

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 240**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2007 E 07768695 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2054405**

54 Título: **Nuevos derivados de biaril benzoimidazol y composición farmacéutica que los comprenden**

30 Prioridad:

**11.07.2006 KR 20060065115**

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

**16.01.2014**

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(100.0%)  
223-23, Sangdaewon dong, Joongwon-ku  
Sungnam  
Kyunggi-do 461-120, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, JI DUCK;  
YOON, HONG-CHUL;  
KIM, IN WOO y  
HYUN, HYAE JUNG**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**ES 2 438 240 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de biaril benzoimidazol y composición farmacéutica que los comprenden

5 **Sector técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de biaril benzoimidazol, un procedimiento para la preparación del mismo, y una composición farmacéutica que lo comprende, en el que el derivado de biaril benzoimidazol funciona como antagonista del receptor vaniloide (receptor de capsaicina; Canal Potencial Receptor Transitorio; miembro 1 de la subfamilia vaniloide; TRPV-1; receptor vaniloide-1; VR-1).

**Antecedentes de la técnica**

Se ha asumido durante mucho tiempo que existe el receptor vaniloide, el receptor de la capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida). Finalmente, fue clonado en 1997 y nombrado receptor vaniloide subtipo 1 (en lo sucesivo referido como "VR-1") por Caterina y otros (Caterina y otros, Nature, 1997, 389, 816). Situado en pequeñas fibras nerviosas no mielinizadas (fibras C) y en fibras nerviosas mielinizadas (fibras A), el VR-1 es conocido como un canal de iones que desempeña un papel importante en la sensibilización de los estímulos de dolor mediante la introducción de un gran flujo de cationes, tales como iones de calcio y sodio en las terminaciones nerviosas tras la activación en respuesta a estímulos externos o internos. Los estímulos externos capaces de activar el VR-1 se ha informado que incluyen calor y ácidos, así como compuestos vaniloideos (Tominaga y otros, Neuron, 1998, 21, 531). Como estímulos internos del VR-1, se encuentran metabolitos de leucotrienos, tales como ácido 12-hidroperoxieicoico tetraenoico (12-HPETE) (Hwang y otros, PNAS, 2000, 97, 3655), y derivados del ácido araquidónico, tales como anandamida (Premkumar y otros, Nature, 2000, 408, 985).

Sobre la base de estas actividades fisiológicas, el VR-1 ha atraído intensa atención como controlador integral que juega un papel fundamental en la transferencia de diversos estímulos externos lesionables a las células nerviosas. Según un informe, ratones sin el VR-1 respondieron como ratones normales a estímulos generales, pero mostraron una respuesta muy reducida al dolor por calor o hiperalgesia térmica, lo que refleja la importancia del VR-1 contra estímulos nocivos (Caterina y otros, Science, 2000, 288, 306).

El VR-1 está expresado de forma concentrada en neuronas sensoriales primarias (Caterina y otros, Nature, 1997, 389, 816), que son responsables de controlar funciones de órganos internos, tales como la piel, los huesos, la vejiga, el tracto gastrointestinal, los pulmones, y otros. Además, está distribuido en otras neuronas en el sistema nervioso central, los riñones, el estómago, y células T (Nozawa y otros, Neuroscience Letter, 2001, 309, 33; Yiangou y otros, Lancet (Edición de América del Norte), 2001, 357, 1338; Birder y otros, PNAS, 2001, 98, 13396) y en todo el cuerpo, se infiere que el VR-1 desempeña un papel importante en la división celular y en el control de señales celulares.

Los indicios descubiertos, hasta el momento, que están asociados con el mecanismo de control de la actividad del VR-1 incluyen dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migrañas, artralgia, neuropatía, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, accidentes cerebrovasculares, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome del intestino irritable, trastornos respiratorios, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc., irritación en la piel, y membranas mucosas, picor, fiebre, úlcera gástrica-duodenal, enfermedades inflamatorias intestinales, incontinencia de urgencia (patente coreana abierta a inspección pública No. 10-2004-0034804), y efecto antiobésico (Pharmacol.Rev., 1986, 38, 179).

Basados en mecanismos farmacéuticos, se pueden utilizar tanto agonistas como antagonistas del VR-1 para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los efectos reductores del dolor de los agonistas del VR-1 muestran el mecanismo farmacéutico basado en la desensibilización de sensores nerviosos sensibles a la capsaicina. Es decir, los agonistas del VR-1 causan dolor e irritación de los nervios sensoriales con el fin de desensibilizarlos a otros estímulos nocivos. Debido a la inducción de dolor en la primera etapa, los agonistas del VR-1 se desarrollan sólo como analgésicos locales. En contraste, actuando a través del mecanismo de bloqueo de los nervios sensoriales a partir del reconocimiento de señales de dolor, los antagonistas del VR-1 no causan dolor o irritación en la primera etapa, y se han estudiado para su utilización en el tratamiento de enfermedades sistémicas.

Como compuestos capaces de modular la actividad del VR-1, se utilizan como fármacos contra el dolor o están en estudios clínicos agonistas, tales como capsaicina, DA-5018, resiniferatoxina, etc. (Szallasi, J. Med. Chem., 2004, 47, 2717), mientras que están en estudio varios agonistas, incluidos compuestos de amina, tales como heterocicloalquilbenzoimidazol (documento WO2004095549), amida (documentos WO03068749, WO2004069792, WO2006006740, WO2006006741, WO2004108133, US20060122231, US20050288281, GB200319150, SE200301246), (tio) urea (documentos WO03080578, WO02072536, WO03022809, WO03055484, WO03029199, WO03053945, WO2004052845, WO2004007459, WO2005014580, US6984647, US7015233, GB200110901, GB200305426, CA2417507, JP2003-055209, KR0556158), quinazolina, heteroarilo etc. (documentos WO03062209, WO2004055003, WO2004055004, WO2004033435, WO05003084, WO2004072068, WO2004002983, WO2008221, WO05009977, WO0216317, US20040157845, US20050113576, US6933311, US7053088, US20060084640, US20060089360, US20060058308, US6974818, GB200107505, GB200326217, GB200407748), así como

capsazepina y yodoresiniferatoxina. Appendino y otros: "Agonistas y antagonistas de TRPV1 (receptor vaniloide, receptor de capsaicina)", opinión experta, patentes terapéuticas, vol. 13, no. 12, páginas 1825-1837, describen antagonistas del receptor vaniloide estructuralmente diferentes.

5 Recientemente, los presentes inventores han informado de un antagonista que tiene una estructura de benzoimidazol tal como se describe en el documento WO2006/080821A1, en el que el antagonista muestra un potente efecto antagonista sobre un receptor vaniloide en células HEK, y un potente efecto analgésico en una prueba de retorcimiento utilizando un modelo animal.

