-7.29(m, 3H), 6.32(s, 2H), 4.36(t, 2H), 1.80(m, 2H), 0.89(t, 3H) LC-EM: calc.: 343.39, hallado 344.1(M+1)	
813		6-((1-((3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-2-yl)piridina-2-carboxamida	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.88(s, 1H), 8.42(dd, 1H), 8.38(dd, 1H), 8.15(dd, 1H), 7.98(dd, 1H), 7.93(d, 1H), 7.22-7.27(m, 3H), 6.18 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.07 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.83 (t, 3H) LC-EM: calc.: 361.41, hallado 362.2(M+1)	

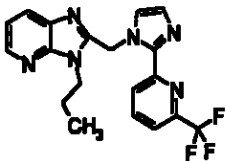
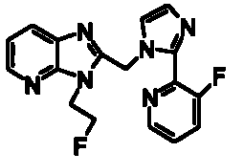
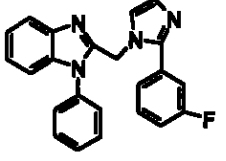
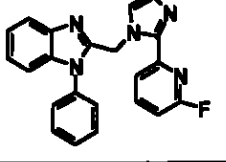
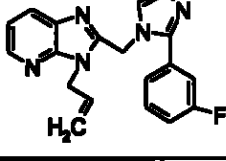
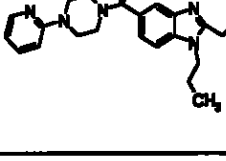
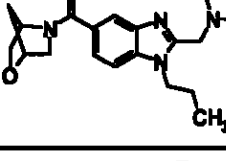
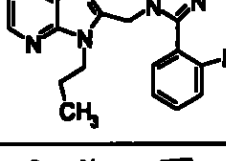
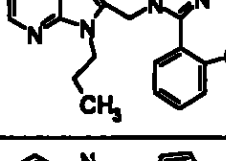
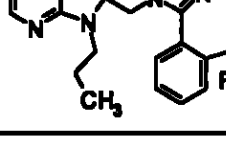
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
814		3-propil-2-((2-(8-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.53(d, 1H), 8.39(dd, 1H), 7.96-8.06(m, 2H), 7.64(dd, 1H), 7.20-7.27(m, 3H), 6.42(s, 2H), 4.26(t, 2H), 1.61(m, 2H), 0.72(t, 3H) LC-EM: calc.: 386.38, hallado 387.3(M+1)	
815		3-(2-fluoroetil)-2-((2-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H-1 RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 4.58-4.66 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.41(m, 1H) LC-EM: M + 1, 341	
816		2-((2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-fenil-1H-benzimidazol	¹ H-1 RMN (CDCl ₃): 5.38(s, 2H), 6.91-7.17(m, 8H), 7.22-7.45 (m, 6H), 7.84 (d, 1H) LC-EM: 369	
817		2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-fenil-1H-benzimidazol	¹ H-1 RMN: 6.22 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.03-7.37 (m, 9H), 7.65-7.92 (m, 3H) LC-EM: M-1, 368	
818		3-aliil-2-((2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H-1 RMN (CDCl ₃): 4.59-4.62 (m, 3H), 5.03 (d, 1H), 5.43(s, 2H), 5.70 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.43(m, 3H), 8.04 (d, 1H), 8.40 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 334, M - 1 332	
819		2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-propil-5-((4-piridin-2-il)pirazolin-1-il)carbonil)-1H-benzimidazol	CDCl ₃ : 8.15-8.2 (m, 2H), 7.82-7.94 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.18 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.21-4.29 (m, 2H), 3.53-4.0 (m, 8H), 1.53-1.71 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).	
820		5-((2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-propil-1H-benzimidazol-5-il)carbonil)-2-oxo-5-azabiclo[2.2.1]heptano	CDCl ₃ : 8.18 (d, 7.97 Hz, 1H), 7.85-7.94 (m, 2H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.96 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.73-5.06 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.24-4.33 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.51-3.7 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.64-1.71 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.28 Hz, 3H).	
821		2-((2-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.39(dd, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.65(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.20-7.35(m, 3H), 7.07(d, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.84(t, 2H), 1.46(m, 2H), 0.74(t, 3H) LC-EM: calc.: 335.39, hallado 336.2(M+1)	
822		2-((2-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.38(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.33-7.56(m, 4H), 7.19-7.27(m, 2H), 7.09(d, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85(t, 2H), 1.50(m, 2H), 0.76(t, 3H) LC-EM: calc.: 351.84, hallado 352.2(M+1)	
823		3-propil-2-((2-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.39(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.53-7.65(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.09(d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.93(t, 2H), 1.59(m, 2H), 0.80(t, 3H) LC-EM: calc.: 385.40, hallado 386.2 (M+1)	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
824		3-etil-2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.47(m, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.37(q, 2H), 1.19(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
825		3-etil-2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.08(1H, d), 8.58(1H, d), 8.45-8.43(1H, m), 7.65-7.59(1H, m), 7.39-7.30(2H, m), 7.18(1H, s), 6.14(2H, s), 4.43(2H, q), 2.66(3H, s), 1.23(3H, t), LREM calc.: 404.4, hallado 405.3(MH ⁺)	
826		1-allyl-2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.47(m, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.37(q, 2H), 1.19(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
827		2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-prop-2-ynil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.47(m, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.37(q, 2H), 1.19(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
828		2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-prop-2-ynil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.47(m, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.37(q, 2H), 1.19(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
829		2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-prop-2-ynil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.47(m, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.37(q, 2H), 1.19(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
830		3-ciclopropil-2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.47(m, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.37(q, 2H), 1.19(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
831		3-ciclopropil-2-((2-(3-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.47(m, 1H), 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.62(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.23-7.28(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.37(q, 2H), 1.19(t, 3H) LC-EM: calc.: 322.35, hallado 323.3(M+1)	
832		3-etil-2-((2-(6-(trifluorometil)piridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.52(d, 1H), 8.39(dd, 1H), 7.90-8.05(m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.21-7.27(m, 3H), 6.42(s, 2H), 4.39(q, 2H), 1.17(t, 3H) LC-EM: calc.: 372.36, hallado 373.3(M+1)	
833		1-(1-etil-2-((2-(6-(trifluorometil)piridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.52(d, 1H), 8.40(d, 1H), 7.99-8.03(m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.20-7.22(m, 2H), 6.41(s, 2H), 4.34(q, 2H), 2.68(s, 3H), 1.15(t, 3H) LC-EM: calc.: 413.41, hallado 414.2(M+1)	

576
570

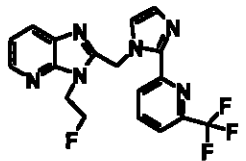
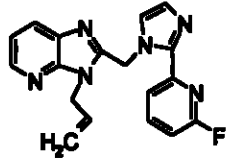
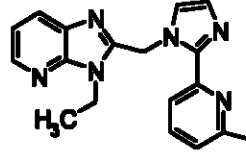
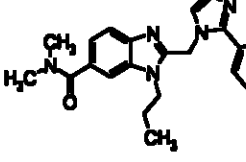
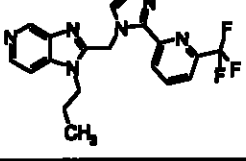
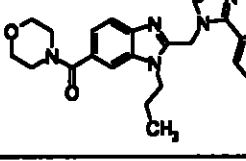
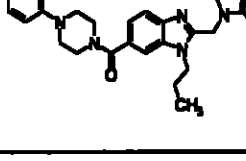
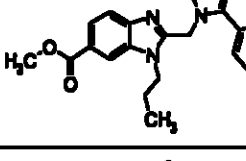
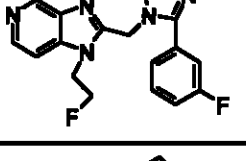
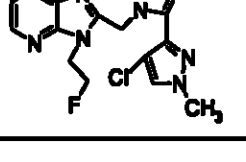
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
834		3-(2-fluoroetil)-2-((2-((trifluorometil)piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	H-1 RMN (CDCl3): lista de líneas prevista 4.60-4.81 (m, 4H), 6.30 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.88-8.00 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.49 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 391, M - 1, 389	
835		3-aliil-2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	H-1 RMN (CDCl3): lista de líneas prevista 4.87 (d, 1H), 5.14 (m, 3H), 5.87 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.86 (dd, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.84 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.38 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 335, M - 1, 333	
836		6-(1-((3-etiil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1H-imidazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.56 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 1.35 (t, 3H) LC-EM: calc.: 329.37, hallado 330.1 (M+1)	
837		2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-N,N-dimetil-1-propil-1H-benzimidazol-6-carboxamida		
838		1-propil-2-((2-((trifluorometil)piridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina		
839		2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-6-(morfolin-4-ilcarbonyl)-1-propil-1H-benzimidazol		
840		2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-propil-6-((4-piridin-2-il)piperazin-1-il)carbonyl)-1H-benzimidazol		
841		metil 2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-1-propil-1H-benzimidazol-6-carboxilato		
842		1-(2-fluoroetil)-2-((2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	H-1 RMN (CDCl3): 4.02 (t, 1H), 4.05 (t, 1H), 4.32 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 5.58 (s, 2H), 7.05-7.33 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.10 (s, 1H) LC-EM: M + 1, 340	
843		2-((2-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-3-(2-fluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	H-1 RMN (CDCl3): lista de líneas prevista 3.89 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.36 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 360	

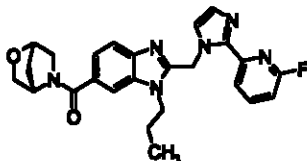
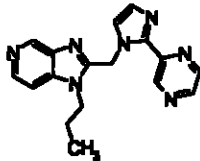
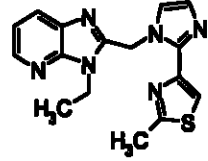
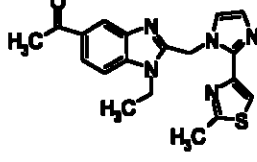
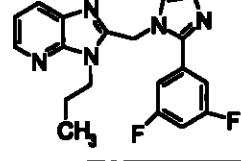
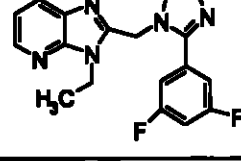
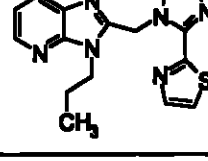
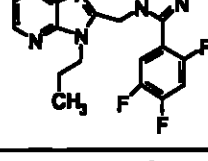
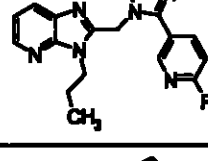
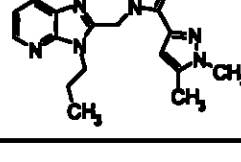
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
844		(4S)-5-[(2-[(2-(6-fluoropyridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-1-propyl-1H-benzimidazol-6-yl)carbonyl]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano	+ + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	
845		1-propil-2-[(2-pirazin-2-il-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	+ + + + + + + + + + + + + + + + + + + +	
846		3-etil-2-[(2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.40(dd, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.88(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.29(s, 2H), 4.35(q, 2H), 2.78(s, 3H), 1.18(t, 3H) LC-EM: calc.: 324.41, hallado 325.2(M+1)	
847		1-(1-etil-2-[(2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzimidazol-6-il)etanona	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.41(d, 1H), 8.01(dd, 1H), 7.89(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.10(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.30(s, 2H), 4.27(q, 2H), 2.79(s, 3H), 2.69(s, 3H), 1.12(t, 3H) LC-EM: calc.: 365.46, hallado 366.2(M+1)	
848		2-[(2-(3,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.41(dd, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.19-7.29(m, 4H), 7.08(d, 1H), 6.93(m, 1H), 5.52(s, 2H), 3.96(t, 2H), 1.57(m, 3H), 0.82(t, 3H) LC-EM: calc.: 353.38, hallado 354.3(M+1)	
849		2-[(2-(3,5-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.41(dd, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.19-7.31(m, 4H), 7.07(d, 1H), 6.93(m, 1H), 5.52(s, 2H), 4.05(q, 2H), 1.14(t, 3H) LC-EM: calc.: 339.36, hallado 340.3(M+1)	
850		3-propil-2-[(2-(1,3-tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.40(dd, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.86(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.15(d, 1H), 6.37(s, 2H), 4.27(t, 2H), 1.62(m, 2H), 0.78(t, 3H) LC-EM: calc.: 324.41, hallado 325.3(M+1)	
851		3-propil-2-[(2-(2,4,5-trifluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, dppm (CDCl3): 8.41(dd, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.50(m, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.07-7.15(m, 2H), 5.37(s, 2H), 3.93(t, 2H), 1.53(m, 2H), 0.82(t, 3H) LC-EM: calc.: 371.37, hallado 372.2(M+1)	
852		2-[(2-(6-fluoropyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN (CDCl3): 8.53-8.51(1H, m), 8.40(1H, dd), 8.16-8.14(1H, m), 8.03(1H, dd), 7.28-7.23(2H, m), 7.11(1H, d), 7.05(1H, dd), 5.46(2H, s), 4.00(2H, t), 1.65-1.59(2H, m), 0.84(3H, t), LREM calc.: 336.4, hallado 337.1(MH+)	
853		2-[(2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-1H-imidazol-1-il)metil]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN (CDCl3): 8.37(1H, dd), 8.04(1H, dd), 7.22(1H, dd), 7.06(1H, d), 7.02(1H, d), 6.66(1H, s), 6.20(1H, s), 4.19(2H, t), 3.83(3H, s), 2.33(3H, s), 1.60-1.53(2H, m), 0.76(3H, t), LREM calc.: 335.4, hallado 336.2(MH+)	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
854		2-([2-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.38(1H, dd), 8.04(1H, dd), 7.56-7.50(1H, m), 7.41-7.36(1H, m), 7.30-7.21(2H, m), 7.15(1H, d), 7.04(1H, d), 5.4592H, s), 3.92(2H, t), 1.60-1.50(2H, m), 0.80(3H, t), LREM calc.: 353.4, hallado 354.3(MH+).	
855		3-(2-fluoroetil)-2-([2-(3-fluoro-2-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 2.13 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 7.09-7.26 (m, 6H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 354	
856		2-([2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-(2-fluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas provista 4.14 (t, 1H), 4.24 (t, 1H), 4.46 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 8.34 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 358	
857		3-(2-fluoroetil)-2-([2-(3-fluoro-4-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas provista 2.35 (s, 3H), 4.26 (t, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.67 (t, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 8.36 (d, 1H) LC-EM: M + 1, 354	
858		3-etil-2-([2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	dielohidrato ¹ H RMN (d ₆ DEMO): 9.96(1H, d), 8.50(1H, d), 7.98-7.91(2H, m), 7.72-7.50(4H, m), 6.01(2H, s), 4.35(2H, q), 2.58(3H, s), 1.35(3H, t), LREM calc.: 403.4, hallado 404.3(MH+).	
859		2-([2-(2-metil-1,3-tiazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.40(dd, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.91(s, 1H), 7.24(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.07(d, 1H), 6.30(s, 2H), 4.22(t, 2H), 2.78(s, 3H), 1.62(m, 2H), 0.79(t, 3H) LC-EM: calc.: 338.44, hallado 339.2(M+1)	
860		2-([2-(2-metoxipiridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.38(dd, 1H), 8.30(dd, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.87(dd, 1H), 7.19-7.27(m, 2H), 7.01-7.05(m, 2H), 5.33(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.86(t, 2H), 1.47(m, 2H), 0.77(t, 3H). LC-EM: calc.: 348.41, hallado 349.3(M+1)	
861		2-([2-(2,3-diclorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.38(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.10(d, 1H), 5.29(s, 2H), 3.90 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.79(t, 3H). LC-EM: calc.: 386.29, hallado 386.3	
862		2-([2-(2-fluoropiridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.39(dd, 1H), 8.35(m, 1H), 8.12(m, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.35(m, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.10(d, 1H), 5.43(s, 2H), 3.95 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 0.80(t, 3H). LC-EM: calc.: 336.37, hallado 337.2	
863		2-([2-(2,3-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl]metil)-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.40(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.22-7.43(m, 5H), 7.08(d, 1H), 5.40(s, 2H), 3.99 (q, 2H), 1.05(t, 3H). LC-EM: calc.: 339.35 hallado 340.1	

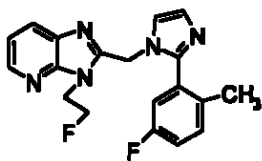
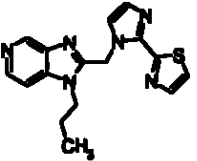
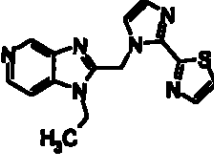
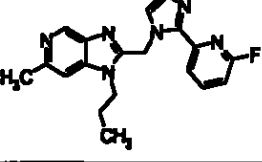
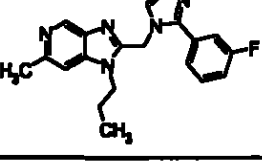
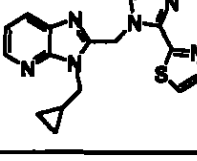
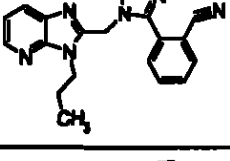
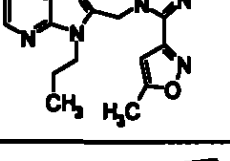
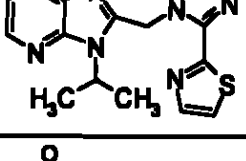
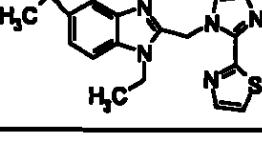
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
874		3-((2-fluoroetil)-2-((2-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 2.16 (s, 3H), 4.19 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (2H), 7.14 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)	LC-EM: 354
875		1-propil-2-((2-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 2.16 (s, 3H), 4.19 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (2H), 7.14 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)	LREM m/e 325
876		1-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 2.16 (s, 3H), 4.19 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (2H), 7.14 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)	LREM m/e 311
877		2-((2-(6-fluoropiridin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-metil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 2.16 (s, 3H), 4.19 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (2H), 7.14 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)	LREM m/e 351
878		2-((2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-6-metil-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 2.16 (s, 3H), 4.19 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.02-7.07 (2H), 7.14 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)	
879		3-(ciclopropilmetil)-2-((2-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	diclorhidrato ¹ H RMN (d6 DEMO): 8.35(1H, dd), 7.95(1H, dd), 7.90-7.87(2H, m), 7.81(1H, s), 7.52(1H, s), 7.27(1H, dd), 6.35(2H, s), 4.31(2H, dd), 1.42-1.38(1H, m), 0.55-0.52(4H, m)	LREM calc.: 336.4, hallado 335.1(M-)
880		2-(1-((3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl)methyl)-1H-imidazol-2-yl)benzonitrilo	diclorhidrato ¹ H RMN (d6 DEMO): 8.31(1H, d), 8.15(1H, s), 8.05-8.03(2H, m), 7.94-7.92(2H, m), 7.85-7.77(2H, m), 7.27-7.24(1H, m), 5.97(1H, s), 4.14(2H, t), 1.72-1.64(2H, m), 0.75(3H, t)	LREM calc.: 342.4, hallado 343.3(MH+)
881		2-((2-(5-metiloxazol-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.39(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.19-7.27(m, 3H), 6.65(d, 1H), 6.10(s, 2H), 4.26(t, 2H), 1.63(m, 2H), 0.83(t, 3H)	LC-EM: calc.: 322.37 hallado 323.2
882		3-isopropil-2-((2-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.37(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.11-7.23(m, 3H), 6.32(s, 2H), 4.92(m, 1H), 1.56(d, 6H)	LC-EM: calc.: 324.41 hallado 325.4
883		1-(1-etil-2-((2-(1,3-tiazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	¹ H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.39(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.13(d, 1H), 6.35(s, 2H), 4.27(q, 2H), 2.67(s, 3H), 1.12(t, 3H)	LC-EM: calc.: 351.43 hallado 352.2