10 **Características de la invención**

**Problema técnico**

15 Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios sobre un compuesto que regula la actividad del VR-1. Como resultado, se ha descubierto que un nuevo derivado de biaril benzoimidazol es un excelente antagonista del VR-1, y se ha confirmado que el derivado muestra un potente efecto farmacológico (por ejemplo, efectos sobre el dolor, inflamación y úlcera) y excelente seguridad en un modelo animal, llevando a cabo de esta manera la presente invención.

20 **Solución técnica**

La presente invención da a conocer un nuevo derivado de biaril benzoimidazol que tiene un excelente efecto inhibidor sobre VR-1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo.

25 Además, la presente invención da a conocer un procedimiento de preparación del derivado de biaril benzoimidazol, o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo.

Además, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende el derivado de biaril benzoimidazol, o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo.

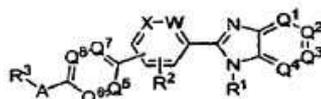
30

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

En una realización, la presente invención da a conocer un nuevo derivado de biaril benzoimidazol representado por la siguiente fórmula 1.

35

[Fórmula 1]



en la que,

40  $R^1$  es hidrógeno o  $(CR^3R^a)_mR^b$ ;

m es un número entero de 0, 1 ó 2;

45  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente hidrógeno; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azida; amina; NH (alquilo  $C_{1-6}$ ); N (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; o bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ;

50  $R^b$  es hidrógeno; hidroxilo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; o bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ;

55  $R^c$  es halógeno; ciano; nitro; azida; fenilo; bencilo; C (=O)  $R^d$ ; C (=O)  $OR^d$ ; C (=O)  $NR^dR^d$ ;  $OR^d$ ; OC (=O)  $R^e$ ; OC (=O)  $OR^e$ ; OC (=O)  $NR^dR^d$ ; Oalquilo  $C_{1-6}$   $OR^d$ ; Oalquilo  $C_{1-6}$   $NR^dR^d$ ;  $SR^d$ ; S (=O)  $R^e$ ; S (=O)<sub>2</sub> $R^e$ ; S (=O)<sub>2</sub>  $NR^dR^d$ ;  $CR^d=NR^d$ ;  $NR^dR^d$ ;  $NR^dC$  (=O)  $R^e$ ;  $NR^dC$  (=O)  $OR^e$ ;  $NR^dC$  (=O)  $NR^dR^d$ ;  $NR^dC$  (=O)  $NR^dR^d$ ;  $NR^dS$  (=O)<sub>2</sub>  $R^e$ ;  $NR^dOR^d$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6}$   $NR^dR^d$ ; o  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6}$   $OR^d$ ;

$R^d$ ,  $R^d$ ,  $R^d$  y  $R^d$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $R^e$ ;

60  $R^e$  es fenilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo,

halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>), y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

5 bencilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>), y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

10 alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>), y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, o ácido fosfórico;

15 R<sup>2</sup> es hidrógeno; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; bicicloalquilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; bicicloalqueno que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; heterobicicloalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; C (=O) R<sup>d</sup>; C (=O) OR<sup>d</sup>; C (=O) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; OR<sup>d</sup>; OC (=O) R<sup>e</sup>; OC (=O) OR<sup>e</sup>; OC (=O) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub> OR<sup>d</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; SR<sup>d</sup>; S (=O) R<sup>e</sup>; S (=O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>; S (=O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; CR<sup>d</sup> = NR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>C (=O) R<sup>e</sup>; NR<sup>d</sup>C (=O) OR<sup>e</sup>; NR<sup>d</sup>C (=O) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>C (=NR<sup>d</sup>) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>S (=O)<sub>2</sub> R<sup>e</sup>; NR<sup>d</sup>OR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; o NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> OR<sup>d</sup>;

30 R<sup>f</sup> es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; halógeno; azida; nitro; ciano; fenilo; bencilo; C (=O) R<sup>d</sup>; C (=O) OR<sup>d</sup>; C (=O) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; OR<sup>d</sup>; OC (=O) R<sup>e</sup>; OC (=O) OR<sup>e</sup>; OC (=O) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub> OR<sup>d</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; SR<sup>d</sup>; S (=O) R<sup>e</sup>; S (=O)<sub>2</sub> R<sup>e</sup>; S (=O)<sub>2</sub> NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; CR<sup>d</sup> = NR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>C (=O) R<sup>e</sup>; NR<sup>d</sup>C (=O) OR<sup>e</sup>; NR<sup>d</sup>C (=O) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup> C (=NR<sup>d</sup>) NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup> S (=O)<sub>2</sub> R<sup>e</sup>; NR<sup>d</sup>OR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>; o NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> OR<sup>d</sup>;

35 A es (CR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>)<sub>p</sub> Z o Z (CR<sup>g</sup>R<sup>g</sup>)<sub>p</sub>;

p es un número entero de 0, 1 ó 2;

40 Z es C (=O); C (=O) O; C (=O) NR<sup>d</sup>; C (=NR<sup>d</sup>); C (=NR<sup>d</sup>) NR<sup>d</sup>; C (=O) alquilo C<sub>1-6</sub> C (=O); C (=O) alquilo C<sub>1-6</sub> O; C (=O) alquilo C<sub>1-6</sub> S; C (=O) alquilo C<sub>1-6</sub> S (=O)<sub>2</sub>; C (=O) alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>; O; OC (=O); OC (=O)NR<sup>d</sup>; OC (=O)NR<sup>d</sup>S (=O)<sub>2</sub>; O alquilo C<sub>1-6</sub> C (=O); O alquilo C<sub>1-6</sub> O; O alquilo C<sub>1-6</sub> S; O alquilo C<sub>1-6</sub> S (=O)<sub>2</sub>; O alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>; S; S alquilo C<sub>1-6</sub> C (=O); S alquilo C<sub>1-6</sub> O; S alquilo C<sub>1-6</sub> S; S alquilo C<sub>1-6</sub> S (=O)<sub>2</sub>; S alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>; S (=O); S (=O)<sub>2</sub>; S (=O)<sub>2</sub> NR<sup>d</sup>; S (=O)<sub>2</sub> NR<sup>d</sup>C (=O); S (=O)<sub>2</sub> NR<sup>d</sup>C (=O) O; S (=O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>C (=O) NR<sup>d</sup>; S (=O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> C (=O); S (=O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> O; S (=O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> S; S (=O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> S (=O)<sub>2</sub>; S (=O)<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>C (=O); NR<sup>d</sup>C (=O) O; NR<sup>d</sup>C (=O) NR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>C (=NR<sup>d</sup>) NR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup>S (=O)<sub>2</sub>; NR<sup>d</sup>S (=O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>; NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> C (=O); NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> O; NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> S; NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> S (=O)<sub>2</sub>; o NR<sup>d</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>d</sup>;

50 R<sup>g</sup> y R<sup>g</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano; azida; amina; NH (alquilo C<sub>1-6</sub>), N (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>c</sup>; alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>c</sup>; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>c</sup>; o bencilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>c</sup>;

55 R<sup>3</sup> es hidrógeno; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; bicicloalquilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; bicicloalqueno que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; heterobicicloalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>; o heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>f</sup>;

5  $Q^1$  es N o  $CR^4$ ;  
 $Q^2$  es N o  $CR^5$ ;  
 $Q^3$  es N o  $CR^{5,7}$ ;  
 $Q^4$  es N o  $CR^4$ ;  
 $Q^5$  es N;  
 $Q^6$  es N o  $CR^7$ ;  
 $Q^7$  es N o  $CR^6$ ;  
 $Q^8$  es N o  $CR^7$ ;  
 10  $W$  es N o  $CR^8$ ;  
 $X$  es N o  $CR^8$ ;

15  $R^4, R^4', R^5, R^5', R^6, R^6', R^7$  y  $R^7'$  son iguales o diferentes entre sí, y cada uno independientemente es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 carbonos; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; bicicloalquilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; cicloalqueno que tiene 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; bicicloalqueno tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heterobicicloalquilo que tiene 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituidos o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; C(=O)R<sup>i</sup>; C(=O)OR<sup>i</sup>; C(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; OR<sup>i</sup>; OC(=O)R<sup>i</sup>; OC(=O)OR<sup>i</sup>; OC(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>i</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; SR<sup>i</sup>; S(=O)R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; CR<sup>i</sup>=NR<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)OR<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>j</sup>)NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>; NR<sup>i</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>OR<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>j</sup>; los dos grupos de  $R^4$  y  $R^5$ , o  $R^4'$  y  $R^5'$  pueden formar un compuesto monocíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 5, 6 o 7 miembros, que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; los dos grupos de  $R^4$  y  $R^5$ , o  $R^4'$  y  $R^5'$  pueden formar un compuesto bicíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 6, 7, 8, 9, 10, u 11 miembros, que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; los dos grupos de R y R<sup>7</sup>, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden formar un compuesto monocíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 5, 6, o 7 miembros que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o los dos grupos de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, o R<sup>6'</sup> y R<sup>7'</sup> pueden formar un compuesto bicíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 6, 7, 8, 9, 10, o 11 miembros, que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

40  $R^h$  es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalqueno que tiene de 5 a 8 átomos de carbono; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; halógeno; azida; amina, ciano, fenilo, bencilo; C(=O)R<sup>i</sup>; C(=O)OR<sup>i</sup>; C(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; OR<sup>i</sup>; OC(=O)R<sup>i</sup>; OC(=O)OR<sup>i</sup>; OC(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>i</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; SR<sup>i</sup>; S(=O)R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; CR<sup>i</sup>=NR<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)OR<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>OR<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>j</sup>;

45  $R^i, R^i', R^i''$  y  $R^i'''$  son cada uno independientemente hidrógeno o R<sup>i</sup>;

50  $R^j$  es fenilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

55 bencilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

60 alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

65 alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

cicloalqueno que tiene de 5 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

heterocicloalquilo que tiene 3 a 5 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, o ácido fosfórico;

R<sup>8</sup> y R<sup>8'</sup> son iguales o diferentes entre sí, y cada uno independientemente es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; bicicloalquilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; bicicloalqueno que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; heterobicicloalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más R<sup>h</sup>; C (=O) R<sup>i</sup>; C (=O)OR<sup>i</sup>; C (=O) NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; OR<sup>i</sup>; OC (=O) R<sup>i</sup>; OC (=O) OR<sup>i</sup>; OC (=O) NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub> OR<sup>i</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; SR<sup>i</sup>; S (=O) R<sup>i</sup>; S (=O)<sub>2</sub> R<sup>i</sup>; S (=O)<sub>2</sub> NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; CR<sup>i</sup> = NR<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>C (=O) R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C (=O) OR<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C (=O) NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup>C (=NR<sup>j</sup>) NR<sup>k</sup>R<sup>l</sup>; NR<sup>i</sup>S (=O)<sub>2</sub> R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>OR<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub> OR<sup>k</sup>; los dos grupos de R<sup>8</sup> y R<sup>8'</sup> pueden formar un compuesto monocíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado que tiene 5, 6 ó 7 miembros que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o los dos grupos R<sup>8</sup> y R<sup>8'</sup> pueden formar un compuesto bicíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado que tiene 6, 7, 8, 9, 10 u 11 miembros que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

En una realización preferente, un compuesto preferente entre los derivados de biaril benzoimidazol de fórmula I de la presente invención es específicamente como sigue:

- 1) {5-cloro-6-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol,
- 2) (5-cloro-6-[4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil]-piridin-3-il)-metanol,
- 3) {5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol,
- 4) {6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 5) {6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 6) {6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b]-piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 7) {6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 8) {5-cloro-6-[4-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol,
- 9) ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico,
- 10) ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 11) ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 12) ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 13) ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 14) éster metílico del ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico,

- 15) éster metílico del ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 5 16) éster metílico del ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 17) éster metílico del ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 18) éster metílico del ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 10 19) éster metílico del ácido acético 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 20) éster metílico del ácido acético 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 21) éster metílico del ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 15 22) éster metílico del ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 23) éster metílico del ácido acético 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 24) 5-cloro-N-etil-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotinamida,
- 20 25) 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 26) 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 25 27) 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 28) 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 29) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 30 30) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 31) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 35 32) éster metílico del ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 33) éster metílico del ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 34) éster metílico del ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 40 35) éster metílico del ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 36) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 45 37) ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 38) ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 39) ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 50 40) ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 41) ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 42) ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 55 43) ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 44) ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 60 45) [3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,
- 46) [3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,

- 47) [3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,  
 48) [6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,  
 5 49) [6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-il]-metanol,  
 50) [6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,  
 10 51) [6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,  
 52) [3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,  
 53) etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 15 54) etilamida del ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 55) etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 20 56) etilamida del ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 57) etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 58) etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 25 59) etilamida del ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 60) etilamida del ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)- [2,3']bipiridinil-5-carboxílico,  
 30 61) 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-carbaldehído,  
 62) 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído,  
 63) 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído,  
 35 64) 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol,  
 65) 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-terc-butil-1H-benzoimidazol,  
 40 66) 6-bromo-2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,  
 67) 2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol,  
 68) 6-terc-butil-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,  
 45 69) 6-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,  
 70) 6-cloro-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,  
 50 71) 4-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol,  
 72) 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3']bipiridinilo,  
 73) 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3']bipiridinilo,  
 55 74) 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3']bipiridinilo,  
 75) 3-cloro-6'-(6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3']bipiridinilo, y  
 60 76) 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3']bipiridinilo.