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
884		2-((2-(2,3-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-ethyl-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	¹ H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.09(dd, 1H) 7.55 (dd, 1H), 7.19-7.40(m, 5H), 7.04(d, 1H), 5.40(s, 2H), 3.86(q, 2H), 1.02(t, 3H)	
885		2-((2-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.39(dd, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.20-7.31(m, 3H), 7.07-7.13(m, 3H), 5.24(s, 2H), 3.88(t, 2H), 2.22(s, 3H), 1.54(m, 2H), 0.78(t, 3H)	LC-EM: calc.: 349.41 hallado 350.3
886		2-((2-(2-fluoro-6-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.38(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.19(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 7.05(d, 1H), 5.37(s, 2H), 3.84(t, 2H), 2.36(s, 3H), 1.46(m, 2H), 0.76(t, 3H)	LC-EM: calc.: 349.41 hallado 350.3
887		2-((2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, ppm (CDCl ₃): 8.39(dd, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.15-7.32(m, 4H), 7.03(d, 1H), 6.96(dd, 1H), 5.30(s, 2H), 3.84(t, 2H), 3.79(s, 3H), 1.46(m, 2H), 0.76(t, 3H)	LC-EM: calc.: 365.41 hallado 366.2
888		1-etil-2-((2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	diclorhidrato ¹ H RMN (d6 DEMO): 10.02(1H, s), 8.70(1H, d), 8.37(1H, d), 8.08(1H, s), 7.97-7.94(3H, m), 7.82(1H, s), 7.75(1H, t), 6.09(2H, s), 4.45(2H, q), 1.32(3H, t)	
889		1-etil-2-((2-(5-fluoro-2-metilfenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	clorhidrato ¹ H RMN (d6 DEMO): 8.10(1H, s), 8.07(1H, d), 7.95(1H, d), 7.78(1H, d), 7.64(1H, dd), 7.52(1H, dd), 7.38-7.35(2H, m), 5.82(2H, s), 4.23(2H, q), 2.17(3H, s), 1.18(3H, t)	
890		2-((2-(2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹³ C NMR (d6 DEMO): 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9, 16.0, 16.1, 16.2, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.7, 16.8, 16.9, 17.0, 17.1, 17.2, 17.3, 17.4, 17.5, 17.6, 17.7, 17.8, 17.9, 18.0, 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 18.9, 19.0, 19.1, 19.2, 19.3, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7, 19.8, 19.9, 20.0, 20.1, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0, 21.1, 21.2, 21.3, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7, 21.8, 21.9, 22.0, 22.1, 22.2, 22.3, 22.4, 22.5, 22.6, 22.7, 22.8, 22.9, 23.0, 23.1, 23.2, 23.3, 23.4, 23.5, 23.6, 23.7, 23.8, 23.9, 24.0, 24.1, 24.2, 24.3, 24.4, 24.5, 24.6, 24.7, 24.8, 24.9, 25.0, 25.1, 25.2, 25.3, 25.4, 25.5, 25.6, 25.7, 25.8, 25.9, 26.0, 26.1, 26.2, 26.3, 26.4, 26.5, 26.6, 26.7, 26.8, 26.9, 27.0, 27.1, 27.2, 27.3, 27.4, 27.5, 27.6, 27.7, 27.8, 27.9, 28.0, 28.1, 28.2, 28.3, 28.4, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9, 29.0, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 30.1, 30.2, 30.3, 30.4, 30.5, 30.6, 30.7, 30.8, 30.9, 31.0, 31.1, 31.2, 31.3, 31.4, 31.5, 31.6, 31.7, 31.8, 31.9, 32.0, 32.1, 32.2, 32.3, 32.4, 32.5, 32.6, 32.7, 32.8, 32.9, 33.0, 33.1, 33.2, 33.3, 33.4, 33.5, 33.6, 33.7, 33.8, 33.9, 34.0, 34.1, 34.2, 34.3, 34.4, 34.5, 34.6, 34.7, 34.8, 34.9, 35.0, 35.1, 35.2, 35.3, 35.4, 35.5, 35.6, 35.7, 35.8, 35.9, 36.0, 36.1, 36.2, 36.3, 36.4, 36.5, 36.6, 36.7, 36.8, 36.9, 37.0, 37.1, 37.2, 37.3, 37.4, 37.5, 37.6, 37.7, 37.8, 37.9, 38.0, 38.1, 38.2, 38.3, 38.4, 38.5, 38.6, 38.7, 38.8, 38.9, 39.0, 39.1, 39.2, 39.3, 39.4, 39.5, 39.6, 39.7, 39.8, 39.9, 40.0, 40.1, 40.2, 40.3, 40.4, 40.5, 40.6, 40.7, 40.8, 40.9, 41.0, 41.1, 41.2, 41.3, 41.4, 41.5, 41.6, 41.7, 41.8, 41.9, 42.0, 42.1, 42.2, 42.3, 42.4, 42.5, 42.6, 42.7, 42.8, 42.9, 43.0, 43.1, 43.2, 43.3, 43.4, 43.5, 43.6, 43.7, 43.8, 43.9, 44.0, 44.1, 44.2, 44.3, 44.4, 44.5, 44.6, 44.7, 44.8, 44.9, 45.0, 45.1, 45.2, 45.3, 45.4, 45.5, 45.6, 45.7, 45.8, 45.9, 46.0, 46.1, 46.2, 46.3, 46.4, 46.5, 46.6, 46.7, 46.8, 46.9, 47.0, 47.1, 47.2, 47.3, 47.4, 47.5, 47.6, 47.7, 47.8, 47.9, 48.0, 48.1, 48.2, 48.3, 48.4, 48.5, 48.6, 48.7, 48.8, 48.9, 49.0, 49.1, 49.2, 49.3, 49.4, 49.5, 49.6, 49.7, 49.8, 49.9, 50.0, 50.1, 50.2, 50.3, 50.4, 50.5, 50.6, 50.7, 50.8, 50.9, 51.0, 51.1, 51.2, 51.3, 51.4, 51.5, 51.6, 51.7, 51.8, 51.9, 52.0, 52.1, 52.2, 52.3, 52.4, 52.5, 52.6, 52.7, 52.8, 52.9, 53.0, 53.1, 53.2, 53.3, 53.4, 53.5, 53.6, 53.7, 53.8, 53.9, 54.0, 54.1, 54.2, 54.3, 54.4, 54.5, 54.6, 54.7, 54.8, 54.9, 55.0, 55.1, 55.2, 55.3, 55.4, 55.5, 55.6, 55.7, 55.8, 55.9, 56.0, 56.1, 56.2, 56.3, 56.4, 56.5, 56.6, 56.7, 56.8, 56.9, 57.0, 57.1, 57.2, 57.3, 57.4, 57.5, 57.6, 57.7, 57.8, 57.9, 58.0, 58.1, 58.2, 58.3, 58.4, 58.5, 58.6, 58.7, 58.8, 58.9, 59.0, 59.1, 59.2, 59.3, 59.4, 59.5, 59.6, 59.7, 59.8, 59.9, 60.0, 60.1, 60.2, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 60.8, 60.9, 61.0, 61.1, 61.2, 61.3, 61.4, 61.5, 61.6, 61.7, 61.8, 61.9, 62.0, 62.1, 62.2, 62.3, 62.4, 62.5, 62.6, 62.7, 62.8, 62.9, 63.0, 63.1, 63.2, 63.3, 63.4, 63.5, 63.6, 63.7, 63.8, 63.9, 64.0, 64.1, 64.2, 64.3, 64.4, 64.5, 64.6, 64.7, 64.8, 64.9, 65.0, 65.1, 65.2, 65.3, 65.4, 65.5, 65.6, 65.7, 65.8, 65.9, 66.0, 66.1, 66.2, 66.3, 66.4, 66.5, 66.6, 66.7, 66.8, 66.9, 67.0, 67.1, 67.2, 67.3, 67.4, 67.5, 67.6, 67.7, 67.8, 67.9, 68.0, 68.1, 68.2, 68.3, 68.4, 68.5, 68.6, 68.7, 68.8, 68.9, 69.0, 69.1, 69.2, 69.3, 69.4, 69.5, 69.6, 69.7, 69.8, 69.9, 70.0, 70.1, 70.2, 70.3, 70.4, 70.5, 70.6, 70.7, 70.8, 70.9, 71.0, 71.1, 71.2, 71.3, 71.4, 71.5, 71.6, 71.7, 71.8, 71.9, 72.0, 72.1, 72.2, 72.3, 72.4, 72.5, 72.6, 72.7, 72.8, 72.9, 73.0, 73.1, 73.2, 73.3, 73.4, 73.5, 73.6, 73.7, 73.8, 73.9, 74.0, 74.1, 74.2, 74.3, 74.4, 74.5, 74.6, 74.7, 74.8, 74.9, 75.0, 75.1, 75.2, 75.3, 75.4, 75.5, 75.6, 75.7, 75.8, 75.9, 76.0, 76.1, 76.2, 76.3, 76.4, 76.5, 76.6, 76.7, 76.8, 76.9, 77.0, 77.1, 77.2, 77.3, 77.4, 77.5, 77.6, 77.7, 77.8, 77.9, 78.0, 78.1, 78.2, 78.3, 78.4, 78.5, 78.6, 78.7, 78.8, 78.9, 79.0, 79.1, 79.2, 79.3, 79.4, 79.5, 79.6, 79.7, 79.8, 79.9, 80.0, 80.1, 80.2, 80.3, 80.4, 80.5, 80.6, 80.7, 80.8, 80.9, 81.0, 81.1, 81.2, 81.3, 81.4, 81.5, 81.6, 81.7, 81.8, 81.9, 82.0, 82.1, 82.2, 82.3, 82.4, 82.5, 82.6, 82.7, 82.8, 82.9, 83.0, 83.1, 83.2, 83.3, 83.4, 83.5, 83.6, 83.7, 83.8, 83.9, 84.0, 84.1, 84.2, 84.3, 84.4, 84.5, 84.6, 84.7, 84.8, 84.9, 85.0, 85.1, 85.2, 85.3, 85.4, 85.5, 85.6, 85.7, 85.8, 85.9, 86.0, 86.1, 86.2, 86.3, 86.4, 86.5, 86.6, 86.7, 86.8, 86.9, 87.0, 87.1, 87.2, 87.3, 87.4, 87.5, 87.6, 87.7, 87.8, 87.9, 88.0, 88.1, 88.2, 88.3, 88.4, 88.5, 88.6, 88.7, 88.8, 88.9, 89.0, 89.1, 89.2, 89.3, 89.4, 89.5, 89.6, 89.7, 89.8, 89.9, 90.0, 90.1, 90.2, 90.3, 90.4, 90.5, 90.6, 90.7, 90.8, 90.9, 91.0, 91.1, 91.2, 91.3, 91.4, 91.5, 91.6, 91.7, 91.8, 91.9, 92.0, 92.1, 92.2, 92.3, 92.4, 92.5, 92.6, 92.7, 92.8, 92.9, 93.0, 93.1, 93.2, 93.3, 93.4, 93.5, 93.6, 93.7, 93.8, 93.9, 94.0, 94.1, 94.2, 94.3, 94.4, 94.5, 94.6, 94.7, 94.8, 94.9, 95.0, 95.1, 95.2, 95.3, 95.4, 95.5, 95.6, 95.7, 95.8, 95.9, 96.0, 96.1, 96.2, 96.3, 96.4, 96.5, 96.6, 96.7, 96.8, 96.9, 97.0, 97.1, 97.2, 97.3, 97.4, 97.5, 97.6, 97.7, 97.8, 97.9, 98.0, 98.1, 98.2, 98.3, 98.4, 98.5, 98.6, 98.7, 98.8, 98.9, 99.0, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, 99.8, 99.9, 100.0, 100.1, 100.2, 100.3, 100.4, 100.5, 100.6, 100.7, 100.8, 100.9, 101.0, 101.1, 101.2, 101.3, 101.4, 101.5, 101.6, 101.7, 101.8, 101.9, 102.0, 102.1, 102.2, 102.3, 102.4, 102.5, 102.6, 102.7, 102.8, 102.9, 103.0, 103.1, 103.2, 103.3, 103.4, 103.5, 103.6, 103.7, 103.8, 103.9, 104.0, 104.1, 104.2, 104.3, 104.4, 104.5, 104.6, 104.7, 104.8, 104.9, 105.0, 105.1, 105.2, 105.3, 105.4, 105.5, 105.6, 105.7, 105.8, 105.9, 106.0, 106.1, 106.2, 106.3, 106.4, 106.5, 106.6, 106.7, 106.8, 106.9, 107.0, 107.1, 107.2, 107.3, 107.4, 107.5, 107.6, 107.7, 107.8, 107.9, 108.0, 108.1, 108.2, 108.3, 108.4, 108.5, 108.6, 108.7, 108.8, 108.9, 109.0, 109.1, 109.2, 109.3, 109.4, 109.5, 109.6, 109.7, 109.8, 109.9, 110.0, 110.1, 110.2, 110.3, 110.4, 110.5, 110.6, 110.7, 110.8, 110.9, 111.0, 111.1, 111.2, 111.3, 111.4, 111.5, 111.6, 111.7, 111.8, 111.9, 112.0, 112.1, 112.2, 112.3, 112.4, 112.5, 112.6, 112.7, 112.8, 112.9, 113.0, 113.1, 113.2, 113.3, 113.4, 113.5, 113.6, 113.7, 113.8, 113.9, 114.0, 114.1, 114.2, 114.3, 114.4, 114.5, 114.6, 114.7, 114.8, 114.9, 115.0, 115.1, 115.2, 115.3, 115.4, 115.5, 115.6, 115.7, 115.8, 115.9, 116.0, 116.1, 116.2, 116.3, 116.4, 116.5, 116.6, 116.7, 116.8, 116.9, 117.0, 117.1, 117.2, 117.3, 117.4, 117.5, 117.6, 117.7, 117.8, 117.9, 118.0, 118.1, 118.2, 118.3, 118.4, 118.5, 118.6, 118.7, 118.8, 118.9, 119.0, 119.1, 119.2, 119.3, 119.4, 119.5, 119.6, 119.7, 119.8, 119.9, 120.0, 120.1, 120.2, 120.3, 120.4, 120.5, 120.6, 120.7, 120.8, 120.9, 121.0, 121.1, 121.2, 121.3, 121.4, 121.5, 121.6, 121.7, 121.8, 121.9, 122.0, 122.1, 122.2, 122.3, 122.4, 122.5, 122.6, 122.7, 122.8, 122.9, 123.0, 123.1, 123.2, 123.3, 123.4, 123.5, 123.6, 123.7, 123.8, 123.9, 124.0, 124.1, 124.2, 124.3, 124.4, 124.5, 124.6, 124.7, 124.8, 124.9, 125.0, 125.1, 125.2, 125.3, 125.4, 125.5, 125.6, 125.7, 125.8, 125.9, 126.0, 126.1, 126.2, 126.3, 126.4, 126.5, 126.6, 126.7, 126.8, 126.9, 127.0, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 130.1, 130.2, 130.3, 130.4, 130.5, 130.6, 130.7, 130.8, 130.9, 131.0, 131.1, 131.2, 131.3, 131.4, 131.5, 131.6, 131.7, 131.8, 131.9, 132.0, 132.1, 132.2, 132.3, 132.4, 132.5, 132.6, 132.7, 132.8, 132.9, 133.0, 133.1, 133.2, 133.3, 133.4, 133.5, 133.6, 133.7, 133.8, 133.9, 134.0, 134.1, 134.2, 134.3, 134.4, 134.5, 134.6, 134.7, 134.8, 134.9, 135.0, 135.1, 135.2, 135.3, 135.4, 135.5, 135.6, 135.7, 135.8, 135.9, 136.0, 136.1, 136.2, 136.3, 136.4, 136.5, 136.6, 136.7, 136.8, 136.9, 137.0, 137.1, 137.2, 137.3, 137.4, 137.5, 137.6, 137.7, 137.8, 137.9, 138.0, 138.1, 138.2, 138.3, 138.4, 138.5, 138.6, 138.7, 138.8, 138.9, 139.0, 139.1, 139.2, 139.3, 139.4, 139.5, 139.6, 139.7, 139.8, 139.9, 140.0, 140.1, 140.2, 140.3, 140.4, 140.5, 140.6, 140.7, 140.8, 140.9, 141.0, 141.1, 141.2, 141.3, 141.4, 141.5, 141.6, 141.7, 141.8, 141.9, 142.0, 142.1, 142.2, 142.3, 142.4, 142.5, 142.6, 142.7, 142.8, 142.9, 143.0, 143.1, 143.2, 143.3, 143.4, 143.5, 143.6, 143.7, 143.8, 143.9, 144.0, 144.1, 144.2, 144.3, 144.4, 144.5, 144.6, 144.7, 144.8, 144.9, 145.0, 145.1, 145.2, 145.3, 145.4, 145.5, 145.6, 145.7, 145.8, 145.9, 146.0, 146.1, 146.2, 146.3, 146.4, 146.5, 146.6, 146.7, 146.8, 146.9, 147.0, 147.1, 147.2, 147.3, 147.4, 147.5, 147.6, 147.7, 147.8, 147.9, 148.0, 148.1, 148.2, 148.3, 148.4, 148.5, 148.6, 148.7, 148.8, 148.9, 149.0, 149.1, 149.2, 149.3, 149.4, 149.5, 149.6, 149.7, 149.8, 149.9, 150.0, 150.1, 150.2, 150.3, 150.4, 150.5, 150.6, 150.7, 150.8, 150.9, 151.0, 151.1, 151.2, 151.3, 151.4, 151.5, 151.6, 151.7, 151.8, 151.9, 152.0, 152.1, 152.2, 152.3, 152.4, 152.5, 152.6, 152.7, 152.8, 152.9, 153.0, 153.1, 153.2, 153.3, 153.4, 153.5, 153.6, 153.7, 153.8, 153.9, 154.0, 154.1, 154.2, 154.3, 154.4, 154.5, 154.6, 154.7, 154.8, 154.9, 155.0, 155.1, 155.2, 155.3, 155.4, 155.5, 155.6, 155.7, 155.8, 155.9, 156.0, 156.1, 156.2, 156.3, 156.4, 156.5, 156.6, 156.7, 156.8, 156.9, 157.0, 157.1, 157.2, 157.3, 157.4, 157.5, 157.6, 157.7, 157.8, 157.9, 158.0, 158.1, 158.2, 158.3, 158.4, 158.5, 158.6, 158.7, 158.8, 158.9, 159.0, 159.1, 159.2, 159.3, 159.4, 159.5, 159.6, 159.7, 159.8, 159.9, 160.0, 160.1, 160.2, 160.3, 160.4, 160.5, 160.6, 160.7, 160.8, 160.9, 161.0, 161.1, 161.2, 161.3, 161.4, 161.5, 161.6, 161.7, 161.8, 161.9, 162.0, 162.1, 162.2, 162.3, 162.4, 162.5, 162.6, 162.7, 162.8, 162.9, 163.0, 163.1, 163.2, 163.3, 163.4, 163.5, 163.6, 163.7, 163.8, 163.9, 164.0, 164.1, 164.2, 164.3, 164.4, 164.5, 164.6, 164.7, 164.8, 164.9, 165.0, 165.1, 165.2, 165.3, 165.4, 165.5, 165.6, 165.7, 165.8, 165.9, 166.0, 166.1, 166.2, 166.3, 166.4, 166.5, 166.6, 166.7, 166.8, 166.9, 167.0, 167.1, 167.2, 167.3, 167.4, 167.5, 167.6, 167.7, 167.8, 167.9, 168.0, 168.1, 168.2, 168.3, 168.4, 168.5, 168.6, 168.7, 168.8, 168.9, 169.0, 169.1, 169.2, 169.3, 169.4, 169.5, 169.6, 169.7, 169.8, 169.9, 170.0, 170.1, 170.2, 170.3, 170.4, 170.5, 170.6, 170.7, 170.8, 170.9, 171.0, 171.1, 171.2, 171.3, 171.4, 171.5, 171.6, 171.7, 171.8, 171.9, 172.0, 172.1, 172.2, 172.3, 172.4, 172.5, 172.6, 172.7, 172.8, 172.9, 173.0, 173.1, 173.2, 173.3, 173.4, 173.5, 173.6, 173.7, 173.8, 173.9, 174.0, 174.1, 174.2, 174.3, 174.4, 174.5, 174.6, 174.7, 174.8, 174.9, 175.0, 175.1, 175.2, 175.3, 175.4, 175.5, 175.6,	

TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
894		1-etil-2-[(2-(5-fluoro-2-metilfenil))-1H-imidazol-1-il]metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	+ 5 0 1 V + + + W	LC-EM: M + 1, 336.
895		2-[(2-(1,3-tiazol-2-il))-1H-imidazol-1-il]metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	H-1 RMN (CDCl3): lista de líneas prevista 5.32 (q, 2H), 6.19 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.41 (m, 1H)	LC-EM: M + 1, 365
896		2-[(2-(8-fluoropiridin-2-il))-1H-imidazol-1-il]metil-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	HCl salt H-1 RMN (CD3OD): 5.42 (q, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.43 (m, 1H)	LC-EM: M + 1, 377
897		2-[(2-(3,4-difluorfenil))-1H-imidazol-1-il]metil-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, ppm (CDCl3): 8.39(dd, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.34(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.16(d, 1H), 7.04(d, 1H), 5.47(s, 2H), 4.02(q, 2H), 1.09(t, 3H)	LC-EM: calc.: 339.35 hallado 340.2
898		2-[(2-(1-metil-1H-pirazol-3-il))-1H-imidazol-1-il]metil-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN (CDCl3): 8.38(1H, dd), 8.05(1H, dd), 7.42(1H, d), 7.23(1H, dd), 7.09(1H, d), 7.04(1H, d), 6.91(1H, d), 6.21(2H, s), 4.19(2H, t), 3.97(3H, s), 1.61-1.50(2H, m), 0.76(3H, t)	LC-EM: calc.: 321.4, hallado 322.3(MH+)
899		2-[(2-(2,3-difluorfenil))-1H-imidazol-1-il]metil-1-etil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	diclorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 9.44(1H, s), 8.70(1H, d), 8.37(1H, d), 8.04(1H, s), 7.89(1H, s), 7.73(1H, q), 7.49(1H, d), 7.37(1H, t), 6.05(2H, s), 4.44(2H, q), 1.30(3H, t)	LC-EM: calc.: 339.3, hallado 340.2
900		1-propil-2-[(2-quinolin-2-il)-1H-imidazol-1-il]metil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	diclorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.60(1H, d), 8.35(1H, d), 8.02-7.99(2H, m), 7.88-7.85(2H, m), 7.79-7.60(5H, m), 6.54(2H, s), 4.47(2H, t), 1.85-1.77(2H, m), 0.89(3H, t)	LC-EM: calc.: 392.5, hallado 393.4(MH+)
901		2-[(2-(2,4-difluorfenil))-1H-imidazol-1-il]metil-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	diclorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.35-8.33(1H, m), 8.07-8.06(1H, m), 7.99-7.96(2H, m), 7.86-7.80(1H, m), 7.63-7.57(1H, m), 7.35-7.32(1H, m), 7.28-7.25(1H, m), 5.89(2H, s), 4.27(2H, q), 1.28(3H, t)	LC-EM: calc.: 339.3, hallado 340.2(MH+)
902		1-Propil-2-(2-pirimidin-2-il)-imidazol-1-imetil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	diclorhidrato 1H RMN (d6 DEMO): 8.92(2H, d), 8.18(1H, d), 8.00-7.99(2H, m), 7.88(1H, dd), 7.65-7.62(2H, m), 6.46(2H, s), 4.42(2H, t), 1.93-1.84(2H, m), 0.97(3H, t)	LC-EM: calc.: 343.4, hallado 344.2(MH+)
903		3-etil-2-[(2-(2,3,6-trifluorfenil))-1H-imidazol-1-il]metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	1H RMN, ppm (CDCl3): 8.40(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.11(d, 1H), 7.00(m, 1H), 5.36(s, 2H), 4.02(q, 2H), 1.09(t, 3H)	LC-EM: calc.: 357.34 hallado 358.2

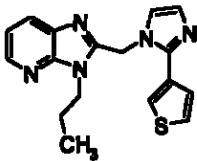
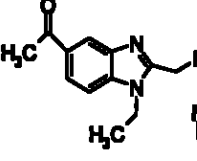
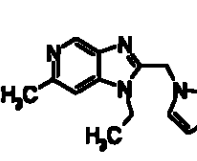
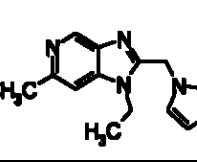
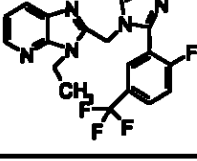
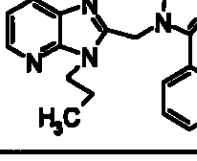
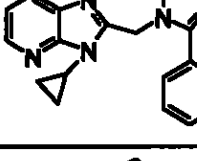
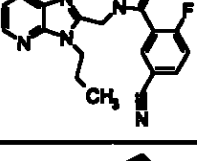
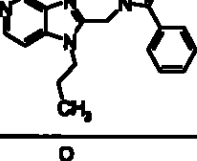
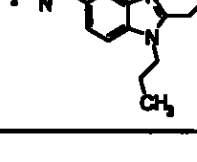
TABLA 6				
Cpd#	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
904		3-propil-2-((2-fen-3-il-1H-imidazol-1-il)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.40(dd, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.43-7.49(m, 2H), 7.25(dd, 1H), 7.14(d, 1H), 7.02(d, 1H), 5.55(s, 2H), 3.91(t, 2H), 1.51(m, 2H), 0.79(t, 3H)	LC-EM: calc.: 323.42 hallado 324.3
905		1-(1-etil-2-((2-pirimidin-2-il-1H-imidazol-1-il)methyl)-1H-benzimidazol-5-il)etanona	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.87(d, 2H), 8.41(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.26-7.31(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.40(s, 2H), 4.27(s, 2H), 2.69(s, 3H), 1.17(t, 3H)	
906		1-etil-2-((2-(8-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)methyl)-6-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.87(d, 2H), 8.41(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.26-7.31(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.40(s, 2H), 4.27(s, 2H), 2.69(s, 3H), 1.17(t, 3H)	LREM m/e 337
907		1-etil-2-((2-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)methyl)-6-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 8.87(d, 2H), 8.41(dd, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.26-7.31(m, 2H), 7.16(d, 1H), 6.40(s, 2H), 4.27(s, 2H), 2.69(s, 3H), 1.17(t, 3H)	LREM m/e 336
908		3-etil-2-((2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)methyl)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 1.08 (t, 3H), 3.99 (q, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.22-7.39 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (d, 1H)	LC-EM: M + 1, 390
909		2-((2-(2-metilfenil)-1H-imidazol-1-il)methyl)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 0.73 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 6H), 8.02 (d, 1H), 8.37 (d, 1H)	LC-EM: M + 1, 332
910		6-(1-((3-ciclopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)methyl)-1H-imidazol-2-il)piridina-2-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃): lista de líneas prevista 1.28 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 8.38 (m, 1H), 8.54 (d, 1H)	LC-EM: M + 1, 342, M - 1, 340
911		4-fluoro-3-(1-((3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)methyl)-1H-imidazol-2-il)benzonitrilo	CDCl ₃ : 8.56 (m, J = 1.78, 4.81 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 1.48, 7.35 Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.35 (t, J = 9.07 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.93 (t, J = 7.69 Hz, 2H), 1.54 (dq, J = 7.42, 7.69 Hz, 2H), 0.88-0.91 (t, 3H)	LC-EM: MH+ 361.2
912		1-propil-2-((2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-1-il)methyl)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 9.09(1H, s), 8.43(1H, d), 7.93(1H, s), 7.84(1H, d), 7.72(1H, d), 7.62(1H, t), 7.25(1H, s), 7.19(1H, d), 7.09(1H, d), 5.50(2H, s), 3.63(2H, t), 1.49-1.39(2H, m), 0.75(3H, t)	
913		2-((2-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-imidazol-1-il)methyl)-1-propil-1H-benzimidazol-5-carbohidracida	CD ₃ OD: 8.10-8.29 (m, 6H), 8.03 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.4 (s, 2H), 4.59-4.65 (m, 2H), 2.0-2.12 (m, 2H), 1.06-1.07 (m, 3H)	LC-EM: MH+ 394.3

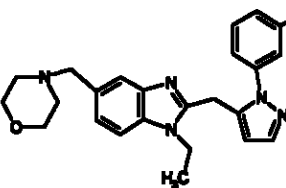
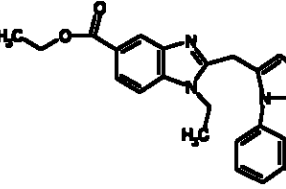
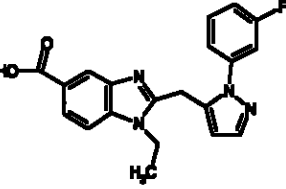
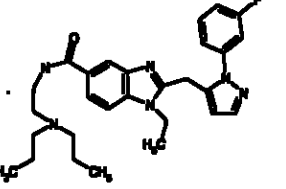
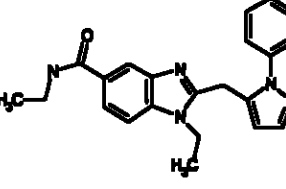
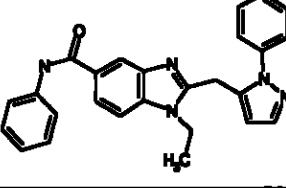
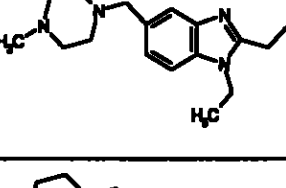
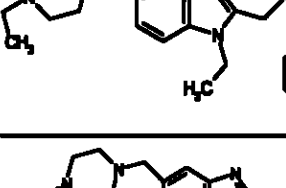
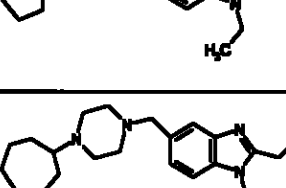
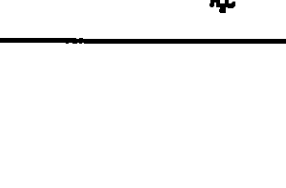
TABLA 7				
Cmp. #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
914		1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol		MH+ 420.3
915		1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de etilo		MH+ 393.3
916		Acido 1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-benzimidazol-5-carboxilico		MH+ 365.2
917		N-[2-(diopropilamino)etil]-1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida		MH+ 491.4
918		N,1-di-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida		MH+ 392.3
919		1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-N-fenil-1H-benzimidazol-5-carboxamida		MH+ 392.3
920		1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-[(4-metilpiperazin-1-il]metil)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.11 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.40-2.60 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.22 (t, 3H)	
921		1-etil-5-[(4-etilpiperazin-1-il]metil)-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.65 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.40-2.60 (m, 10H), 1.21 (t, 3H), 1.078 (t, 3H)	
922		5-[(4-cloropentilpiperazin-1-il]metil)-1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.40-2.60 (m, 9H), 1.31-1.90 (m, 8H), 1.21 (t, 3H)	
923		5-[(4-cloroheptilpiperazin-1-il]metil)-1-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-benzimidazol		MH+ 515.5

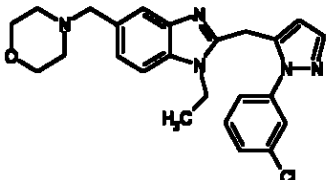
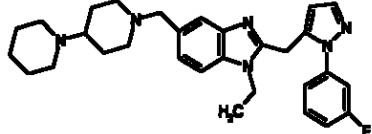
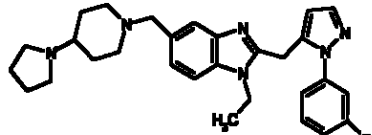
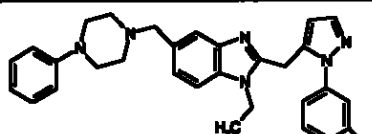
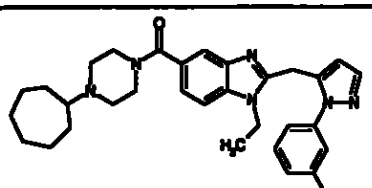
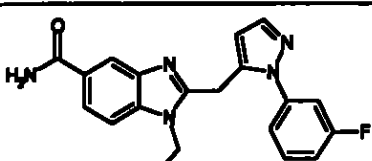
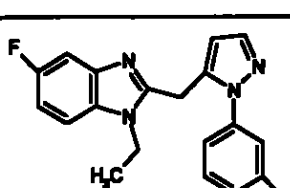
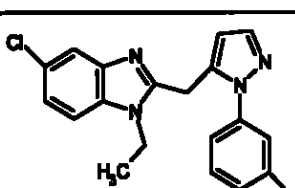
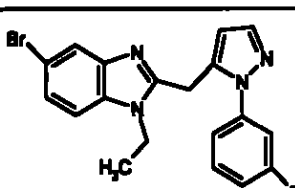
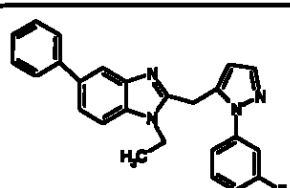
TABLA 7				
Comp. #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
924		2-[(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1-etil-5-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzimidazol		MH+ 436.3, MH- 434.3
925		1'-[(1-etil-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)metil]-1,4'-bipiperidina	1H RMN (CDCl3): 7.63 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.2307.31 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.40-2.31 (m, 13H), 1.23 (t, 3H)	
926		1-etil-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-5-[(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil]-1H-benzimidazol		
927		1-etil-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-5-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.69 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 6H), 7.13 (m, 1H), 6.82-6.94 (m, 3H), 6.16 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.15-3.23 (m, 4H), 2.59-2.67 (m, 4H), 1.21 (t, 3H)	
928		2-[(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-5-[(4-cicloheptilpiperazin-1-il)carbonil]-1-etil-1H-benzimidazol		MH+ 545.4, MH- 543.4
929		1-etil-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida		
930		1-etil-5-fluor-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol	Sol de tartrato (L) 1H RMN (CD3OD): 7.67 (s, 1H), 7.05-7.46 (m, 7H), 6.31 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 1.21 (t, 3H)	
931		5-cloro-1-etil-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol	Sol de tartrato (L) 1H RMN (d6-DMSO): 7.65 (s, 1H), 7.21-7.58 (m, 7H), 6.26 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)	
932		5-bromo-1-etil-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol	Sol de tartrato de (L) 1H RMN (d6-DMSO): 7.72 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.21-7.53 (m, 6H), 6.26 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)	
933		1-etil-2-[(1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-5-fenil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.96 (d, 1H), 7.27-7.66 (m, 11H), 7.14 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)	

TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
934		2-([1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 364.2
935		2-([1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	1H RMN (CDCl3): 8.05 (d, 1H), 7.36-7.65 (m, 7H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)	
936		2-([1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1-etil-1H-benzimidazol-5-amina		MH+ 354.2
937		2-([1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1-etil-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1H-benzimidazol		MH+ 405.95
938		1-etil-2-([1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-benzimidazol		MH+ 402.4
939		1-etil-2-([1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-1H-benzimidazol		MH+ 403.2, MH- 401.4
940		1-etil-2-([1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-1H-benzimidazol		MH+ 403.4, MH- 401.4
941		1-etil-2-([1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-([(metilito)metil]-1H-benzimidazol		MH+ 381.3, MH- 379.3
942		2-([1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1-etil-5-nitro-1H-benzimidazol	Mesilato 1H RMN (d6 DMSO): 8.38 (1H, d), 8.15-8.12(1H,m), 7.77(1H,d), 7.71(1H,s), 7.51-7.34(3H, m), 6.40(1H, s), 4.21 (2H, q), 2.32(3H, s), 1.11(3H, t).	LCMS MH+ 384.2
943		1-etil-2-([1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-(1,3-tiazol-5-il)-1H-benzimidazol	Clorhidrato 1H RMN (CD3OD): 9.725 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01-8.08 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.21-7.57 (m, 4H), 6.59 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)	

TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
944		1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-N-metox-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.13 (d, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.24-7.49 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.23 (t, 3H)	
945		3-(1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-1H-benzimidazol-5-yl)benzonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.84-7.92 (m, 3H), 7.40-7.64 (m, 6H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)	
948		N-[3-(1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-1H-benzimidazol-5-yl)fenil]acetamida	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.93 (d, 1H), 7.26-7.72 (m, 10H), 7.14 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.24 (t, 3H)	
947		1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.92 (d, 1H), 7.27-7.65 (m, 10H), 7.14 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)	
948		5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.897 (d, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.11-7.50 (m, 8H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)	
949		1-etil-5-(3-fluorofenil)-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.95 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.27-7.53 (m, 8H), 7.14 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)	
950		1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-5-piridin-3-il-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.90 (d, 1H), 8.59 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.25-7.53 (m, 6H), 7.14 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)	
951		1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-5-piridin-4-il-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.67 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.26-7.65 (m, 8H), 7.15 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)	
952		2-[(1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)metil]-1-etil-5-(metilidina-lambda-5-azanil)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.70-7.67(2H, m), 7.31-7.14(5H, m), 6.16(1H, s), 4.28(2H, s), 4.02(2H, q), 1.22(3H, t)	MH+ 364.1

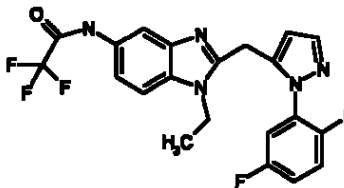
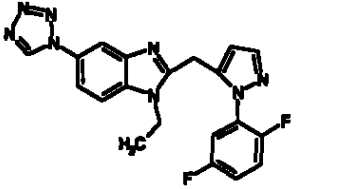
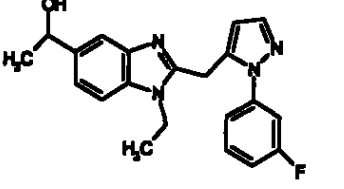
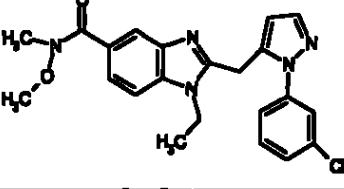
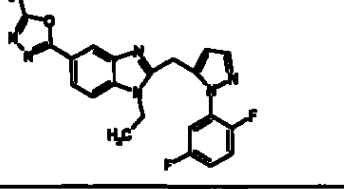
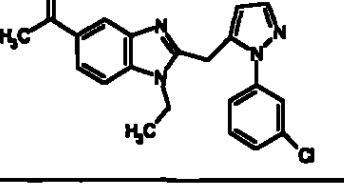
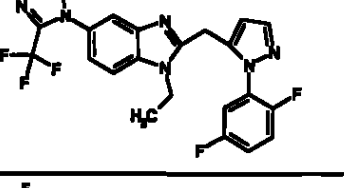
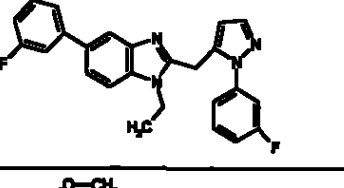
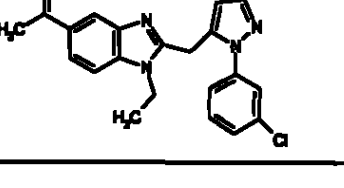
TABLA 7				
Cmp. #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
953		N-(2-((1-(2,5-difluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)-2,2,2-trifluoroacetamida		MH+ 449.96
954		2-((1-(2,5-difluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1-ethyl-5-(1H-tetrazol-1-yl)-1H-benzimidazol	1H RMN (DMSO): 10.07 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36-7.57 (m, 3H), 6.4 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 1.14 (t, 3H)	
955		1-(1-ethyl-2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)etanol		
956		2-((1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1-ethyl-N-metoxi-N-metil-1H-benzimidazol-5-carboxamida	1H RMN (CDCl3): 8.13 (d, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 4H), 6.20 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.23 (t, 3H)	
957		2-((1-(2,5-difluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1-ethyl-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-benzimidazol		MH+ 437.02
958		1-(2-((1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	1H RMN (CDCl3): 8.37 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38-7.50 (m, 5H), 6.24 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.03 (q, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.24 (t, 3H)	
959		2-((1-(2,5-difluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1-ethyl-5-(5-(trifluorometil)-1H-tetrazol-1-yl)-1H-benzimidazol		LCMS MH+ 474.99
960		5-(3,5-difluorophenyl)-1-ethyl-2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.91 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.27-7.50 (m, 5H), 7.10-7.18 (m, 3H), 6.77 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)	
961		O-metiloxima de (1Z)-1-(2-((1-(3-chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1-ethyl-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	1H RMN (CDCl3): 7.94 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.87-4.10 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (t, 3H)	

TABLA 7				
Comp. #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
962		2-[(1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1-etil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol		MH+ 425.10
963		Oxima de (1E)-1-(1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona	1H RMN (CD3OD): 7.81 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.16-7.32 (m, 3H), 6.28 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.23 (t, 3H)	
964		O-etiloxima de (1E)-1-(1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)etanona	Sin y anti 1H RMN (CDCl3): 7.95 (d, 1H+H1), 7.73 (dd, 1H+H1), 7.63 (d, 1H+H1), 7.44 (m, 1H+H1), 7.24-7.33 (m, 3H+H1), [6.18 (d, 1H+H1), 7.13 (d, 1H+H1)], 4.33 (s, 2H), [4.26 (q, 2H), 4.13 (q, 2H)], 3.98 (q, 2H+2H1), [2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H1)], [1.35 (t, 3H), 1.28 (t, 3H1)], 1.22 (t, 3H+H1)	
965		2-[(1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1-etil-5-(5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol	1H RMN (d6 DMSO): 9.40(1H, s), 8.87(1H, s), 8.63(1H, d), 8.41(1H, s), 8.20(1H, d), 8.01(1H, d), 7.76(2H, m), 7.59(1H, m), 7.48-7.41(2H, m), 6.50(1H, s), 4.61(2H, s), 4.31(2H, q), 1.19(3H, t)	MH+ 484.5
966		2-(1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol-5-il)-4-metoxibenzaldehído	1H RMN (CDCl3): 9.86 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.26-7.78 (m, 7H), 6.94-7.18 (m, 3H), 6.22 (dd, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.27 (t, 3H)	
967		1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-N,N-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxamida	1H RMN (CDCl3): 7.78 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.10-7.48 (m, 6H), 6.18 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.22 (t, 3H)	
968		5-(3,5-dimetiloxazol-4-il)-1-etil-2-[(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.62-7.64 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (t, 3H)	
969		5-bromo-2-[(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1-etil-1H-benzimidazol	1H RMN (CDCl3): 7.87 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (q, 2H), 1.21 (t, 3H)	
970		2-[(1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil]-1-etil-5-(5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol	Dihidroclonuro 1H RMN (d6 DMSO): 8.98(2H, m), 8.43(1H, s), 8.35(2H, m), 8.19(1H, d), 7.99(1H, d), 7.75(1H, d), 7.59-7.56(1H, m), 7.50-7.41(2H, m), 6.49(1H, s), 4.58(2H, s), 4.30(2H, q), 1.19(3H, t)	MH+ 484.5

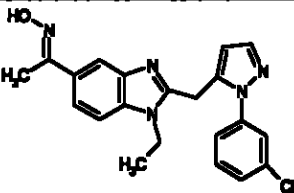
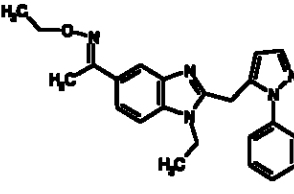
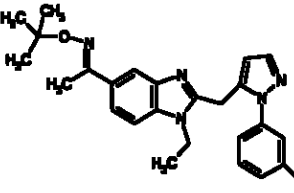
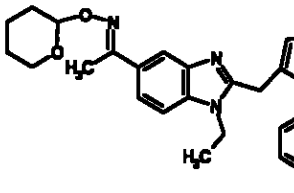
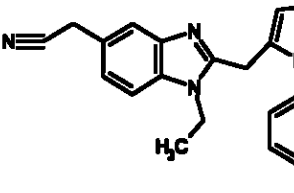
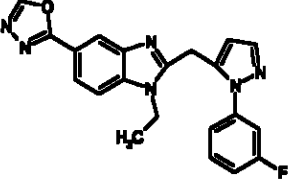
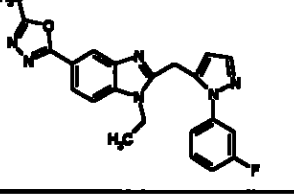
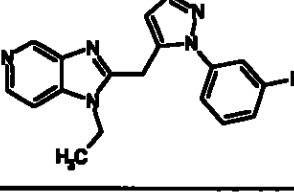
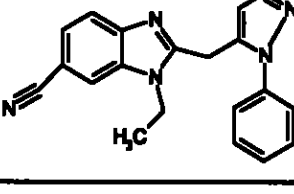
TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
971		Oxima de (1E)-1-(2-[[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	¹ H RMN (CDCl ₃): 10.92 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.97 (q, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)	
972		O-etiloxima de (1E)-1-(2-[[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	sin y anti ¹ H RMN (CDCl ₃): 7.95 (d, 1H+H1), 7.73 (dd, 1H+H1), 7.63 (d, 1H+H1), 7.44 (m, 1H+H1), 7.24-7.33 (m, 3H+H1), [6.18 (d, 1H+H1), 7.13 (d, 1H+H1)], 4.33 (s, 2H), [4.26 (q, 2H), 4.13 (q, 2H)], 3.98 (q, 2H+2H1), [2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H1)], [1.35 (t, 3H), 1.28 (t, 3H1)], 1.22 (t, 3H) sin y anti ¹ H RMN (CDCl ₃):	
973		O-(ter-butil)oxima de (1E)-1-(2-[[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	sin y anti ¹ H RMN (CDCl ₃): 8.00 (d, 1H+H1), 7.75 (dd, 1H+H1), 7.63 (d, 1H+H1), 7.27 (d, 1H+H1), 7.38-7.40 (m, 3H+H1), 6.20 (d, 1H)[6.18 (d, 1H1)], 4.32 (s, 2H+H1), 3.99 (q, 2H+H1), 2.28 (s, 3H), [2.27 (s, 3H1)], 1.37 (s, 9H), [1.32 (s, 9H1)], 1.22 (t, 3H)	
974		(1E) O-tetrahidro-2H-piran-2-oxima de 1-(2-[[1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.95 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.26 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.85-4.02 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 1.62-1.92 (m, 4H), 1.22 (t, 3H)	
975		(1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-benzimidazol-5-yl)acetonitrilo	7.66 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24-7.49 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.99 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.22 (t, 3H)	
976		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (d6 DMSO): 8.17(1H, s), 8.04-7.98(2H, m), 7.71(1H, d), 7.55-7.50(2H, m), 7.45-7.43(1H, m), 7.29-7.24(1H, m), 6.40(1H, d), 4.77(2H, s), 4.36(2H, q), 2.58(3H, s), 1.24(3H, t), LCMS MH+ 403.6	
977		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CD ₃ OD): 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)	
978		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina	¹ H RMN (CD ₃ OD): 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 1.24 (t, 3H)	
979		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-benzimidazol-8-carbonitrilo		

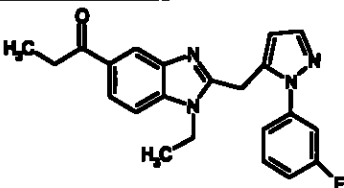
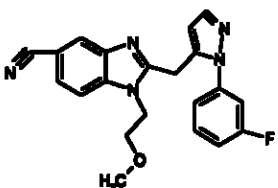
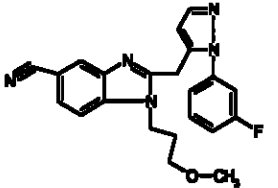
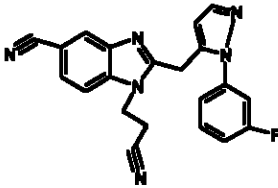
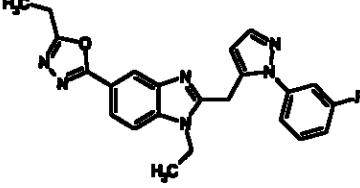
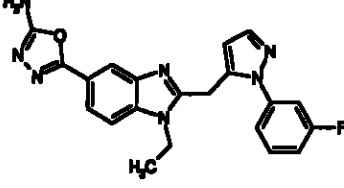
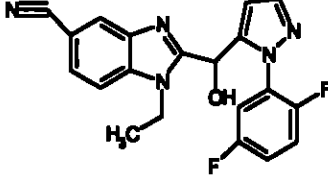
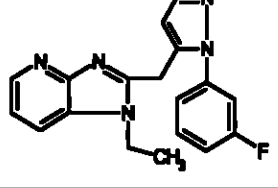
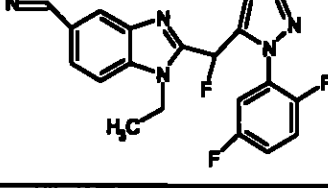
TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
980		1-(1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-benzimidazol-5-yl)propan-1-ona		
981		2-[[1-(3-fluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]metil]-1-(2-metoxetil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		
982		2-[[1-(3-fluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]metil]-1-(3-metoxipropil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 390.1, MH- 388.3
983		1-(2-cloroetil)-2-[[1-(3-fluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 371.3
984		1-etil-5-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-[[1-(3-fluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-benzimidazol	1 H RMN (d6DMSO): 8.17(1H, s), 8.01-7.94(2H, m), 7.71(1H, s), 7.53-7.51(2H, m), 7.44-7.42(1H, m), 7.28-7.24(1H, m), 6.39(1H, s), 4.73(2H, s), 4.33(2H, q), 2.94(2H, q), 1.32(3H, t), 1.23(3H, t)	MH+ 417.5
985		5-(1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-benzimidazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-amina	1 H RMN (d6DMSO): 8.17(1H, s), 8.01-7.94(2H, m), 7.71(1H, s), 7.53-7.51(2H, m), 7.44-7.42(1H, m), 7.28-7.24(1H, m), 6.39(1H, s), 4.73(2H, s), 4.33(2H, q), 2.94(2H, q), 1.32(3H, t), 1.23(3H, t)	MH+ 417.5
986		2-[[1-(2,5-difluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]hidroximetil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	1H RMN (CDCl3): 7.93 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H); 7.24 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.98 (br, s, 1H); 4.04 (q, 2H), 1.21 (t, 3H)	
987		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina		MH+ 322.3, MH- 320.3
988		2-[[1-(2,5-difluorfenil))-1H-pirazol-5-yl]fluorometil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	1H RMN (CDCl3): 8.07 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.11-7.23 (m, 3H), 6.85 [d, 1H, J(H,F)= 47.4], 6.50 (t, 1H), 4.27 (m, 2H), 1.36 (t, 3H)	

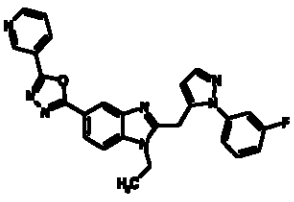
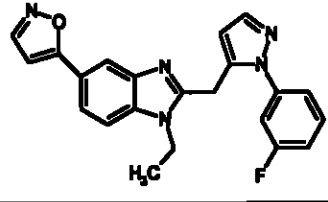
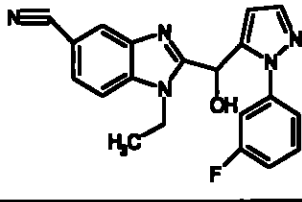
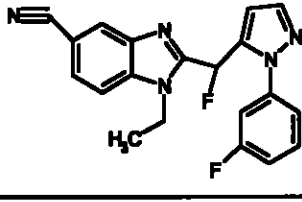
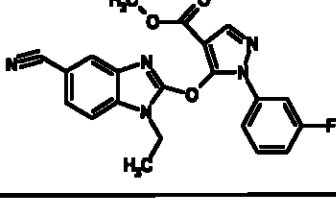
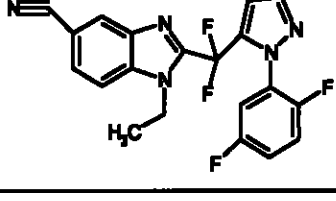
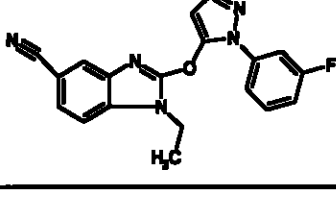
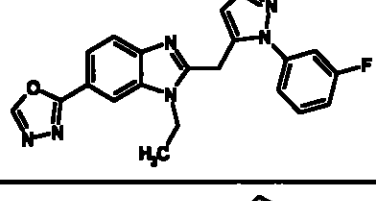
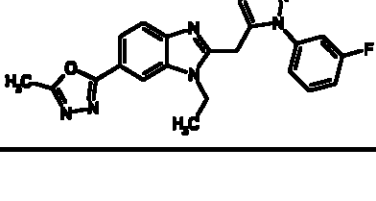
TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
989		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-5-(5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol	¹ H RMN (d ₆ DMSO): 9.41(1H, s), 8.88(1H, d), 8.67(1H, d), 8.46(1H, s), 8.25(1H, d), 8.10(1H, d), 7.81-7.72(2H, m), 7.55-7.46(3H, m), 7.30-7.26(1H, m), 6.43(1H, s), 4.84(2H, s), 4.40(2H, q), 1.27(3H, t)	
990		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-5-isoxazol-5-il-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.30 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.01 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)	
991		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il](hidrox)metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.02 (dd, 1H), 7.47-7.62 (m 5H), 7.39 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.05 (brs, 1H), 3.83 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)	
992		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.12 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, J _{H,F} =46.8 MZ), 4.39 (m, 2H), 1.43 (t, 3H)	
993		metil 5-[(5-clano-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)ox]-1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato		MH+ 406.3
994		2-[[1-(2,5-difluorfenil)-1H-pirazol-5-il](difluor)metil]-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.09 (m, 1H), 7.84 (M, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 6.96-7.18 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 4.33 (q, 2H), 1.38 (t, 3H)	
995		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]ox]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		MH+ 348.2, MH- 364.2
996		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-8-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol		MH+ 389.2
997		1-etil-2-[[1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil]-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-benzimidazol		MH+ 403.3

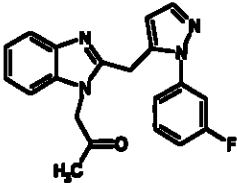
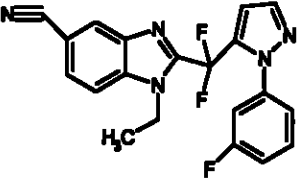
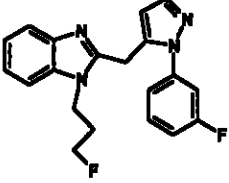
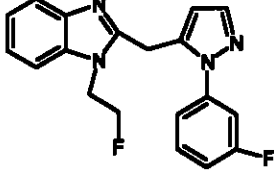
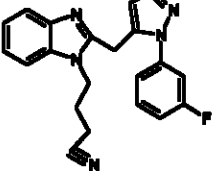
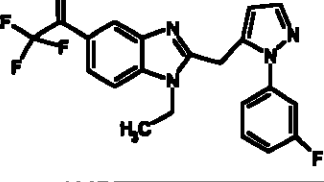
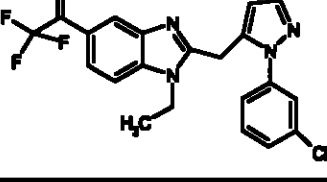
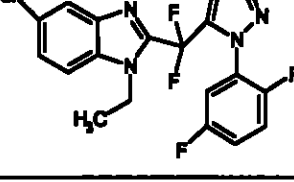
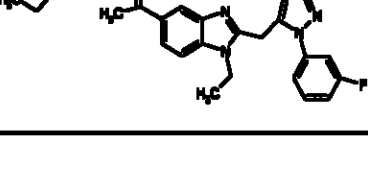
TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
998		1-(2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1H-benzimidazol-1-yl)acetona		LCMS MH+ 349.3, MH- 347.2
999		2-(difluor(1-(3-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1-etil-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo	1H RMN (CDCl3): 8.078 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.13-7.28 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)	
1000		2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1-(3-fluoropropil)-1H-benzimidazol		LCMS MH+ 353.2, MH- 351.2
1001		1-(2-fluoretil)-2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1H-benzimidazol		LCMS MH+ 339.2
1002		4-(2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1H-benzimidazol-1-yl)butanonitrilo		LCMS MH+ 360.2, MH- 358.3
1003		1-(1-etil-2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)-2,2,2-trifluoretanona		MH+ 417.2
1004		1-(2-((1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1-etil-1H-benzimidazol-5-yl)-2,2,2-trifluoretanona		
1005		5-cloro-2-((1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-yl)(difluorometil)-1-etil-1H-benzimidazol		
1006		(1E) O-(2-etoxetil)oxima de 1-(1-etil-2-((1-(3-fluorophenyl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)-1H-benzimidazol-5-yl)etanona	1H RMN, dppm (CDCl3): 7.95(m, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.45(m, 1H), 7.11-7.31(m, 4H), 6.18(d, 1H), 4.34-4.37(m, 4H), 3.98(q, 2H), 3.77(t, 2H), 3.58(q, 2H), 2.33(s, 3H), 1.18-1.26(m, 6H)	

TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
1007		1-etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-N,N-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxamida	¹ H RMN, dppm (CDCl ₃): 7.72(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.24-7.34(m, 3H), 7.13(d, 1H), 6.18(d, 1H), 4.35(s, 2H), 3.99(q, 2H), 3.13(s, 2H), 3.07(s, 3H), 1.23(t, 3H)	
1008		3-etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina		
1009		2-[[1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-3-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.19 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.48-7.44(1H, m), 7.28-7.13(4H, m), 6.14(1H, m), 4.44(2H, s), 3.93(2H, q), 1.17(3H, t),	LRMS calc. 355.8, hallado 356.2 (MH ⁺)
1010		4-cloro-1-etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.19(1H, d), 7.61(1H, d), 7.48-7.44(1H, m), 7.28-7.13(4H, m), 6.14(1H, m), 4.44(2H, s), 3.93(2H, q), 1.17(3H, t),	LRMS calc. 355.8, hallado 356.2 (MH ⁺)
1011		3-etil-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina		M ⁺ 392.3
1012		2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-3-isopropil-3H-imidazo[4,5-b]piridina		
1013		1-(ciclopropilmetil)-2-[[1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H-1 RMN (CDCl ₃): 0.22 (m, 2H), 0.54(m, 2H), 0.95(m, 1H), 3.04(d, 2H), 4.32(s, 2H), 6.18(s, 2H), 7.13-7.25 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 8.52 (d, 1H)	LCMS: M+1, 366
1014		1-(ciclopropilmetil)-2-[[1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H-1 RMN (CDCl ₃): 0.22 (m, 2H), 0.54(m, 2H), 0.95(m, 1H), 3.04(d, 2H), 4.32(s, 2H), 6.18(s, 2H), 7.13-7.25 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 8.52 (d, 1H)	LCMS: M+1, 366
1015		2-[[1-(2,5-difluorofenil)-1H-pirazol-5-yl]metil]-1-propil-1H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H-1 RMN (CDCl ₃): 0.82(t, 3H), 1.62(h, 2H), 3.85(t, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.05-7.25(m, 4H), 7.82(m, 2H), 8.53(d, 1H)	LCMS: M+1, 354

529

TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
1016		2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl3) 8.43(dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.10(dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.64(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47(m, 1H), 7.23-7.34(m, 3H), 7.12(m, 1H), 6.31(d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.03(t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.65(m, 2H), 0.84(t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 366.2 [M+1]
1017		2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-metil-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl3) 7.85(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43(m, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.12(m, 1H), 7.06(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22(d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.33(s, 2H), 4.01(t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64(s, 3H), 1.67(m, 2H), 0.84(t, J = 7.3 Hz, 3H)	m/z 350.3 [M+1]
1018		3-etil-2-([1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl3) 8.36(dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.98(dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.78(m, 1H), 7.56-7.72(m, 4H), 7.22(dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 6.29(d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.36(s, 2H), 4.17(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27(t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 372.2 [M+1]
1019		3-etil-2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl3) 7.85(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.24-7.29(m, 2H), 7.13(m, 1H), 7.06(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21(d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.33(s, 2H), 4.12(q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.65(s, 3H), 1.25(t, J = 7.3 Hz, 3H)	m/z 336.2 [M+1]
1020		3-etil-2-([1-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-5-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina		m/z 337.2 [M+1]
1021		8-([1-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-2,9-dimetil-9H-purina	(CDCl3) 8.81(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.69(d, 1H), 6.67(dd, 1H), 6.33(s, 1H), 4.86(s, 2H), 3.90(s, 3H), 2.79(s, 3H)	
1022		2-([1-(6-fluorpiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-1,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl3) 8.82(s, 1H), 7.88(m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.69(m, 1H), 6.27(s, 1H), 4.85(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.66(s, 3H)	m/z 323 [M+1]
1023		8-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-2,9-dimetil-9H-purina	(CDCl3) 8.90(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.42(m, 1H), 7.26(m, 2H), 7.12(m, 1H), 6.16(d, 1H), 4.32(s, 2H), 3.60(s, 3H), 2.78(s, 3H)	
1024		2-([1-(3-fluorfenil)-1H-pirazol-5-il]metil)-1-metil-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	(CDCl3) 7.79(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.54(m, 2H), 7.30(m, 2H), 7.16(m, 1H), 6.12(d, 1H), 4.38(s, 2H), 3.61(s, 3H)	