El derivado de biaril benzoimidazol de fórmula 1 de la presente invención se puede preparar como una sal farmacéuticamente aceptable según un método convencional conocido en la técnica. La sal farmacéuticamente aceptable es una sal convencional utilizada en la técnica relacionada, tal como la sal de adición de ácido, y comprende sales descritas en el artículo, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1. La sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluye una sal de adición de ácido inorgánica preparada con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido orto-fosfórico o ácido sulfúrico, o una sal de adición de ácido

orgánica preparada con un ácido orgánico, tal como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, o ácido acetilsalicílico.

5 Además, una sal metálica farmacéuticamente aceptable se puede preparar utilizando una base. Se puede obtener una sal de metal alcalino y sal de metal alcalinotérreo por un método, en el que un compuesto se disuelve en una cantidad en exceso de solución de hidróxido de metal alcalino o de hidróxido de metal alcalinotérreo, se filtra la sal sin disolver, y a continuación el filtrado se evapora y se seca. Con respecto a las sales de metales, es preferente que la sal de sodio, potasio, calcio sea farmacéuticamente preferente, y la sal de plata correspondiente se obtiene por reacción de la sal de metal alcalino o sal de metal alcalinotérreo con una sal de plata adecuada (por ejemplo, nitrato).

15 Se puede utilizar una sal y/o solvato del compuesto de fórmula 1 que no sea farmacéuticamente aceptable como producto intermedio en la preparación de una sal y/o solvato del compuesto de fórmula 1 que es farmacéuticamente aceptable, o el compuesto de fórmula 1 en sí, que forma otro aspecto de la presente invención.

20 El compuesto de la fórmula 1 de la presente invención se puede preparar en forma cristalina o no cristalina, y en el caso de una forma cristalina, el compuesto puede estar hidratado o solvatado. En el alcance de la presente invención, se puede incluir un hidrato estequiométrico, así como un compuesto que contenía diversas cantidades de agua.

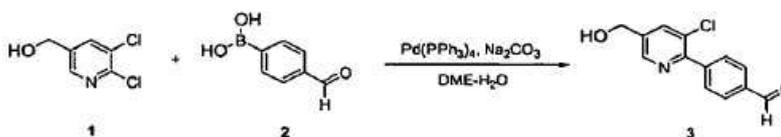
El solvato incluye un solvato farmacéuticamente aceptable tal como hidrato. El solvato incluye un solvato estequiométrico y un solvato no estequiométrico.

25 Además, el derivado de biaril benzoimidazol de fórmula 1 de la presente invención tiene un centro asimétrico, es existente en forma de un enantiómero diferente, y todos los isómeros ópticos, estereoisómeros de tipo R o S, y una mezcla de los mismos del derivado de biaril benzoimidazol derivado de fórmula 1 están incluidos en el alcance de la presente invención.

30 En otra realización, la presente invención da a conocer un procedimiento de preparación del derivado de biaril benzoimidazol de fórmula 1. El procedimiento de la presente invención puede prepararse químicamente mediante el procedimiento ilustrado en los siguientes esquemas de reacción, pero no se limita a los mismos. Los siguientes esquemas de reacción muestran un procedimiento de preparación de los compuestos representativos de la presente invención, y se pueden preparar otros compuestos mediante la modificación de los reactivos y el material de partida conocido por los expertos en la materia.

35 El método para preparar el compuesto de fórmula 1 de la presente invención se ilustra tal como se muestra en los siguientes esquemas de reacción 1 a 26.

[Esquema de reacción 1]



40 Tal como se muestra en el esquema de reacción 1, se hace reaccionar (5,6-dicloro-3-il)metanol con ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio y una base para preparar un compuesto 3 (Tapolcsanyi y otros, Tetrahedron, 2002, 58, 10137).

45

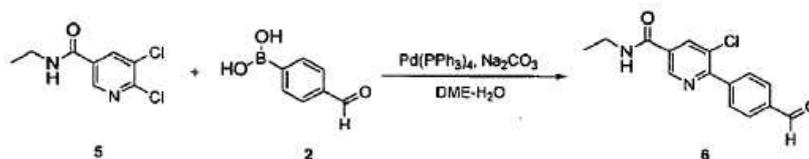
[Esquema de reacción 2]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 2, se hace reaccionar un compuesto 4 con amina para preparar un compuesto 5.

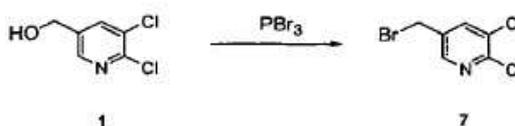
50

## [Esquema de reacción 3]



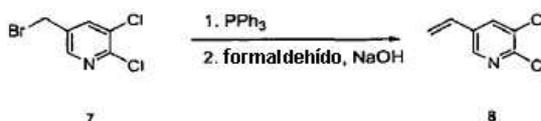
5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 3, se hace reaccionar 5,6-dicloro-N-etilnicotinamida con ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio y una base para preparar un compuesto 6 (Tapolcsanyi y otros, Tetrahedron, 2002, 58, 10137).

## [Esquema de reacción 4]



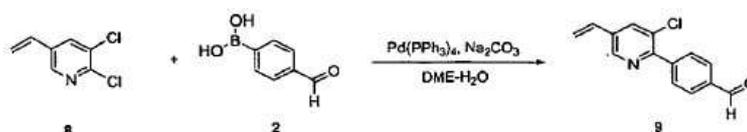
10 Tal como se muestra en el esquema de reacción 4, se hace reaccionar el compuesto 1 con PBr<sub>3</sub> para preparar el compuesto 7.

## [Esquema de reacción 5]



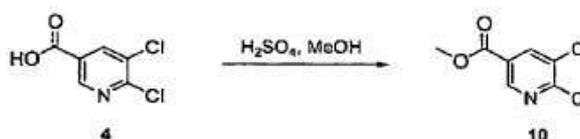
15 Tal como se muestra en el esquema de reacción 5, se hace reaccionar el compuesto 7 con PPh<sub>3</sub> y formaldehído en presencia de una base para preparar un compuesto 8.

## [Esquema de reacción 6]



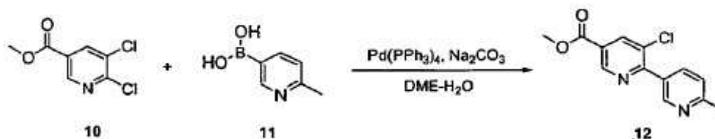
20 Tal como se muestra en el esquema de reacción 6, se hace reaccionar un compuesto 8 con ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio y una base para preparar un compuesto 9 (Tapolcsanyi y otros, Tetrahedron, 2002, 58, 10137).