TABLA 7				
Cmp #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
1025		9-etil-8-([1-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-2-metil-9H-purina	(CDCl ₃) 8.82 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.83 (q, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.52 (t, 3H)	
1026		3-etil-2-([1-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.39 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 5.4	m/z 323 [M+1]
1027		1-etil-2-([1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-6-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.82 (s, 1H), 8.28 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 337 [M+1]
1028		2-([1-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-3-metil-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.78 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.69 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.88 (s, 3H)	m/z 309.2 [M+1]
1029		6-etil-2-([1-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-1-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.86 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	m/z 337 [M+1]
1030		2-([1-(6-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-3,5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	(CDCl ₃) 8.86 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	m/z 337 [M+1]
1031		1-etil-2-([1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.00 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.36 (t, 3H)	
1032		1-etil-2-([1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.05 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.85 (q, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.85 (d, 3H), 1.29 (t, 3H)	
1033		1-etil-2-([1-(1,3-tiazol-2-il)-1H-pirazol-5-il]metil)-6-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CD ₃ OD) 8.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	

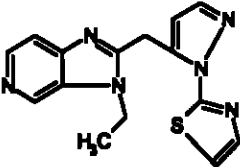
TABLA 7				
Cmp .º	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
1034		3-ethyl-2-([1-(1,3-diazol-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]methyl)-3H-imidazo[4,5-c]piridina	(CD3OD) 9.42 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	m/z 311 [M+1]

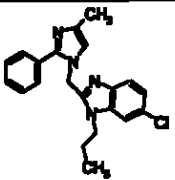
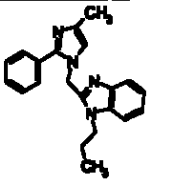
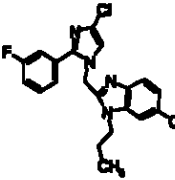
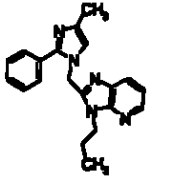
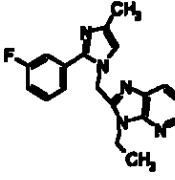
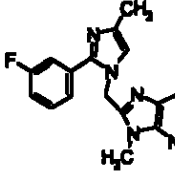
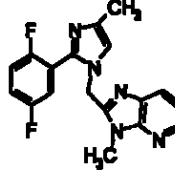
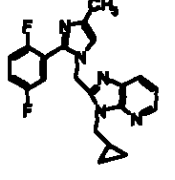
TABLA 8				
Cmp. #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
1035		6-cloro-2-[(4-metil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.62-7.71 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 6.74 (q, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 2.21 (d, 3H), 1.37 (m, 2H), 0.70 (t, 3H)	
1036		2-[(4-metil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.80 (m, 1H), 7.25-7.67 (m, 8H), 6.74 (q, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.20 (d, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.69 (t, 3H)	
1037		6-cloro-2-[(4-cloro-2-(3-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il)metil]-1-propil-1H-benzimidazol	¹ H RMN (CDCl ₃): 7.70 (d, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.17-7.32 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.70 (t, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)	
1038		2-[(4-metil-2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.39 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 6.77 (q, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.23 (d, 3H), 1.46 (m, 2H), 0.73 (t, 3H)	
1039		3-etil-2-[(2-(3-fluorfenil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.39 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.12-7.29 (m, 2H), 6.77 (q, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.98 (q, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.08 (t, 3H)	
1040		2-[(2-(3-fluorfenil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina		
1041		2-[(2-(2,5-difluorfenil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina		
1042		3-(ciclopropilmetil)-2-[(2-(2,5-difluorfenil)-4-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (CDCl ₃): 8.38 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15-7.27 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.82 (d, 2H), 2.22 (d, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.39-0.44 (m, 2H), 0.23-0.28 (m, 2H)	

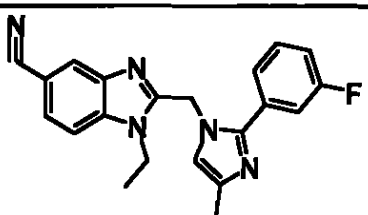
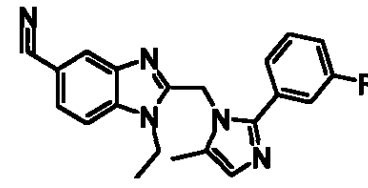
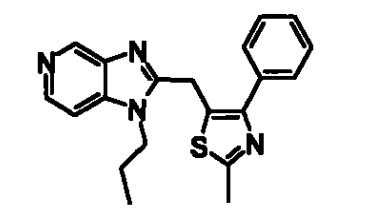
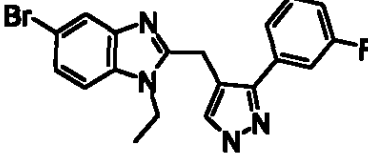
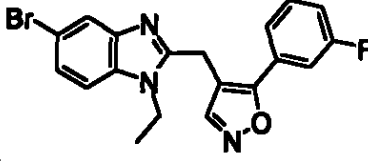
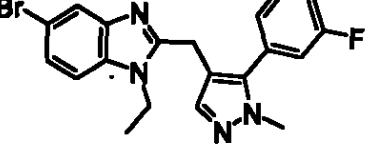
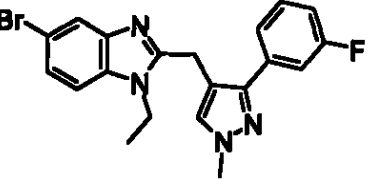
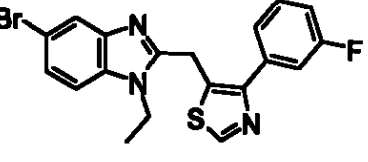
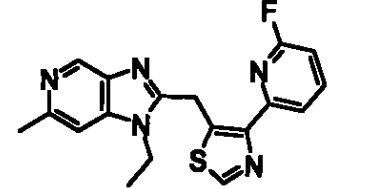
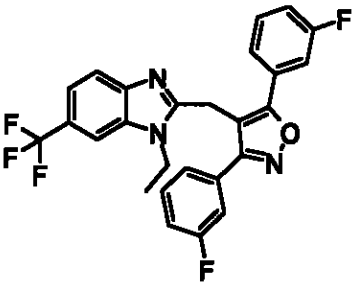
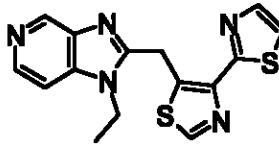
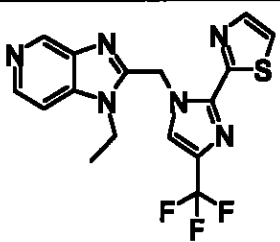
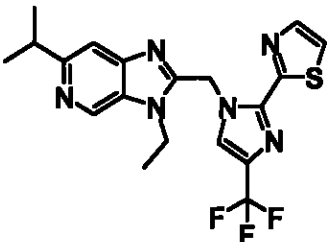
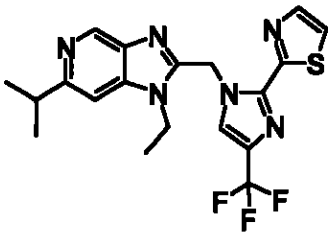
TABLA 8				
Cmp. #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
1043		1-etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-4-metil-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		m/z 360 [M+1]
1044		1-etil-2-[[2-(3-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-1-il]metil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo		m/z 360 [M+1]
1045		2-[[2-metil-4-fenil-1,3-diazol-5-il]metil]-1-propil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 9.06 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.53 (sext, J = 7.4 Hz, 2H), 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	m/z 349 [M+1]
1046		5-bromo-1-etil-2-[[3-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]metil]-1H-benzimidazol		LRMS: calc. 399.3; hallado [M+1] 401.0
1047		5-bromo-1-etil-2-[[5-(3-fluorofenil)isoxazol-4-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.31-7.52 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.04 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)	
1048		5-bromo-1-etil-2-[[5-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 7.81 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.00-7.18 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)	
1049		5-bromo-1-etil-2-[[3-(3-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 7.88 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 4H), 7.00-7.20 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.15 (t, 3H)	
1050		5-bromo-1-etil-2-[[4-(3-fluorofenil)-1,3-diazol-5-il]metil]-1H-benzimidazol	(CDCl ₃) 8.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.11-7.19 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.90 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)	
1051		1-etil-2-[[4-(6-fluoropiridin-2-il)-1,3-diazol-5-il]metil]-6-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridina	(CDCl ₃) 8.92 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.32 (q, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32 (t, 3H)	

TABLA 8				
Cmp. #	ESTRUCTURA	DENOMINACION IUPAC	RMN	EM
1052		2-((3,5-bis(3-fluorophenyl)isoxazol-4-yl)methyl)-1-ethyl-6-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol		m/z 484 [M+1]
1053		2-(2,4'-bi-1,3-thiazol-5'-ylmethyl)-1-ethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridine	(CDCl3) 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 1.25 (t, 3H)	
1054		1-ethyl-2-((2-(1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine	(CDCl3) 9.10 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 379 [M+1]
1055		3-ethyl-6-isopropyl-2-((2-(1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine	(CDCl3) 8.75 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 421 [M+1]
1056		1-ethyl-6-isopropyl-2-((2-(1,3-thiazol-2-yl)-4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridine	(CDCl3) 9.02 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	m/z 421 [M+1]

Ejempl 51

Preparación de compuestos sonda radio-rotulados de la invención

Los compuestos de la invención se prepararon como sondas radio-rotuladas llevando a cabo su síntesis con el uso de precursores que comprenden por lo menos un átomo que es un radioisótopo. El radioisótopo está preferiblemente seleccionado entre por lo menos uno de carbono (preferiblemente ^{14}C), hidrógeno (preferiblemente ^3H), azufre (preferiblemente ^{35}S), o yodo (preferiblemente ^{125}I). Dichas sondas radio-rotuladas son convenientemente sintetizadas mediante un proveedor de radioisótopos que se especializa en la síntesis a pedido de compuestos sonda radio-rotulados. Dichos proveedores incluyen Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Andover, MA; SRI International, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO; y Moravsek Biochemicals Inc., Brea, CA.

También se prepararon convenientemente compuestos sonda rotulados con tritio catalíticamente a través de intercambio catalizado por platino en ácido acético tritiado, intercambio catalizado con ácido en ácido trifluoracético tritiado, o intercambio catalizado por heterogeneidad con gas tritio. Dichas preparaciones se llevaron a cabo también convenientemente en forma de radio-rotulación a pedido provista por cualquiera de los proveedores enumerados en el párrafo precedente usando el compuesto de la invención como sustrato. Además, algunos precursores pueden someterse a intercambio de tritio-halógeno con gas tritio, reducción con gas tritio de enlaces insaturados, o reducción usando borotritiuro de sodio, según sea apropiado.

Ejemplo 52

Auto-radiografía de receptor

La auto-radiografía de receptor (mapeo de receptor) se llevó a cabo in vitro tal como ha sido descrito por Kuhar en las secciones 8.1.1 a 8.1.9 de *Protocolos Corrientes en Farmacología* (1998) John Wiley & Sons, New York, usando los compuestos radio-rotulados de la invención preparados tal como se describió en el ejemplo precedente.

Ejemplo 53

Ensayo de adhesión

La alta afinidad y alta selectividad de los compuestos de esta invención para el sitio benzodiazepina del receptor GABA_A se confirmó usando el ensayo de adhesión descrito por Thomas and Tallman (*J. Bio. Chem.* 1981; 156:9838-9842, and *J. Neurosci.* 1983; 3:433-440).

Se disectó tejido cortical de rata y se homogenizó en 25 volúmenes (p/v) de Buffer A (buffer de HCl Tris 0,05 M, pH 7,4 a 4°C). Este homogenizado de tejido se centrifugó en frío (4°C) a 20.000 x g durante 20 minutos. Se decantó el sobrenadante, se rehomogenizó el granulado en el mismo volumen de buffer, y se centrifugó nuevamente a 20.000 x g. El sobrenadante de esta etapa de centrifugación se decantó. El granulado resultante puede almacenarse a -20°C durante la noche. Luego se descongeló el granulado y se resuspendió en 25 volúmenes de Buffer A (peso/volumen original), se centrifugó a 20.000 x g y se decantó el sobrenadante. Esta etapa de lavado se repitió una sola vez. El granulado finalmente se resuspendió en 50 volúmenes de Buffer A.

Las incubaciones contienen 100 µl de homogenizado de tejido, 100 µl de radioligando, (0,5 nM ³H-Ro15-1788) [³H-Flumazenil], actividad específica 80 Ci/mmoles), y compuesto del ensayo o de control (ver más adelante), y se

llevaron hasta un volumen total de 500 μ l con Buffer A. Las incubaciones se llevaron a cabo durante 30 minutos a 4°C y luego se filtraron rápidamente a través de filtros Whatman GFB para separar el ligando libre y el adherido. Los filtros se lavaron dos veces con Buffer A fresco y se contaron en un contador de centelleo líquido. Se determinó la adhesión no específica (control) mediante desplazamiento de ^3H Ro15-1788 con 10 μM Diazepam (Research Biochemicals International, Natick, MA). Se recogieron los datos por triplicado, se promediaron, y se calculó la inhibición porcentual de adhesión total específica (Adhesión Total Específica = Total – No específica), para cada uno de los compuestos.

Puede obtenerse una curva de adhesión de competición con hasta 11 puntos que abarcan el rango de concentración del compuesto desde 10^{-12}M a 10^{-5}M obtenido por curva mediante el método descrito para determinar el porcentaje de inhibición. Los valores K_i se calcularon de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff. Cada uno de los compuestos descritos en las Tablas 6 fue sometido a ensayo de esta manera y cada uno de ellos demostró que tenía un K_i de $< 4\mu\text{M}$. Los compuestos preferidos de la invención exhiben valores K_i de menos de 100 nM, y los compuestos más preferidos de la invención exhiben valores K_i de menos de 10 nM.

Ejemplo 54

Electrofisiología

Se usó el ensayo siguiente para determinar si un compuesto de la invención actúa como agonista, como antagonista o agonista inverso en el sitio benzodiazepina del receptor GABA_A .

Los ensayos se llevaron a cabo tal como ha sido descrito en White y Gurley (NeuroReport 6: 1313-1316, 1995) and White, Gurley, Hartnett, Stirling, y Gregory (Receptors and Channels 3: 1-5, 1995) con modificaciones. Se

efectuaron registros electrofisiológicos usando la técnica de sujeción de voltaje de dos electrodos en un potencial-mantenimiento de membrana de -70 mV. Se aislaron enzimáticamente oocitos de *Xenopus Laevis*, y se inyectaron con ARNc no poliadenilado en mezcla en una relación de 4:1:4 para las subunidades α , β y γ . Respectivamente. Entre las nuevas combinaciones de subunidades α , β y γ descritas en las publicaciones de White et al, las combinaciones preferidas son $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, $\alpha_5\beta_3\gamma_2$. Preferiblemente, todos los ARNc de subunidades de cada combinación son clones humanos o son todos clones de rata. La secuencia de cada una de estas subunidades clonadas se halla disponible en GENBANK, por ejemplo α_1 humano, número de acceso a GENBANK X14766, α_2 humano, número de acceso a GENBANK A28100; α_3 humano, número de acceso a GENBANK A28102; α_5 humano, número de acceso a GENBANK A28104; β_2 humano, número de acceso a GENBANK NM 021911; β_3 humano, número de acceso a GENBANK M82919; y número de acceso Z20136; γ_2 humano, número de acceso a GENBANK X15376; α_1 de rata, número de acceso a GENBANK L08490, α_2 de rata número de acceso a GENBANK L08491; α_3 de rata, número de acceso a GENBANK L08492; α_5 de rata, número de acceso GENBANK L08494; β_2 de rata, número de acceso a GENBANK X15467; β_3 de rata, número de acceso a GENBANK X15468; y γ_2 de rata, número de acceso a GENBANK L08497. Para cada combinación de subunidad, se inyectó suficiente mensaje para cada subunidad constituyente a fin de proveer amplitudes corrientes de >10 nA cuando se aplica un $1 \mu\text{M}$ de GABA.

Se evaluaron los compuestos contra una concentración de GABA que evoca $<10\%$ de la corriente GABA máxima evocable (por ejemplo, $1\mu\text{M}$ - $9\mu\text{M}$). Cada oocito se expone a crecientes concentraciones de un compuesto que se está evaluando (el compuesto de ensayo), para poder evaluar una relación de concentración/efecto. Se calculó la eficacia del compuesto de ensayo como

cambio porcentual en la amplitud de corriente: $100 \cdot ((I_c/I)-1)$, donde I_c es la amplitud de corriente evocada por GABA en presencia del compuesto de ensayo y I es la amplitud de corriente evocada por GABA observada en ausencia del compuesto de ensayo.

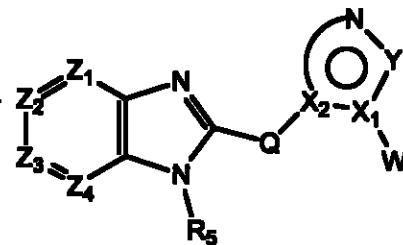
La especificidad de un compuesto de ensayo para el sitio benzodiazepina se determinó siguiendo el completamiento de una curva de concentración/efecto. Después de lavar suficientemente el oocito para eliminar el compuesto de ensayo previamente aplicado, se expuso el oocito a GABA + 1 μ M RO15-1788, seguido de exposición a GABA + 1 μ M RO15-1788 + compuesto de ensayo. El cambio porcentual debido a la adición del compuesto se calculó tal como se describió anteriormente. Cualquier cambio porcentual observado en presencia de RO15-1788 se resta de los cambios porcentuales en la amplitud de corriente observada en ausencia de 1 μ M de RO15-1788. Estos valores netos se usaron para el cálculo de la eficacia promedio y de los valores CE_{50} mediante métodos convencionales. Para evaluar la eficacia promedio y los valores CE_{50} se promediaron los datos de concentración/efecto a través de las células, y el ajuste a la ecuación logística.

Debe comprenderse que lo que antecede describe realizaciones preferidas de la presente invención y que pueden efectuarse modificaciones en las mismas sin apartarse del alcance de la presente invención que se establecerá en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable, en la cual:

Z₁ es nitrógeno o CR₁;

Z₂ es nitrógeno o CR₂;

Z₃ es nitrógeno o CR₃;

Z₄ es nitrógeno o CR₄;

con la condición de que no más de dos de Z₁, Z₂, Z₃, y Z₄ son nitrógeno;

R₁, R₂, R₃ y R₄ están independientemente seleccionados de

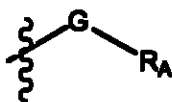
- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, haloalquilo, y haloalcoxi;
- ii) alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alqueno, alquino, (cicloalquil)alquilo, -NH(R₁₀), -(R₁₀)(R₁₁), hidroxialquilo, aminoalquilo, (R₁₀)Nhalquilo, (R₁₀)(R₁₁)Nalquilo, alcanoilo, alcoxycarbonilo, (heterocicloalquilo)alquilo, alquilsulfonilo, alquiltio, mono- o dialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R₂₀.

donde R₁₀ y R₁₁ están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo,

(cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo, alcanolfo, y mono y dialquilaminoalquilo;

y

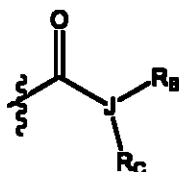
iii) un grupo de la fórmula:



en la cual G es un enlace, alquilo, -O-, -C(=O), o -CH₂C(=O)-, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que consiste en un anillo o dos anillos fusionados, pendientes, o espiro, donde cada anillo contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos entre N, S y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R₂₀,

iv) un grupo de la fórmula



en la cual J es N, CH, o C-alquilo, y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcanolfo, heteroarilo, y mono y dialquilaminoalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, alcoxi, y alquilo;

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4- a 10 miembros, que puede contener

a) uno o más dobles enlaces,

- b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, o N-R_D donde R_D es hidrógeno, Ar₁, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o Ar₁alquilo; donde Ar₁ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxil, ciano, amino, nitro, alcoxi, y alquilo,
- c) uno o más sustituyentes R₂₀:
- v) -OC(=O)R_E; -C(=O)OR_E, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -S(O)_nR_E, -S(O)_nNH₂, -S(O)_nNHR_E, -S(O)_nNR_ER_F, -NHC(=O)R_E, -C(=NR_E)R_F, -HC=N-OH, -HC=N(alcoxi), -HC=N(alquilo), -NR_EC(=O)R_F, -NHS(O)_mR_E, y -NR_ES(O)_mR_F, donde m es 0, 1 ó 2, y R_E y R_F están independientemente seleccionados cada vez que ocurre entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, arilo, o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 de R₃₀;
- R₂₀ está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en: halógeno; hidroxil; nitro; ciano; amino; alquilo; alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalcoxi; alquenilo; alquinilo; haloalquilo; oxo; haloalcoxi; mono- y dialquilamino; aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo;
- R₃₀ está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre halógeno, hidroxil, nitro, ciano, alquilo, alcoxi, opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, mono- y dialquilamino, aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo;
- R₅ representa hidrógeno o haloalquilo; o

R₅ representa alquilo, cicloalquilo, o (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles enlaces o triples enlaces, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 de R₃₀, o

R₅ representa arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en haloalquilo, amino, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), carboxamido, (R₁₀)NHcarbonilo, (R₁₀)(R₁₁)Ncarbonilo, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo;

Q representa -C(R₆)(R₇) u oxígeno,

con la condición de que Q no es oxígeno cuando X₂₈ es nitrógeno;

R₆ y **R₇** representan independientemente hidrógeno, fluor o alquilo;

el grupo:



representa un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, y oxígeno, y dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros está sustituido en cada átomo de carbono con R, y está sustituido en cada átomo de nitrógeno disponible para sustitución con R', donde

R está independientemente elegido cada vez que ocurre entre hidrógeno, halógeno, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, carboxamido, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados,

insaturados, o aromáticos, que pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo, y alcoxi;

R' está independientemente elegido cada vez que ocurre entre alquilo, hidrógeno, cicloalquilo, cicloalquil(alquilo), y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3- a 7- miembros que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo, y alcoxi;

X₁ y **X₂** representan independientemente nitrógeno, carbono o CH;

Y es nitrógeno, oxígeno, carbono, -CH-, -CH₂-, o está ausente; y

W representa arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados entre R₃₀, -CO₂H, -C(=O)OR_E, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -C(O)R_E, y -S(O)_mR_E, -OR_E, donde R₃₀ y R_E son tal como se han definido anteriormente y m es 0, 1 ó 2.

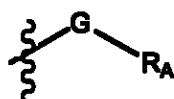
2. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual

R₁, **R₂**, **R₃**, y **R₄** están independientemente seleccionados entre

- (i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₆)alquilo, y halo(C₁-C₆)alcoxi,
- (ii) (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₂-C₆)alquenilo, alquinilo, ((C₃-C₆)cicloalquilo)(C₁-C₄)alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₈₁₈), hidroxilo(C₁-C₆)alquilo, amino(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)NH (C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcanollo, (C₁-C₆)alcoxycarbonilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquiltio, mono- o di(C₁-C₆)alquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)C₁-C₄) alquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀, donde R₁₀ y

R_{11} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_1-C_8) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquilalquilo, arilo, aril (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alcanollo, y mono- y di (C_1-C_8) alquilaminoalquilo;

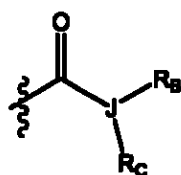
(iii) un grupo que tiene la fórmula:



en la cual G es (C_1-C_8) alquilo, -O-, -C(=O)-, o $-CH_2C(=O)-$, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que consiste en 1 anillo o 2 anillos fusionados, pendientes, o espiro, consistiendo cada anillo desde 3 a 8 átomos de anillo y cada anillo contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, y O; y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R_{20} .

iv) un grupo de la fórmula:



en la cual J es N, CH o $C-(C_1-C_{68})$ alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_1-C_8) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo (C_1-C_4) alquilo, heterocicloalquilo, arilo, aril (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_8) alcanollo, heteroarilo, y mono y di (C_1-C_8) alquilamino (C_1-C_8) alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, C_1-C_8 alcoxi, y C_1-C_8 alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

- a) uno o más dobles enlaces
- b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N- R_D donde R_D es hidrógeno, Ar_1 , (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterocicloalquilo, o Ar_1 (C₁-C₈)alquilo; donde Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, amino, nitro, C₁-C₈alcoxi, y C₁-C₈alquilo;
- c) uno o más sustituyentes R_{20} ;
- v) -OC(=O) R_E , -C(=O)OR_E, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -S(O)_n R_E , -S(O)_nNH₂, -S(O)_nNHR_E, -S(O)_nNR_ER_F, -NHC(=O) R_E , C(=NR_E)R_F, -HC=N-OH, -HC=N(C₁-C₈alcoxi), -HC=N(C₁-C₈alquilo), NR_EC(=O)R_F, -NHS(O)_m R_E , y -NR_ES(O)_mR_F, donde m es 0, 1 ó 2, y

R_E y R_F están independientemente seleccionados cada vez que ocurre entre (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterocicloalquilo, (C₁-C₈)alcoxi, mono- y di(C₁-C₈)alquilamino, arilo, y heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 de R_{30} ;

R_{20} está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en halógeno; hidroxí; nitro; ciano; amino; (C₁-C₈)alquilo; (C₁-C₈)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C₁-C₈)alquilamino; (C₃-C₈)cicloalquilo; (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₄)alquilo; (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alcoxi; (C₂-C₈)alquenilo; (C₂-C₈)alquinilo; halo(C₁-C₈)alquilo; halo(C₁-C₈)alcoxi; oxo; mono- y di(C₁-C₈)alquilamino; amino(C₁-C₈)alquilo; y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R_{30} está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre halógeno; hidroxí; nitro; ciano; amino; (C₁-C₈)alquilo; (C₁-C₈)alcoxi

opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C₁-C₈)alquilamino; (C₃-C₈)cicloalquilo; (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo; (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alcoxi; heterocicloalquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, oxo, mono- y di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R₅ representa hidrógeno o halo(C₁-C₈)alquilo; o

R₅ representa (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, o (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₄)alquilo, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles o triples enlaces, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 de R₃₀ o

R₅ representa arilo, aril(C₁-C₄)alquilo, heteroarilo, o heteroaril(C₁-C₄)alquilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 seleccionados del grupo que consiste en: halo(C₁-C₈)alquilo, amino, NH(R₁₀), N(R₁₀)(R₁₁), carboxamido, NH(R₁₀)carbonilo, N(R₁₀)(R₁₁)carbonilo, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₄)alcoxi, heterociclo(C₁-C₄)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

Q representa -C(R₆)(R₇) u oxígeno,

con la condición de que Q no es oxígeno cuando X₂ es nitrógeno;

R₆ y R₇ representan independientemente hidrógeno, fluor, o C₁-C₈alquilo;

el grupo:



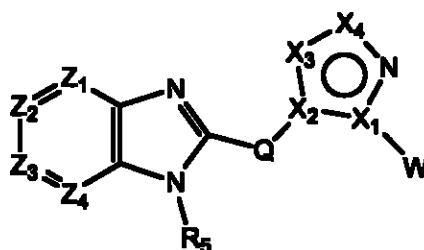
representa un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, y oxígeno, dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros está sustituido en cada átomo de carbono con R, y está sustituido en cada átomo de nitrógeno disponible para sustitución con R', donde

R está independientemente elegido cada vez que ocurre entre hidrógeno, halógeno, amino, C₁-C₈alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, C₁-C₈alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquilo) (C₁-C₄)alquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, haloalcoxi, carboxamido, y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados, o aromáticos, que pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxí, alquilo C₁₋₄ y -O(C₁₋₄alquilo);

R' está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre hidrógeno, C₁-C₈alquilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₃-C₈cicloalquilo(C₁-C₄alquilo), y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros los cuales son saturados, insaturados o aromáticos, y donde dichos grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxí, C₁₋₄alquilo, y -O(C₁₋₄alquilo); y

X₁, X₂, W, e Y son tal como se han definido en la reivindicación 1.

3. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula:



en la cual Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_5 , Q , X_1 , X_2 , y W son tal como se han definido en la reivindicación 2;

X_3 y X_4 están independientemente seleccionados del grupo que consiste en carbono, CR, N, O, S, NH, y $N(C_1-C_6)$ alquilo; con la condición de que por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , y X_4 es carbono o CR, donde

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre hidrógeno, halógeno, amino, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, carboxamido y grupos carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que son saturados, insaturados, o aromáticos, que pueden estar adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, oxo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, y $-O(C_{1-4})$ alquilo).

4. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; y Z_4 es CR_4 .

5. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; y Z_4 es CR_4 .

6. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; y Z_4 es CR_4 .

~~550~~
550

7. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual X_2 es carbono; y Q es oxígeno.

8. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual X_2 es N; y Q es $C(R_6)$ (R_7).

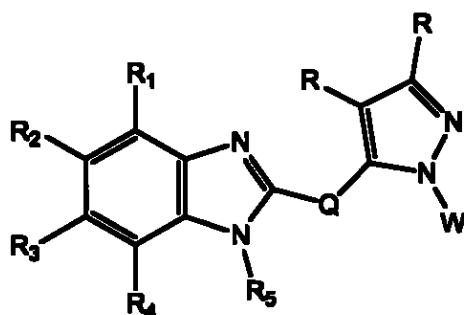
9. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)$ (R_7).

10. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual X_1 es carbono; X_2 es N; y Q es $C(R_6)$ (R_7).

11. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)$ (R_7).

12. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual Q es $C(R_6)$ (R_7).

13. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6, de la fórmula



en el cual R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Q y W son tal como se han definido en la reivindicación 6.

14. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual Q es C(R₆) (R₇).

15. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual: R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre el grupo que consiste en:

- i) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, y
- ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, C₁₋₄alquilo, y -O(C₁₋₄alquilo);

R₁, R₂, R₃, y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, heterocicloalquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo;

R₆ y R₇ representan independientemente hidrógeno, fluor, o C₁-C₆alquilo; y

W representa fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} .

16. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 14, donde:

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y (C_1-C_2) alquilo;

R_1 , R_3 , y R_4 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C_1-C_8) alquilo, (C_1-C_8) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquil (C_1-C_8) alquilo, halo (C_1-C_8) alquilo, halo (C_1-C_8) alcoxi, mono o di (C_1-C_8) alquilamino, amino (C_1-C_8) alquilo, y mono- y di (C_1-C_8) alquilamino (C_1-C_8) alquilo;

R_5 representa (C_1-C_8) alquilo;

Q es CH_2 ; y

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} .

17. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 16, en los cuales

R_1 , R_3 y R_4 están independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, C_1-C_2 alquilo, y ciano; y

W es fenilo, piridilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C_1-C_2 haloalquilo, C_1-C_2 alquilo, y C_1-C_2 alcoxi.

18. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 17, en los cuales W es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-fluorfenilo, o 6-fluor-2-piridinilo.

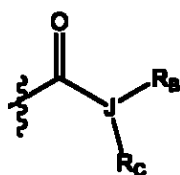
19. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual R, R₁, y R₄ son hidrógeno.

20. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual R₅ es etilo o n-propilo.

21. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual R₂ está seleccionado entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₈)alquilo, y halo(C₁-C₈)alcoxi;
- ii) C₁-C₈alquilo, C₁-C₈alcoxi, C₃-C₈cicloalquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, (C₃-C₈cicloalquilo)C₁-C₄alquilo, -NH(R₁₀), N(R₁₀) (R₁₁), (R₁₀)NH(C₁-C₈)alquilo, (R₁₀) (R₁₁)N(C₁-C₈)alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R₂₀.

22. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 17, en los cuales R₂ es un grupo de la fórmula



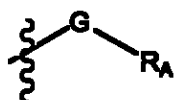
en la que J es N, CH, o C(C₁-C₈)alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, y (C_3-C_6) cicloalquilo) (C_1-C_4) alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

- a) uno o más dobles enlaces,
- b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N- R_D en el cual R_D es hidrógeno o (C_1-C_6) alquilo;
- c) uno o más sustituyentes de R_{20} .

23. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 17, en los cuales R_2 es un grupo que tiene la fórmula:



en la que G es un enlace o C_1-C_2 alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que consiste en un anillo o dos anillos fusionados, pendientes, o espiro, donde cada anillo contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos entre N, S y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} .

24. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 23, en los cuales R_A está elegido entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} .

25. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual:

- R** está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo;
- R₁, R₃, y R₄** están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₆)cicloalquilo, (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;
- R₅** representa (C₁-C₆)alquilo;
- Q** es CH₂; y
- W** representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R₃₀.

- 26.** Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 25, en los cuales **R₁, R₃ y R₄** están independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, C₁-C₂alquilo, y ciano; y
- W** es fenilo, piridilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alquilo, y C₁-C₂alcoxi.

- 27.** Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en los cuales **W** es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-fluorofenilo, o 6-fluor-2-piridinilo.

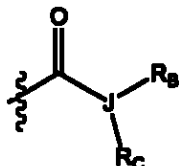
- 28.** Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en los cuales **R, R₁, y R₄** son hidrógeno.

29. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual R_5 es etilo o n-propilo.

30. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en los cuales R_3 está seleccionado entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, amino, halo(C_1-C_8)alquilo, y halo(C_1-C_8)alcoxi;
- ii) C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, (C_3-C_8 cicloalquilo) C_1-C_4 alquilo, $-NH(R_{10})$, $N(R_{10})$ (R_{11}), $(R_{10})NH(C_1-C_8)$ alquilo, (R_{10}) (R_{11}) $N(C_1-C_8)$ alquilo, (heterocicloalquil)alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} .

31. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual R_3 es grupo de la fórmula



en la que J es N, CH, o $C(C_1-C_8)$ alquilo y

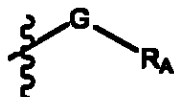
R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_8)alquilo, (C_2-C_8)alquenilo, (C_2-C_8)alquinilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, y (C_3-C_8 cicloalquilo) (C_1-C_4)alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

- a) uno o más dobles enlaces,

- b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N-R_D en el cual R_D es hidrógeno o (C₁-C₈)alquilo;
- c) uno o más sustituyentes de R₂₀.

32. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual R₃ es un grupo que tiene la fórmula:



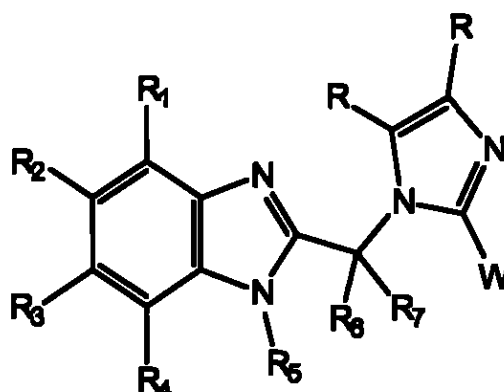
donde G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que consiste en un anillo o dos anillos fusionados, pendientes, o espiro, donde cada anillo contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente elegidos entre N, S y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R₂₀.

33. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 32, en los cuales R_A está elegido entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R₂₀.

34. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual R₂ es -HC=N-OH o -HC=N(C₁-C₈alcoxi).

35. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 6 que tiene la fórmula



en la cual R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y W son tal como se han definido en la reivindicación 6.

36. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 35, en los cuales:
R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en

- i) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, y
- ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, C₁₋₄alquilo y -O(C₁₋₄alquilo);

R₁, R₂, R₃ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, nítro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, heterocicloalquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, mono- o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo;

R₆ y R₇ representan independientemente hidrógeno, flúor o C₁-C₈ alquilo; y

W representa fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} .

37. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 35, en los cuales:
W representa grupos arilo o heteroarilo de 6 miembros, donde el grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados entre R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$ y $-\text{OR}_E$; y m es 0, 1 ó 2.

38. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 35, en los cuales:
W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, en el cual el grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados entre R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$ y $-\text{OR}_E$, y m es 0, 1 ó 2.

39. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 35, en los cuales:
R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alquilo;

R_1 , R_3 , y R_4 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquilo, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cicloalquil $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, halo $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alcoxi, mono o di $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilamino, amino $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, y mono- y di $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilamino $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo;

R_5 representa $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo;

R_6 y R_7 son hidrógeno; y

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} .

40. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 39, en los cuales R_1 , R_3 , y R_4 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluórometilo, C_1 - C_2 alquilo, y ciano; y

W es fenilo, piridilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C_1 - C_2 haloalquilo, C_1 - C_2 alquilo, y C_1 - C_2 alcoxi.

41. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 40, en los cuales **W** es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-flúorfenilo, ó 6-flúor-2-piridinilo.

42. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 40, en los cuales R , R_1 y R_4 son hidrógeno.

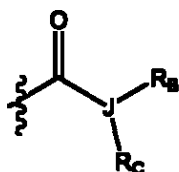
43. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 40, en los cuales R_5 es etilo o n-propilo.

44. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 40, en los cuales R_2 está seleccionado entre

i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C_1 - C_6)alquilo, y halo(C_1 - C_6)alcoxi,

- ii) C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 alcoxi, C_3-C_8 cicloalquilo, C_2-C_8 alquenilo, C_2-C_8 alquinilo, $(C_3-C_8$ cicloalquil) C_1-C_4 alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, $(R_{10})NH(C_1-C_8)$ alquilo, $(R_{10})(R_{11})N(C_1-C_8)$ alquilo, (heterocicloalquil) C_1-C_4 alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R_{20} .

45. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 40, en los cuales R_2 es un grupo que tiene la fórmula



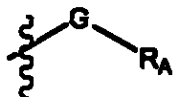
en la cual J es N, CH o $C-(C_1-C_8)$ alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C_1-C_8) alquilo, (C_2-C_8) alquenilo, (C_2-C_8) alquinilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, y $(C_3-C_8$ cicloalquil) (C_1-C_4) alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

- uno o más dobles enlaces,
- uno o más de oxo, O, S, SO, SO_2 y $N-R_D$ donde R_D es hidrógeno o (C_1-C_8) alquilo;
- uno o más sustituyentes R_{20} .

46. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 40, en los cuales R_2 es un grupo que tiene la fórmula:



en la cual G es un enlace o C₁-C₂ alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que consiste en 1 anillo ó 2 anillos fusionados pendientes o espiro, comprendiendo cada uno de los anillos 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀.

47. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 46, en el cual R_A está elegido entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀.

48. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 40, en los cuales R₂ es -HC=N-OH o -HC=N(C₁-C₆alcoxi).

49. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 35, en los cuales:
R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C₁-C₆)alquilo;

R₁, R₂, y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alcoxi, mono- o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₆)alquilo;

R₆ y R₇ son hidrógeno; y

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, o pirimidinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R_{30} .

50. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 49, en los cuales:
 R_1 , R_2 , y R_4 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, C_1 - C_2 alquilo, y ciano; y

W es fenilo, piridilo, o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C_1 - C_2 haloalquilo, C_1 - C_2 alquilo y C_1 - C_2 alcoxi.

51. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 50, en los cuales
W es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-flúorfenilo, ó 6-flúor-2-piridinilo.

52. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 50, en los cuales
 R , R_1 y R_4 son hidrógeno.