## [Esquema de reacción 7]



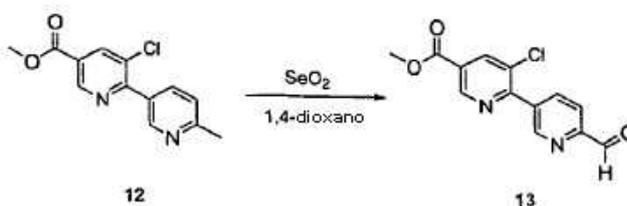
25 Tal como se muestra en el esquema de reacción 7, se hace reaccionar ácido 5,6-dicloronicotínico con metanol en presencia de un catalizador ácido para preparar un compuesto 10 (C.K. Patel y otros, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 605).

[Esquema de reacción 8]



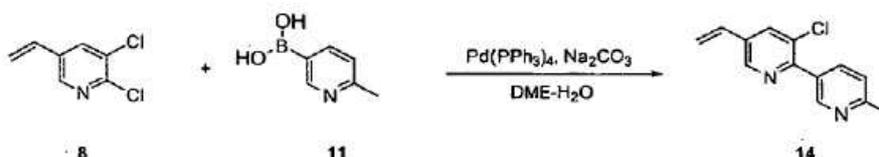
5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 8, se hace reaccionar el compuesto 10 con ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio y una base para preparar un compuesto 12 (Tapolcsanyi y otros, Tetrahedron, 2002, 58, 10137).

[Esquema de reacción 9]



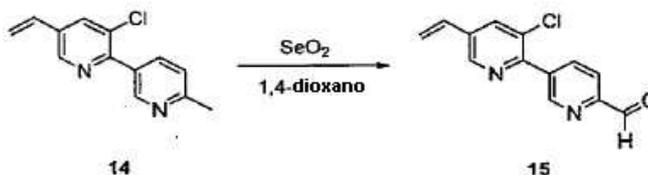
10 Tal como se muestra en el esquema de reacción 9, se hace reaccionar el compuesto 12 con dióxido de selenio para preparar un compuesto 13 (Glodberg y otros, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 1337).

[Esquema de reacción 10]



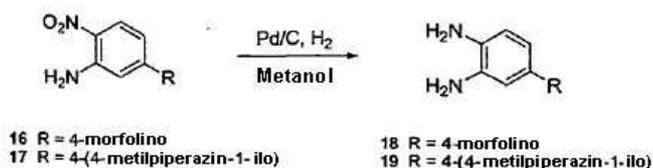
15 Tal como se muestra en el esquema de reacción 10, se hace reaccionar el compuesto 8 con ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio y una base para preparar un compuesto 14 (Tapolcsanyi y otros, Tetrahedron, 2002, 58, 10137).

[Esquema de reacción 11]



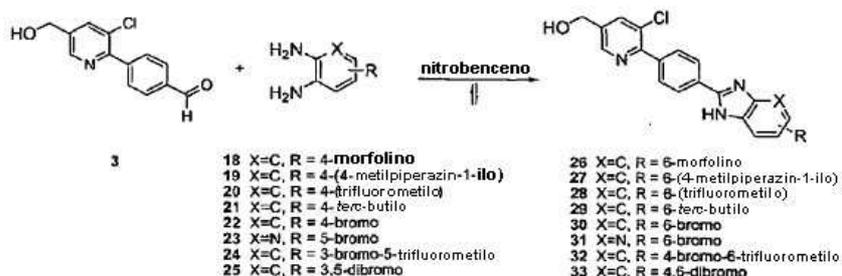
20 Tal como se muestra en el esquema de reacción 11, se hace reaccionar el compuesto 14 con dióxido de selenio para preparar un compuesto 15 (Glodberg otros, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 1337).

[Esquema de reacción 12]



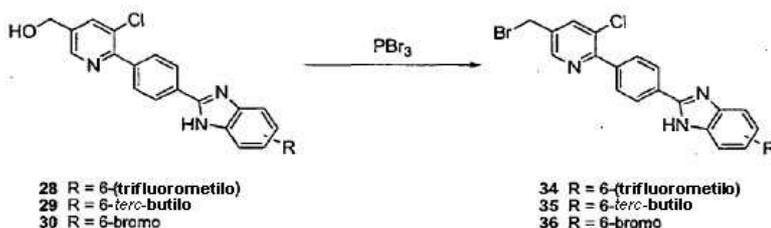
Tal como se muestra en el esquema de reacción 12, el compuesto 16 ó 17 se somete a una reacción de reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio/carbono para preparar un compuesto 18 ó 19.

[Esquema de reacción 13]



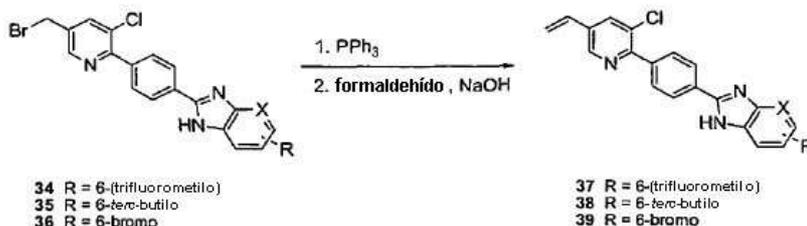
5  
10 Tal como se muestra en el esquema de reacción 13, el compuesto 3 preparado en el esquema de reacción 1, los compuestos 18 y 19 preparados en el esquema de reacción 12, y los compuestos comerciales de 20 a 25 se hacen reaccionar en presencia de nitrobenzene para preparar los compuestos 26 a 33 (L. Garuti y otros, IL Farmaco, 2004, 59, 663).

[Esquema de reacción 14]



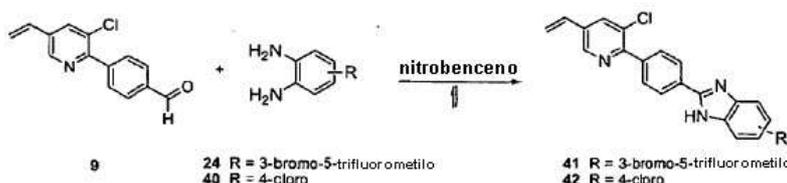
15 Tal como se muestra en el esquema de reacción 14, los compuestos 28 a 30 preparados en el esquema de reacción 13 se hacen reaccionar con  $\text{PBr}$  para preparar los compuestos 34 a 36.

[Esquema de reacción 15]



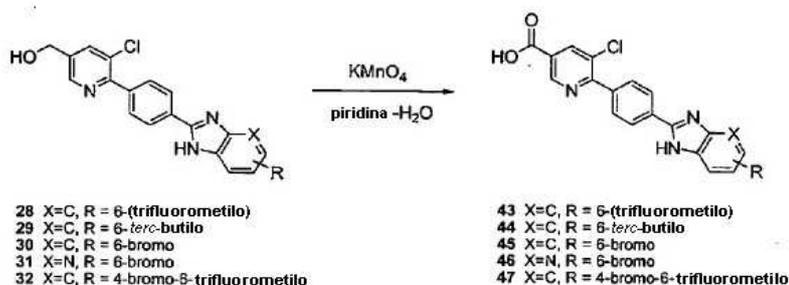
20 Tal como se muestra en el esquema de reacción 15, los compuestos 34 a 36 preparados en el esquema de reacción 14, se hacen reaccionar con  $\text{PPh}_3$  y formaldehído en presencia de una base para preparar los compuestos 37 a 39.

[Esquema de reacción 16]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 16, el compuesto 9 preparado en el esquema de reacción 6 se hace reaccionar con los compuestos comerciales 24 o 40 en presencia de nitrobenzeno para preparar los compuestos 41 ó 42 (L. Garuti y otros, IL Farmaco, 2004 , 59, 663).

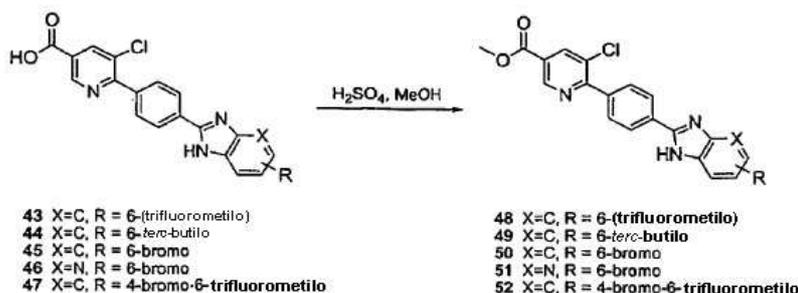
[Esquema de reacción 17]



5

Tal como se muestra en el esquema de reacción 17, los compuestos 28 a 32 preparados en el esquema de reacción 13 se someten a una reacción de oxidación con permanganato de potasio para preparar los compuestos 43 a 47.

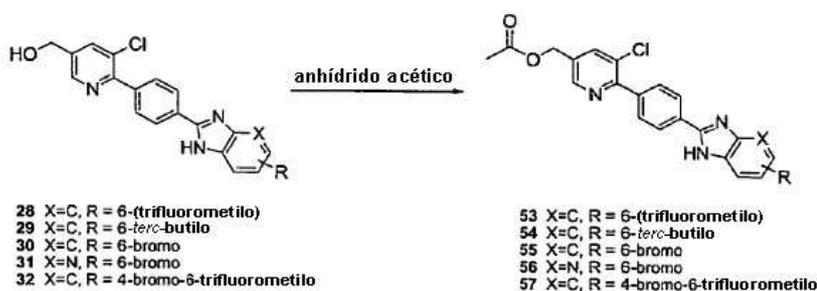
[Esquema de reacción 18]



10

Tal como se muestra en el esquema de reacción 18, los compuestos 43 a 47 preparados en el esquema de reacción 17 se hacen reaccionar en presencia de un catalizador ácido y metanol para preparar los compuestos 48 a 52.

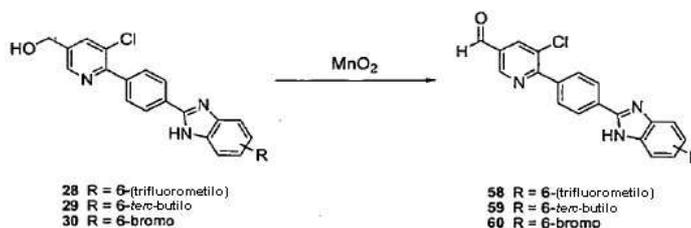
[Esquema de reacción 19]



15

Tal como se muestra en el esquema de reacción 19, los compuestos 28 a 32 preparados en el esquema de reacción 13 se hacen reaccionar con anhídrido acético para preparar los compuestos 53 a 57.

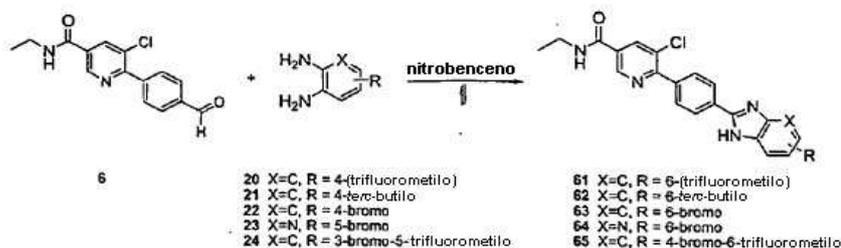
[Esquema de reacción 20]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 20, los compuestos 28 a 32 preparados en el esquema de reacción 13 se someten a una reacción de oxidación con MnO<sub>2</sub> para preparar los compuestos 58 a 60.

5

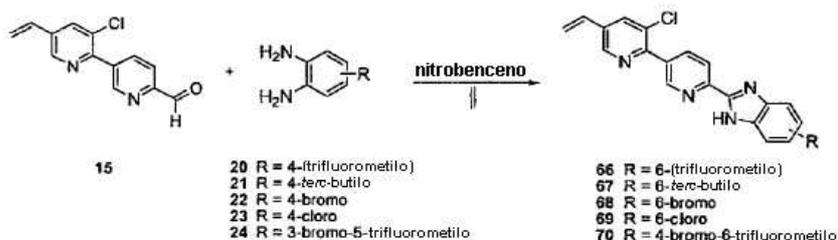
[Esquema de reacción 21]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 21, el compuesto 6 preparado en el esquema de reacción 3 y los compuestos comerciales 20 a 24 se sometieron a reacción de condensación en presencia de nitrobenzeno para preparar los compuestos 61 a 65.

10

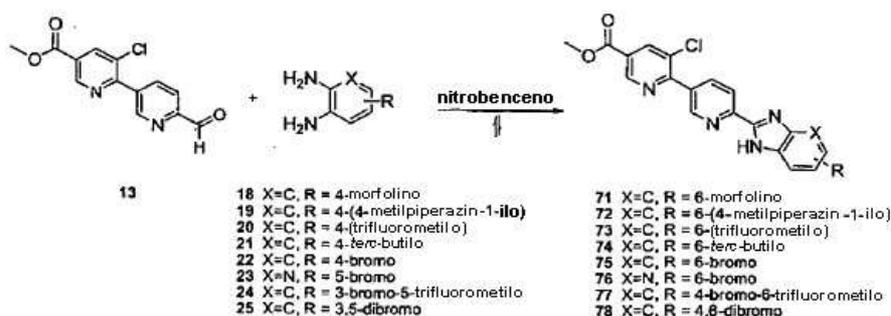
[Esquema de reacción 22]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 22, el compuesto 15 preparado en el esquema de reacción 11 y los compuestos comerciales 20 a 24 se sometieron a reacción de condensación en presencia de nitrobenzeno para preparar los compuestos 66 a 70 (L. Garuti y otros, IL Farmaco, 2004, 59, 663).