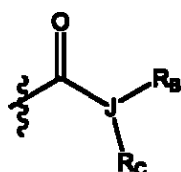
53. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 50, en los cuales
 R_5 es etilo o n-propilo.

54. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 50, en los cuales
 R_3 está seleccionado entre

i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C_1 - C_8)alquilo, y halo(C_1 - C_8)alcoxi,

- ii) C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, (C₃-C₆cicloalquilo)C₁-C₄alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), (R₁₀)NH(C₁-C₆)alquilo, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₆)alquilo, (heterocicloalquilo)C₁-C₄alquilo y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀.

55. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 50, en los cuales R₃ es un grupo que tiene la fórmula



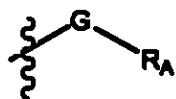
en la cual J es N, CH o C-(C₁-C₆)alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, y (C₃-C₆cicloalquilo)(C₁-C₄)alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

- uno o más dobles enlaces,
- uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂ y N-R_D donde R_D es hidrógeno o (C₁-C₆)alquilo;
- uno o más sustituyentes R₂₀.

56. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 50, en los cuales R₃ es un grupo de la fórmula



en la cual G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático, que consiste en 1 anillo ó 2 anillos fusionados pendientes o espiro, donde cada anillo contiene 0, 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀.

57. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 56, en los cuales R_A está seleccionado entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 de R₂₀.

58. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 50, en los cuales R₂ es -HC=N-OH o -HC=N(C₁-C₈alcoxi).

59. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales:

Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄;

X₁ es carbono; X₂ es nitrógeno; X₃ es CR; X₄ es nitrógeno; y Q es C(R₆)(R₇).

60. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales

Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄;

X₁ es carbono; X₂ es nitrógeno; X₃ es nitrógeno; X₄ es CR; y Q es C(R₆)(R₇).

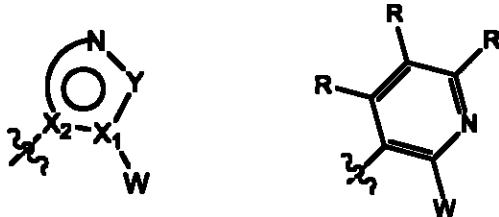
61. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales

Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄;

X₁ es carbono; X₂ es carbono; X₃ es S; X₄ es CR.

62. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 61, en los cuales Q es C(R₆)(R₇).

63. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, en los cuales Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄; y el grupo



es

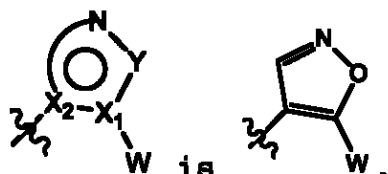
64. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 63, en los cuales Q es C(R₆)(R₇).

65. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄; X₁ es nitrógeno; X₂ es carbono; X₃ es nitrógeno; X₄ es CR.

66. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄; X₁ es carbono; X₂ es carbono; X₃ es NH o N(C₁-C₈alquilo); y X₄ es CR.

67. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales Z₁ es CR₁; Z₂ es CR₂; Z₃ es CR₃; Z₄ es CR₄; X₁ es carbono; X₂ es nitrógeno; X₃ es nitrógeno; X₄ es nitrógeno; y Q es C(R₆)(R₇).

68. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, en los cuales Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ; y el grupo



69. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ; X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es CR ; y X_4 es nitrógeno.

70. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 69, en los cuales Q es $C(R_6)(R_7)$.

71. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales Z_1 es CR_1 ; Z_2 es CR_2 ; Z_3 es CR_3 ; Z_4 es CR_4 ; X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es nitrógeno; X_4 es nitrógeno.

72. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 71, en los cuales Q es $C(R_6)(R_7)$.

73. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales uno y únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es nitrógeno.

74. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 2, en los cuales uno y únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es nitrógeno.

75. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales uno y únicamente uno de Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 es nitrógeno.

76. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 75, en los cuales cualquiera de Z_2 o Z_3 es nitrógeno; y

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R_{30} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, y $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$, $-\text{OR}_E$, donde R_{30} y R_E son tal como se han definido más arriba y m es 0, 1 ó 2.

77. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 76, en los cuales X_2 es carbono; y Q es oxígeno.

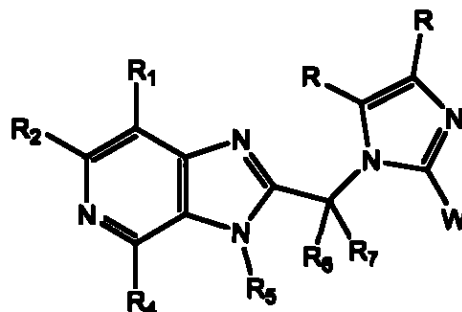
78. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 76, en los cuales X_2 es N; y Q es $\text{C}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$.

79. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 76, en los cuales X_2 es carbono; y Q es $\text{C}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$.

80. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 76, en los cuales X_1 es carbono; y Q es $\text{C}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$.

81. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 76, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

82. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 76, que tienen la fórmula



en la cual R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ y W son tal como se han definido en la reivindicación 76.

83. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 82, en los cuales R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en

- i) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, y
- ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, C₁₋₄alquilo y -O(C₁₋₄alquilo);

R₁, R₂, y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquilo)(C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquino, heterocicloalquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, mono o di(C₁-

C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo o pirimidinilo;

R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno, flúor o C₁-C₈ alquilo; y

W representa tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R₃₀.

84. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 82, en los cuales

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y (C₁-C₂)alquilo;

R₁ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, mono o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₈) alquilo;

R₆ y R₇ son hidrógeno; y

W representa furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos R₃₀.

85. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 84, en los cuales

R₁ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluórometilo, C₁-C₂ alquilo y ciano; y

W es tiazolilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C₁-C₂ haloalquilo, C₁-C₂ alquilo y C₁-C₂ alcoxi.

86. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 85, en los cuales **W** es 2-tiazolilo.

87. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 85, en los cuales **R**, **R**₁ y **R**₄ son hidrógeno.

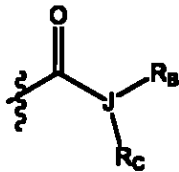
88. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 85, en los cuales **R**₅ es etilo o n-propilo.

89. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 85, en los cuales **R**₂ está seleccionado entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo (C₁-C₈)alquilo, y halo (C₁-C₈)alcoxi,
- ii) C₁-C₈alquilo, C₁-C₈alcoxi, C₃-C₈cicloalquilo, C₂-C₈alquenoilo, C₁-C₈alquinoilo, (cicloalquil C₃-C₈) C₁-C₄alquilo, -NH(**R**₁₀), -N(**R**₁₀) (**R**₁₁), (**R**₁₀)NH (C₁-C₈)alquilo, (**R**₁₀) (**R**₁₁)NH (C₁-C₈)alquilo, (heterocicloalquil) C₁-C₄ alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 de **R**₂₀.

90. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 85, en la cual **R**₂ está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo (C₁-C₈)alquilo, y halo (C₁-C₈)alcoxi.

91. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 85, en los cuales R_2 es un grupo que tiene la fórmula



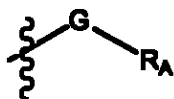
en el cual J es N, CH, o C-(C₁-C₆) alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₆) cicloalquilo, y (C₃-C₆ cicloalquil) (C₁-C₄)alquilo, o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4- a 10- miembros, que puede contener

- uno o más dobles enlaces,
- uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N- R_D donde R_D es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
- uno o más sustituyentes R_{20} .

92. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 85, en los cuales R_2 es un grupo de la fórmula



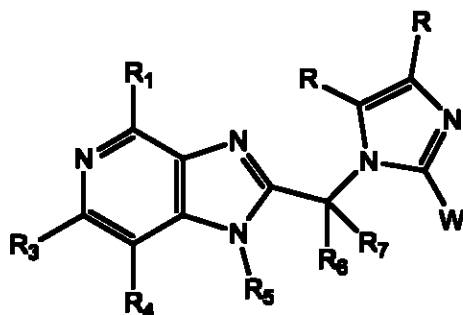
donde G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que consiste en un anillo o 2 anillos fusionados, pendientes, o espiro, donde cada anillo contiene 0, 1, o 2 . heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, y O, y dicho carbociclo saturado, o parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente substituido con 1, 2, 3, 4 de R_{20} .

93. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 92, en el cual R_A está seleccionado entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 de R_{20} .

94. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en el cual R_2 es $-HC=N-OH$ o $-HC=N(C_1-C_6\text{alcoxi})$.

95. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76 de la fórmula



en la cual, R , R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , y W son tal como se han definido en la Reivindicación 76.

96. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 75, en los cuales R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre el grupo que consiste en

- i) hidrógeno, halógeno, (C_1-C_6) alquilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halo (C_1-C_6) alquilo, halo (C_1-C_6) alcoxi, y
- ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, y $-O(C_{1-4}$ alquilo);

R₁, R₃, y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₃-C₈ cicloalquil) (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, heterocicloalquilo, halo (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆) alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆) alquilamino (C₁-C₆) alquilo;

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₆) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₆)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo;

R₆ y R₇ representan independientemente hidrógeno, flúor, o alquilo C₁-C₆; y

W representa tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, o isoxazolilo cada uno de los cuales están opcionalmente substituidos con hasta 4 grupos R₃₀.

97. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 95, en el cual:

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, (C₁-C₂)alquilo;

R₁ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₃-C₈ cicloalquil) (C₁-C₆)alquilo, halo (C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆) alcoxi, mono o di(C₁-C₆)alquilamino, amino(C₁-C₆)alquilo, y mono- y di(C₁-C₆) alquilamino (C₁-C₆) alquilo;

R₅ representa (C₁-C₆) alquilo;

R₆ y R₇ son hidrógeno; y

W representa furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, o isoxazolilo cada uno de los cuales están opcionalmente substituidos con hasta 4 grupos R₃₀.

98. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 97, en los cuales R_1 y R_4 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, C_1 - C_2 alquilo, y ciano; y W es tiazolilo que está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxi, oxo, C_1 - C_2 haloalquilo, C_1 - C_2 alquilo, y C_1 - C_2 alcoxi.

99. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 98, en la cual W es 2-tiazolilo.

100. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 98, en la cual R_1 y R_4 son hidrógeno.

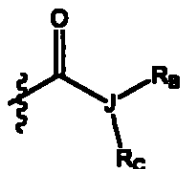
101. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 98, en la cual R_5 es etilo o n-propilo.

102. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 98, en la cual R_3 está seleccionado entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, halo (C_1 - C_8) alquilo, y halo (C_1 - C_8) alcoxi,
- ii) C_1 - C_8 alquilo, C_1 - C_8 alcoxi, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_2 - C_8 alquenilo, C_2 - C_8 alquinilo, (C_3 - C_8 cicloalquil) C_1 - C_4 alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10}) (R_{11})$, $(R_{10})NH (C_1$ - $C_8)$ alquilo, $(R_{10}) (R_{11})N (C_1$ - $C_8)$ alquilo, (heterocicloalquil) C_1 - C_4 alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

103. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 102, en los cuales R_3 está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, clano, amino, halo (C₁-C₆)alquilo, y halo (C₁-C₆)alcoxi.

104. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 98, en los cuales R_3 es un grupo que tiene la fórmula



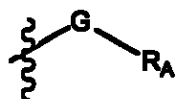
en los cuales J es N, CH, o C-(C₁-C₆) alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₆)alquilo, (C₂-C₆)alquenilo, (C₂-C₆)alquinilo, (C₃-C₆) cicloalquilo, y (C₃-C₆ cicloalquil) (C₁-C₄)alquilo, o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4- a 10- miembros, que puede contener

- a) uno o más dobles enlaces,
- b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N- R_D donde R_D es hidrógeno o (C₁-C₆) alquilo;
- c) uno o más sustituyentes R_{20} .

105. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 98, en el cual R_3 es un grupo que tiene la fórmula



donde G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que consiste en un anillo o 2 anillos fusionados, pendientes, o espiro, conteniendo cada anillo 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, y O, y dicho carbociclo saturado, o parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente substituido con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

106. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 105, en los cuales R_A está seleccionado entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

107. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 98, en los cuales R₂ es -HC=N-OH o -HC=N(C₁-C₈alcoxi).

108. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X₁ es carbono; X₂ es nitrógeno; X₃ es CR; y X₄ es nitrógeno; y Q es C(R₆)(R₇).

109. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X₁ es carbono; X₂ es nitrógeno; X₃ es nitrógeno; y X₄ es CR; y Q es C(R₆)(R₇).

110. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X₁ es carbono; X₂ es carbono; X₃ es S; y X₄ es CR.

111. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 110, en los cuales Q es $C(R_6)(R_7)$.

112. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es nitrógeno; y X_4 es CR.

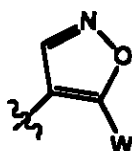
113. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X_1 es carbono; X_2 es carbono; X_3 es NH o $N(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; y X_4 es CR.

114. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X_1 es carbono; X_2 es nitrógeno; X_3 es nitrógeno; y X_4 es nitrógeno; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

115. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 74, en los cuales cualquiera de Z_2 o Z_3 es nitrógeno;
y el grupo



es



;y

W representa un grupo heteroarilo de 5-miembros, donde el grupo heteroarilo de 5-miembros está opcionalmente substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados entre R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$, donde R_{30} y R_E son tal como se han definido más arriba y m es 0, 1, o 2.

116. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es CR; y X_4 es nitrógeno.

117. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 116, en los cuales Q es $C(R_6)(R_7)$.

118. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X_1 es carbono; X_2 es carbono; X_3 es NH o NCH_3 ; y X_4 es CR.

119. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 76, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es nitrógeno; y X_4 es nitrógeno.

120. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 119, en los cuales Q es $C(R_6)(R_7)$.

121. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 75, en los cuales cualquiera de Z_2 o Z_3 es nitrógeno; y

W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros, el grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente substituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados entre R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$, donde R_{30} y R_E son tal como se han definido más arriba y m es 0, 1, o 2.

122. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121, en los cuales X_2 es carbono; y Q es oxígeno.

580

123. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121, en los cuales X_2 es N; y Q es $C(R_6)$ (R_7).

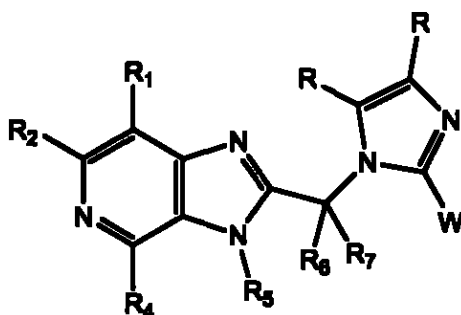
124. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121, en los cuales X_2 es carbono, y Q es $C(R_6)$ (R_7).

125. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121, en los cuales X_1 es carbono; X_2 es N; y Q es $C(R_6)$ (R_7).

126. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; y Q es $C(R_6)$ (R_7).

127. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121, en los cuales Q es $C(R_6)$ (R_7).

128. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121 de la fórmula



en la cual, R, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , y W son tal como se han definido en la Reivindicación 121.

129. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 128, en los cuales R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en

- i) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, y
- ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con hasta tres substituyentes independientemente seleccionado entre halógeno, hidroxí, C₁₋₄alquilo, y -O(C₁₋₄alquilo);

R₁, R₂, y R₄ están independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₃-C₈ cicloalquil) (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, heterocicloalquilo, halo (C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈) alcoxi, mono o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈) alquilamino (C₁-C₈) alquilo;

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₈) alquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, (C₃-C₈) cicloalquil (C₁-C₈)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo;

R₆ y R₇ representan independientemente hidrógeno, flúor, o alquilo C₁-C₆; y

W representa fenilo, pirimidinilo, piridilo, piridizinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales están opcionalmente substituidos con hasta 4 grupos R₃₀.

130. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 128, en los cuales:

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, (C₁-C₂)alquilo;

R₁ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)

cicloalquilo, (C₃-C₈ cicloalquil) (C₁-C₈)alquilo, halo (C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈) alcoxi, mono o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈) alquilamino (C₁-C₈) alquilo;

R₅ representa (C₁-C₈) alquilo;

R₆ y R₇ son hidrógeno; y

W representa fenilo, pirimidinilo, piridilo, piridizinilo, o pirazinilo cada uno de los cuales están opcionalmente substituidos con hasta 4 grupos R₃₀.

131. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 130, en los cuales

R₁ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, C₁-C₂ alquilo, y ciano; y

W es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alquilo, y C₁-C₂alcoxi.

132. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 131, en el cual W es 2-pirimidinilo, 3-fluorfenilo, o 6-fluor-2-piridinilo.

133. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 131, en el cual R, R₁ y R₄ son hidrógeno.

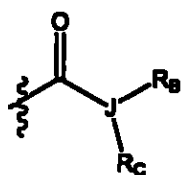
134. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 131, en el cual R₅ es etilo o n-propilo.

135. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 131, en el cual R₂ está seleccionado entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, halo (C₁-C₈)alquilo, y halo (C₁-C₈)alcoxi,
- ii) C₁-C₈alquilo, C₁-C₈alcoxi, C₃-C₈cicloalquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, (C₃-C₈ cicloalquil) C₁-C₄alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀) (R₁₁), (R₁₀)NH (C₁-C₈)alquilo, (R₁₀) (R₁₁)N (C₁-C₈)alquilo, (heterocicloalquil) C₁-C₄ alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 de R₂₀.

136. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 135, en los cuales R₂ está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, halo (C₁-C₈)alquilo, y halo (C₁-C₈)alcoxi.

137. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 131, en los cuales R₂ es un grupo que tiene la fórmula



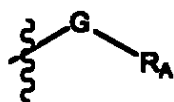
en la cual J es N, CH, o C-(C₁-C₈) alquilo y

R_b y R_c están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, y (C₃-C₈ cicloalquil) (C₁-C₄)alquilo, o

R_b y R_c y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4- a 10- miembros, que puede contener

- a) uno o más dobles enlaces,
- b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N-R_D donde R_D es hidrógeno o (C₁-C₈) alquilo;
- c) uno o más sustituyentes R₂₀.

138. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 131, en los cuales R_2 es un grupo que tiene la fórmula



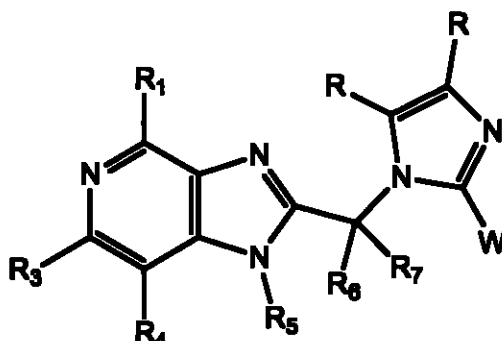
en la cual G es un enlace o C₁-C₂alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático, que consiste en un anillo o 2 anillos fusionados, pendientes, o espiro, donde cada anillo contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, y O, y dicho carbociclo saturado, o parcialmente insaturado o aromático está opcionalmente substituido con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

139. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 138, en los cuales R_A está seleccionado entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con 1, 2, 3, o 4 de R_{20} .

140. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 131, en los cuales R_2 es $-HC=N-OH$ o $-HC=N(C_1-C_8alcoxi)$.

141. Un compuesto o sal de acuerdo con la Reivindicación 121 que tiene la fórmula



en la cual, R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, y W son tal como se han definido en la Reivindicación 141.

142. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 141, en los cuales:

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en:

- i) hidrógeno, halógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, y
- ii) fenilo y piridilo cada uno de los cuales están opcionalmente sustituidos con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, y -O(C₁₋₄)alquilo;

R₁, R₃ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, heterocicloalquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi mono o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R₅ representa hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, fenilo, bencilo, tiofenilo, tiazolilo, piridilo, imidazolilo, pirazolilo, o pirimidinilo;

R₆ y **R₇** representan independiente hidrógeno, flúor, o C₁-C₈ alquilo; y

W representa fenilo, piridilo, piridizinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos **R₃₀**.

143. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 142, en los cuales:

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo;

R₁ y **R₄** están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, mono o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-C₈)alquilamino (C₁-C₈)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₈)alquilo;

R₄ y **R₇** son hidrógeno; y

W representa fenilo, piridilo, piridizinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos **R₃₀**.

144. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 143 en los cuales:

R₁ y **R₄** están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, C₁-C₂ alquilo, y ciano; y

W es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre

halógeno, ciano, hidroxí, oxo, C₁-C₂ haloalquilo, C₁-C₂ alquilo, y C₁-C₂ alcoxi,

145. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 144, en los cuales W es 1-pirimidinilo, 3-fluorfenilo, o 6-flúor-2-piridinilo.

146. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 144, en los cuales R, R₁ y R₄ son hidrógeno.

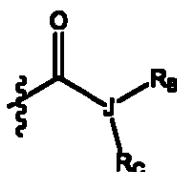
147. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 144, en los cuales R₅ es etilo o n-propilo.

148. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 144, en los cuales R₃ está seleccionado entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₈)alquilo, y halo(C₁-C₈)alcoxi,
- ii) C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ alcoxi, C₃-C₈ cicloalquilo, C₂-C₈ alquenilo, C₂-C₈ alquinilo, (C₃-C₈ cicloalquil)C₁-C₄ alquilo, (-NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), (R₁₀)NH(C₁-C₈)alquilo, (R₁₀)(R₁₁)N(C₁-C₈)alquilo, (heterocicloalquil)C₁-C₄ alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R₂₀.

149. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 148, en los cuales R₃ está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₈)alquilo, y halo(C₁-C₈)alcoxi.

150. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 144, en los cuales R_3 es un grupo que tiene la fórmula



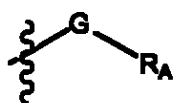
en la cual J es N, CH, o C-(C₁-C₈)alquilo y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)alquenilo, (C₂-C₈)alquinilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, y (C₃-C₈ cicloalquil) (C₁-C₄)alquilo; o

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que puede contener

- uno o más dobles enlaces,
- uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, y N-R_D donde R_D es hidrógeno o (C₁-C₈)alquilo;
- un o más sustituyentes R₂₀.

151. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 144, en los cuales R_3 es un grupo que tiene la fórmula;



en la cual G es un enlace o C₁-C₂ alquilo; y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático que consiste en 1 anillo o 2 anillos, fusionados, pendientes, o espiro, cada uno de cuyos anillos contiene 0, 1, o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente

insaturado o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} .

152. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 151, en los cuales R_A está seleccionado entre fenilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, y oxazolilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} .

153. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 144, en los cuales R_2 es $-HC=N-OH$ o $-HC=N(C_1-C_6 \text{ alcoxi})$.

154. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 121, en los cuales: X_1 es carbono; X_2 es nitrógeno; X_3 es CR; X_4 es nitrógeno; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

155. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 121, en los cuales X_1 es carbono, X_2 es nitrógeno; X_3 es nitrógeno; X_4 es CR; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

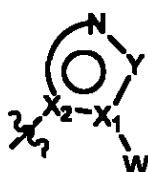
156. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 121, en los cuales X_1 es carbono; X_2 es carbono; X_3 es S; X_4 es CR; y Q es $C(R_6)(R_7)$.

157. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 156, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es nitrógeno; y X_4 es CR.

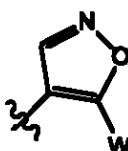
158. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 121, en los cuales X_1 es carbono; X_2 es carbono; X_3 es NH o $N(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; y X_4 es CR:

159. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 121, en los cuales X_1 es carbono; X_2 es nitrógeno; X_3 es nitrógeno; X_4 es nitrógeno; y Q es $C(R_8)(R_7)$.

160. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 119, en los cuales cualquiera de Z_2 o Z_3 es nitrógeno; y el grupo



es



; y

W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros, donde el grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos, independientemente seleccionados entre R_{30} , $-CO_2H$, $-C(=O)OR_E$, $-C(=O)NHR_E$, $-C(=O)NR_ER_F$, $-C(O)R_E$, y $-S(O)_mR_E$, $-OR_E$, donde R_{30} y R_E son tal como se han definido previamente y m es 0, 1 ó 2.

161. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 121, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es CR; y X_4 es nitrógeno.

162. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 161, en los cuales Q es $C(R_8)(R_7)$.

163. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 121, en los cuales X_1 es nitrógeno; X_2 es carbono; X_3 es nitrógeno; y X_4 es nitrógeno.

164. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 163, en los cuales Q es C(R₆)(R₇).

165. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con por lo menos un portador excipiente farmacéuticamente aceptable.

166. Un método para alterar la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A, donde dicho método comprende poner en contacto las células que expresan dichos receptores con una solución que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en una concentración suficiente para alterar detectablemente la electrofisiología de la célula, donde una alteración detectable de la electrofisiología de la célula indica una alteración de la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A.

167. Un método para alterar la actividad transductora de señales de los receptores GABA_A, donde dicho método comprende poner en contacto las células que expresan dichos receptores con una solución que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en una concentración que es suficiente para alterar detectablemente la conductancia de cloruro *in vitro* de las células que expresan los receptores GABA_A.

168. Un método de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual la alteración detectable de la electrofisiología de la célula es un cambio en la conductancia del ion cloruro de la célula.

169. El método de acuerdo con la reivindicación 168, en el cual la célula expresan recombinantemente un receptor GABA_A heterólogo y la alteración de la electrofisiología de la célula es detectada por el registro intracelular o el registro de sujeción del parche.

170. El método de acuerdo con la reivindicación 168, en el cual la célula es una célula neuronal que está en contacto *in vivo* en un animal, la solución es un fluido corporal, y la alteración de la electrofisiología de la célula se detecta como cambio reproducible en el comportamiento del animal.

171. El método de acuerdo con la reivindicación 170, en el cual el animal es un ser humano, la célula es célula cerebral, y el fluido es fluido cerebroespinal.

172. Un método para alterar la actividad transcritora de señales de los receptores GABA_A donde el método comprende exponer células que expresan los receptores GABA_A a un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en una concentración suficiente para inhibir la adhesión R015-1788 *in vitro* a las células que expresan un receptor GABA_A humano.

173. Un método para el tratamiento de la ansiedad, depresión, desórdenes del sueño, esquizofrenia, desorden de déficit de atención-hiperactividad o para mejorar la memoria que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de la reivindicación 1 a un paciente que lo necesita.

174. Un método para demostrar la presencia de los receptores GABA_A en unas muestras de células o tejido, donde dicho método comprende:

poner en contacto una muestra de célula o tejido con un compuesto o sal rotulados de acuerdo con la reivindicación 1;

lavar la muestra de célula o tejido para eliminar el compuesto o sal rotulado no adherido; y

detectar la presencia del compuesto o sal rotulados en una muestra de célula o tejido.

175. El método de acuerdo con la reivindicación 174, en el cual la muestra de célula o tejido es una sección de tejido.

176. El método de acuerdo con la reivindicación 174, en el cual el compuesto o sal rotulados contienen un rotulo radioactivo o un rotulo directa o indirectamente luminiscente.

177. El método de acuerdo con la reivindicación 174, en el cual cada muestra de célula o tejido es una sección de tejido, un compuesto rotulado o una sal que contienen un rotulo radioactivo o un rotulo directa o indirectamente luminiscente, se detecta auto-radiográficamente el compuesto o sal rotulados para generar un auto-radiograma para cada una de por lo menos una muestra.

178. El método de acuerdo con la reivindicación 174, en el cual cada medición de la cantidad de compuesto o sal rotulados en una muestra se llevan a cabo observando los auto-radiogramas y la comparación es una comparación de la densidad de exposición de los auto-radiogramas.

179. Un paquete que comprende una composición farmacéutica de la reivindicación 164, en un recipiente que comprende además por lo menos uno de:

instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre de un desorden de ansiedad, o

instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre de depresión, o

instrucciones para el uso de la composición para tratar un paciente que sufre de un desorden del sueño,

instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre de esquizofrenia, o instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre de desorden de hiperactividad-déficit de atención.

180. Un paquete que comprende una composición farmacéutica de la reivindicación 165 en un recipiente, que comprende además, indicaciones que comprenden por lo menos una de:

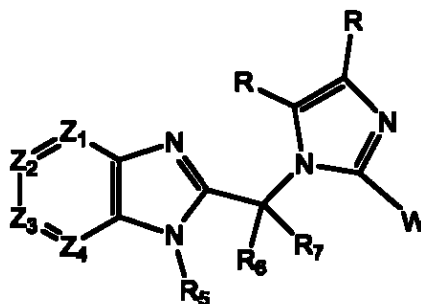
instrucciones para usar la composición para tratar un paciente que sufre de demencia de Alzheimer o instrucciones para el uso de la composición para mejorar la memoria en un paciente.

181. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento.

182. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación, para el tratamiento de ansiedad, depresión, desórdenes del sueño, esquizofrenia, o desorden de hiperactividad con déficit de atención.

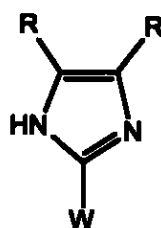
183. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, para mejorar la memoria.

184. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula A



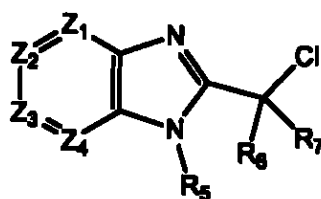
Fórmula A

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula B



Fórmula B

con un compuesto de Fórmula C



Fórmula C

donde:

Z₁ es nitrógeno o CR₁;

Z₂ es nitrógeno o CR₂;

Z₃ es nitrógeno o CR₃;

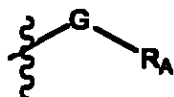
Z₄ es nitrógeno o CR₄;

con la condición de que no más de dos de Z_1 , Z_2 , Z_3 , y Z_4 son nitrógeno; R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 están independientemente seleccionados entre

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, haloalquilo, y haloalcoxi,
- ii) alquilo, alcoxi, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, (cicloalquil)alquilo, $-NH(R_{10})$, $-N(R_{10})(R_{11})$, hidroxialquilo, aminoalquilo, $(R_{10})Nhalquilo$, $(R_{10})(R_{11})Nalquilo$, alcanilo, alcóxicarbonilo, (heterocicloalquil)alquilo, alquilsulfonilo, alquiltio, mono- o dialquilaminocarbonilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} .

donde R_{10} y R_{11} están independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo, alcanilo, y mono y dialquilaminoalquilo; y

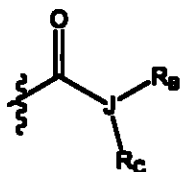
- iii) un grupo de la fórmula:



en la cual G es un enlace, alquilo, -O-, -C(=O)-, o -CH₂C(=O)-, y

R_A es un carbociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático que consiste en 1 anillo o 2 anillos fusionados, pendientes, o espiro, donde cada anillo contiene 0, 1, ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre N, S, y O, y dicho carbociclo saturado, parcialmente insaturado, o aromático está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R_{20} .

- iv) un grupo de la fórmula



en la cual J es N, CH, o C-alquilo, y

R_B y R_C están independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcanilo, heteroarilo, y mono y dialquilaminoalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alcoxi, y alquilo;

R_B y R_C y el átomo al cual están unidos forman un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 10 miembros, que pueden contener:

- a) uno o más dobles enlaces,
 - b) uno o más de oxo, O, S, SO, SO₂, o N- R_D donde R_D es hidrógeno, Ar_1 , alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o Ar_1 alquilo; donde Ar_1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro, alcoxi, y alquilo,
 - c) uno o más sustituyentes R_{20} :
- v) -OC(=O) R_E , -C(=O)OR_E, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -S(O)_mR_E, -S(O)_mNH₂, -S(O)_mNHR_E, -S(O)_mNR_ER_F, -NHC(=O) R_E , -C(=NR_E)R_F, -HC=N-OH, -HC=N(alcoxi), -HC=N(alquilo), -NR_EC(=O)R_F, -NHS(O)_mR_E, y -NR_ES(O)_mR_F, donde m es 0, 1 ó 2, y

R_E y R_F están independientemente seleccionados cada vez que ocurre entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi, mono- o dialquilamino, arilo, o heteroarilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 de R_{30} ;

- R₂₀** está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que consiste en: halógeno; hidroxí; nitro; ciano; amino; alquilo; alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalcoxi; alquenilo; alquinilo; haloalquilo; oxo; haloalcoxi; mono- o dialquilamino; aminoalquilo; y mono- y dialquilaminoalquilo;
- R₃₀** está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, oxo, mono- y dialquilamino, aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo;
- R₅** representa hidrógeno o haloalquilo; o
- R₅** representa alquilo, cicloalquilo, o (cicloalquil)alquilo, cada uno de los cuales puede contener uno o más dobles o triples enlaces, y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 de R₃₀, o
- R₅** representa arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo consiste en haloalquilo, amino, -NH(R₁₀), -N(R₁₀)(R₁₁), carboxamido, (R₁₀)NHcarbonilo, (R₁₀) (R₁₁)Ncarbonilo, halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con amino o mono- o dialquilamino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, heterocicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalcoxi, aminoalquilo, y mono- y dialquilaminoalquilo;
- R₆ y R₇** representan independientemente hidrógeno, flúor, o alquilo;
- R** está independientemente seleccionado cada vez que ocurre entre hidrógeno, halógeno, amino, C₁-C₈alquilo, (C₂-C₈)alquenilo,

(C₂-C₈)alquinilo, C₁-C₈alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, (C₃-C₈cicloalquil)
(C₁-C₄)alquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, haloalcoxi, carboxamido, y grupos
carbocíclicos o heterocíclicos de 3 a 7 miembros que están saturados,
insaturados o aromáticos, y que pueden estar adicionalmente sustituidos
con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre
halógeno, oxo, hidroxil, C₁₋₄ alquilo, y -O(C₁₋₄ alquilo); y

W representa arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo está
opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente
seleccionados entre R₃₀, -CO₂H, -C(=O)OR_E, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F,
-C(O)R_E, y -S(O)_mR_E, -OR_E, donde R₃₀ y R_E son tal como se han definido
más arriba y m es 0, 1, ó 2.

185. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 184, en el cual:

Z₁ es CR₁, **Z₂** es CR₂, **Z₃** es CR₃, y **Z₄** es CR₄,

R está independientemente seleccionado cada vez que ocurre del grupo que
consiste en hidrógeno, halógeno, y (C₁-C₂)alquilo;

R₁, **R₃**, y **R₄** están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno,
hidroxil, nitro, ciano, amino, (C₁-C₈)alquilo, (C₁-C₈)alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo,
(C₃-C₈)cicloalquil(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₈)alcoxi, mono
o di(C₁-C₈)alquilamino, amino(C₁-C₈)alquilo, y mono- y di(C₁-
C₈)alquilamino(C₁-C₈)alquilo;

R₅ representa (C₁-C₈)alquilo;

R₆ y **R₇** son hidrógeno; y

W representa fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo,
tetrazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, quinolinilo,
isoquinolinilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con
hasta 4 grupos R₃₀.

186. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 185, en el cual W es 2-tiazolilo, 2-pirimidinilo, 3-fluorfenilo, o 6-flúor-2-píridinilo.

187. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 185, en el cual R, R₁, y R₄ son hidrógeno.

188. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 185, en el cual R₅ es etilo o n-propilo.

189. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 185, en el cual R₂ está seleccionado de

- i) hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, halo(C₁-C₈)alquilo, y halo(C₁-C₈)alcoxi,
- ii) C₁-C₈alquilo, C₁-C₈alcoxi, C₃-C₈cicloalquilo, C₂-C₈alquenilo, C₂-C₈alquinilo, (C₃-C₈ cicloalquilo) C₁-C₄ alquilo, -NH(R₁₀), -N(R₁₀) (R₁₁), (R₁₀)NH(C₁-C₈)alquilo, (R₁₀) (R₁₁)N(C₁-C₈)alquilo, (heterocicloalquil)C₁-C₄alquilo, y heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, ó 4 de R₂₀.

190. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 189, en el cual Z₁ es CR₁;

uno y únicamente uno de Z₂ o Z₃ es nitrógeno;

Z₄ es CR₄; y

W representa un grupo heteroarilo de 5 miembros, donde el grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R₃₀, -CO₂H, -C(=O)OR_E,

$-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_E$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_E\text{R}_F$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_E$, y $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_E$, $-\text{OR}_E$, donde R_E y R_F son tal como se han definido anteriormente y m es 0, 1, ó 2.

191. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 190, en el cual Z_3 es nitrógeno.

192. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 190, en el cual R_1 y R_4 están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquilo, y ciano; y W es tiazolilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquilo, y $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcoxi.

193. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 192, en el cual W es 2-tiazolilo.

194. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 192, en los cuales R , R_1 y R_4 son hidrógeno.

195. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 192, en el cual R_5 es etilo o n-propilo.

196. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 190, en el cual Z_2 es nitrógeno.

197. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 196, en el cual

R₁ y R₄ están independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, C₁-C₂ alquilo, y ciano; y

W es tiazolilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, C₁-C₂ haloalquilo, C₁-C₂ alquilo, y C₁-C₂ alcoxi.

198. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 197, en el cual **W** es 2-tiazolilo.

199. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 197, en el cual **R**, **R₁** y **R₄** son hidrógeno.

200. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 197, en los cuales **R₅** es etilo o n-propilo.

201. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 189, en el cual **Z₁** es CR₁;

uno y únicamente uno de **Z₂** o **Z₃** es nitrógeno;

Z₄ es CR₄; y

W representa un grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros, donde el grupo arilo o heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con hasta 4 grupos independientemente seleccionados de R₃₀, -CO₂H, -C(=O)OR_E, -C(=O)NHR_E, -C(=O)NR_ER_F, -C(O)R_E, y -S(O)_mR_E, -OR_E, donde R₃₀ y R_E son tal como se han definido anteriormente y m es 0, 1, ó 2.

202. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 201, en el cual Z_3 es nitrógeno.

203. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 202, en el cual R_1 y R_4 están independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, C_1 - C_2 alquilo, y ciano; y W es fenilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, o piridizinilo, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, oxo, C_1 - C_2 haloalquilo, C_1 - C_2 alquilo, y C_1 - C_2 alcoxi.

204. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 203, en el cual W es 2-pirimidinilo, 3-fluorfenilo, o 6-flúor-2-piridinilo.

205. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 203, en los cuales R , R_1 y R_4 son hidrógeno.

206. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 203, en los cuales R_5 es etilo o n-propilo.

207. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 201, en el cual Z_2 es nitrógeno.

208. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 207, en el cual R_1 y R_4 están independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, C_1 - C_2 alquilo, y ciano; y

W es fenilo, pirimidinilo, piridilo, pirazinilo, o piridizinilo, cada uno de los cuales esta opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxí, oxo, C₁-C₂haloalquilo, C₁-C₂alquilo, y C₁-C₂alcoxi.

209. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 208, en el cual **W** es 2-pirimidinilo, 3-fluorfenilo, o 6-flúor-2-piridinilo.

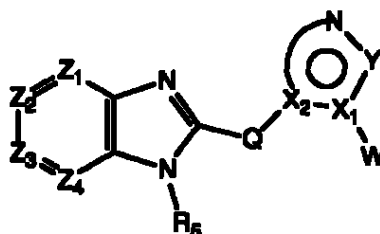
210. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 208, en los cuales R, R₁ y R₄ son hidrógeno.

211. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 208, en los cuales R₅ es etilo o n-propilo.

p.:NEUROGEN CORPORATION & PFIZER INC

RESUMEN

Esta invención se refiere a bencimidazoles, piridilimidazoles y compuestos heteroarilo bicíclico relacionados, todos los cuales pueden describirse mediante la Fórmula I



Fórmula I

La invención está particularmente relacionada con los compuestos que se adhieren con alta selectividad y alta afinidad al sitio benzodiazepina de los receptores GABA_A. Esta invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para el tratamiento de ciertas enfermedades del sistema nervioso central (CNS). Se describen nuevos procedimientos para preparar los compuestos de la Fórmula I.

Esta invención se refiere también al uso de bencimidazoles, piridilimidazoles y compuestos heteroarilo bicíclicos relacionados de la Fórmula I en combinación con uno o más de otros agentes del CNS para potenciar los efectos de los otros agentes CNS. Adicionalmente esta invención se refiere al uso de dichos compuestos como sondas para la localización de los receptores GABA_A en secciones de tejidos.