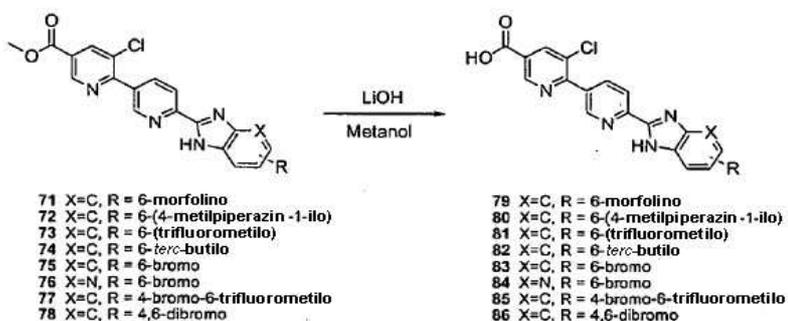
15

[Esquema de reacción 23]



Tal como se muestra en el esquema de reacción 23, el compuesto 13 preparado en el esquema de reacción 9, los compuestos 18 y 19 preparados en el esquema de reacción 12, y compuestos comerciales de 20 a 25 se sometieron a reacción de condensación en presencia de nitrobenzeno para preparar los compuestos 71-78.

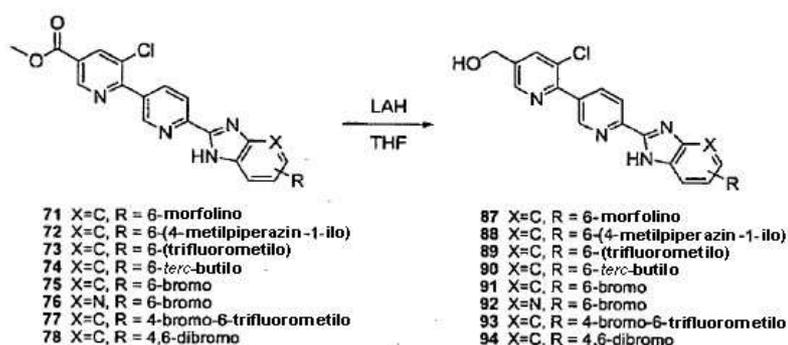
[Esquema de reacción 24]



5

Tal como se muestra en el esquema de reacción 24, los compuestos 71 a 78 preparados en el esquema de reacción 23 se hacen reaccionar con hidróxido de litio para preparar los compuestos 79 a 86.

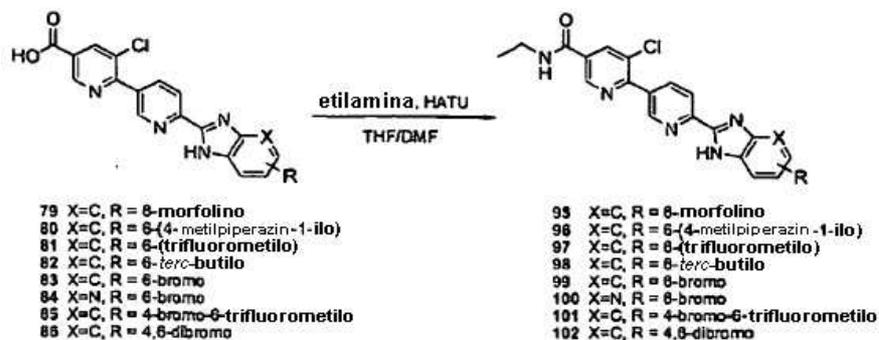
[Esquema de reacción 25]



10

Tal como se muestra en el esquema de reacción 25, los compuestos 71 a 78 preparados en el esquema de reacción 23 se hacen reaccionar con hidruro de litio y aluminio para preparar los compuestos 87 a 94.

[Esquema de reacción 26]



15

Tal como se muestra en el esquema de reacción 26, los compuestos 79 a 86 preparados en el esquema de reacción 24 se hacen reaccionar con amina para preparar los compuestos 95 a 102.

20 En aún otra realización, la presente invención da a conocer una composición de antagonista del receptor vaniloide que comprende el derivado de biaril benzimidazol de fórmula 1, la sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo.

Además, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende el derivado de biaril benzoimidazol de fórmula 1, o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo.

5 El derivado de biaril benzoimidazol de fórmula 1, o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o isómero del mismo tiene un excelente efecto inhibidor sobre el influjo de calcio en las células HEK, que muestran un potente efecto antagonista sobre un receptor vaniloide, y tiene un excelente efecto analgésico, de manera que se utiliza para el tratamiento o prevención de un determinado trastorno tal como se describe a continuación, o para el tratamiento del dolor relacionado con el mismo.

10 Entre los ejemplos del trastorno se incluyen dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, ictus, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio como tos, asma, y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de la piel, ojos y membranas mucosas, úlceras gástrica-duodenales, enfermedades intestinales inflamatorias, y  
15 enfermedades inflamatorias.

La presente invención además da a conocer el compuesto de fórmula 1, o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo para utilizar en la prevención o el tratamiento de un trastorno, en el que el procedimiento tiene un efecto antagonista eficaz sobre un receptor vaniloide.

20 Con el fin de aplicar el compuesto de la presente invención como tratamiento terapéutico, los compuestos deben ser formulados como una composición farmacéutica según métodos farmacéuticos estándar convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden disolver en aceite, propilenglicol, u otros disolventes que se utilizan convencionalmente en la preparación de una solución inyectable. El vehículo preferente, sin constituir limitación, es solución salina, polietilenglicol, etanol, aceite vegetal, miristato de isopropilo o similares. Para la aplicación tópica, el compuesto de la presente invención puede formularse como una pomada o crema.

25 En lo sucesivo, se describe un procedimiento de formulación y un vehículo, pero no constituyen una limitación. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o isómero, y también se administran solos, o junto con otros compuestos farmacéuticamente activos, así como con una combinación adecuada de los mismos.

30 El compuesto de la presente invención se puede disolver, suspender o emulsionar en una solución acuosa tal como solución salina general y 5% de dextrosa, o una solución no acuosa tal como glicérido de ácido graso sintético, éster de ácido graso superior, y propilenglicol, a ser formulado en forma de inyección. La formulación de la presente invención puede contener un aditivo convencional tal como un solubilizante, un agente isotónico, un agente de suspensión, un emulsionante, un estabilizador, y un conservante.

35 La cantidad de administración preferente del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la condición de salud y el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad, la formulación del fármaco, y la vía y el período de administración, pero se puede determinar de forma adecuada por los expertos en la materia. Sin embargo, con el fin de obtener el efecto preferente, el compuesto de la presente invención se administra a una dosis diaria de 0,001 a 100 mg/kg (peso corporal), preferentemente de 0,001 a 100 mg/kg (peso corporal) una vez o varias veces.

40 Según el método de administración, la composición de la presente invención puede contener del 0,001 al 99% en peso, preferentemente del 0,01 al 60% en peso del compuesto de fórmula 1.

45 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar a un mamífero, incluyendo rata, ratón, animales domésticos, y seres humanos a través de diferentes vías. Se pueden emplear todas las vías de administración, por ejemplo, se administra por vía oral, por vía rectal, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intravaginal, o intracerebroventricular.

### 50 **Modo para llevar a cabo la invención**

55 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle con referencia a ejemplos y ejemplos experimentales. Sin embargo, estos ejemplos y ejemplos experimentales son solamente para fines ilustrativos, y la presente invención no pretende estar limitada a los mismos.

### 60 **Ejemplo 1: Preparación de 4-(3-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il)benzaldehído (3)**

65 Se añadieron 2,68 g de carbonato de sodio (25,3 mmol), 1,15 g de ácido 4-formilfenilborónico (7,66 mmol), y 0,27 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a 1,5 g de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (8,43 mmol) disueltos en 30 ml de 1,2-dimetoxietano y 30 ml de agua destilada, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró aproximadamente al 50% de presión reducida para extraer la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El

residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 1,40 g de 4-(3-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il)benzaldehído (rendimiento 74%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 10,08 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 4,72 (s, 2H)

#### **Ejemplo 2: Preparación de 5,6-dicloro-N-etil-nicotinamida (5)**

Se añadieron 2,0 g de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfina (5,2 mmol) a 1,0 g de ácido 5,6-dicloronicotínico (5,2 mmol) disuelto en 2,4 ml de tetrahidrofurano y 2,5 ml de dimetilformamida, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron a la misma 2,6 ml de etilamina en solución 2,0 M de tetrahidrofurano (5,2 mmol), y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para ser disuelta en acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) para obtener 0,8 g de 5,6-dicloro-N-etil-nicotinamida (rendimiento 70%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,61 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 6,49 (br, 1H), 3,45 - 3,57 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 3H)

#### **Ejemplo 3: Preparación de 5-cloro-N-etil-6-(4-formil-fenil)-nicotinamida (6)**

Se añadieron 2,44 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (23,0 mmol), 1,15 g de ácido 4-formilfenilborónico (7,67 mmol), y 0,21 g de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a 1,68 g de 5,6-dicloro-N-etil-nicotinamida (5) (7,67 mmol) preparado en el ejemplo 2 disuelto en 30 ml de 1,2-dimetoxietano y 30 ml de agua destilada, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró aproximadamente al 50% a presión reducida para extraer la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 5-cloro-N-etil-6-(4-formil-fenil)-nicotinamida 1,78 g (rendimiento 80%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,10 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,00 (dd, 2H), 7,92 (dd, 2H), 6,30 (br, 1H), 3,51-3,60 (m, 2H), 1,25 - 1,32 (m, 3H)

#### **Ejemplo 4: Preparación de 5-(bromometil)-2,3-dicloropiridina (7)**

Se añadieron 3,0 ml de tribromofosfina a 3,0 g de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (16,9 mmol) disueltos en 60 ml de diclorometano, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron gota a gota 30 ml de agua a la misma, y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio. A continuación, la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 3,66 g de 5-(bromometil)-2,3-dicloropiridina (rendimiento 90%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,31 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,41 (s, 2H)

#### **Ejemplo 5: Preparación de 2,3-dicloro-5-vinilpiridina (8)**

Se añadieron 2,9 g de trifetilfosfina a 3,6 g de compuesto (7) (14,9 mmol) preparado en el ejemplo 4 disuelto en 20 ml de cloroformo y la mezcla se hizo reaccionar a 120°C durante 10 minutos mediante irradiación con microondas. Y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el cloroformo, y a continuación, se cristalizó a partir de éter dietílico. Los cristales se añadieron a 5 ml de formaldehído al 40%, y se añadió lentamente gota a gota 50% de NaOH hasta llegar a una concentración de 1,7 N. Después de agitar durante 2 horas, el producto resultante se extrajo con éter, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 30/1) para obtener 2,5 g de 2,3-dicloro-5-vinilpiridina (rendimiento 97%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,69 - 6,59 (m, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,50 (d, 1H)

#### **Ejemplo 6: Preparación de 4-(3-cloro-5-vinilpiridin-2-il)benzaldehído (9)**

Se añadieron 4,1 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (39 mmol), 2,0 g de ácido 4-formilfenilborónico (13 mmol), y 0,45 g de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a 2,5 g de compuesto (8) (14,9 mmol) preparado en el ejemplo 5 disueltos en 50 ml de 1,2-dimetoxietano y 50 ml de agua destilada, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró aproximadamente al 50% a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/4) para obtener 3,0 g de 4-(3-cloro-5-vinilpiridin-2-il)benzaldehído (rendimiento 82%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,52 (d, 1H)

**Ejemplo 7: Preparación de éster metílico del ácido 5,6-dicloro-nicotínico (10)**

Se añadieron 4,45 ml de ácido sulfúrico a 5,0 g de ácido 5,6-dicloronicotínico (26 mmol) disueltos en 50 ml de metanol, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 4°C, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se concentró el metanol a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se separó para secar sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) para obtener 5,2 g de sólido blanco, éster metílico de ácido 5,6-dicloronicotínico (rendimiento 97%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,86 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 3,96 (s, 3H)

**Ejemplo 8: Preparación de éster metílico del ácido 3-cloro-6'-metil-[2,3']bipiridil-5-carboxílico (12)**

Se añadieron 0,29 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,273 mmol), 0,25 g de ácido 6-metil-piridin-3-ilborónico (11) (0,18 mmol) y 0,11 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a 0,4 g de éster metílico del ácido 5,6-dicloronicotínico (10) (0,2 mmol) preparado en el ejemplo 7 disueltos en 14 ml de 1,2-dimetoxietano y 7 ml de agua destilada, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró aproximadamente un 50% a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 0,42 g de éster metílico del ácido 3-cloro-6'-metil-[2,3']bipiridil-5-carboxílico (rendimiento 88 %).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,16 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)

**Ejemplo 9: Preparación de éster metílico del ácido 3-cloro-6'-formil-[2,3']bipiridil-5-carboxílico (13)**

Se disolvieron 0,6 g de éster metílico del ácido 3-cloro-6'-metil-[2,3']bipiridil-5-carboxílico (12) (2,3 mmol) preparado en el ejemplo 8 en 10 ml de 1,4-dioxano, y se añadieron a la misma 0,75 g de dióxido de selenio (6,9 mmol). La mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, y, a continuación, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 0,51 g de cristales de color amarillo, éster metílico del ácido 3-cloro-6'-formil-[2,3']bipiridil-5-carboxílico (rendimiento 81%)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,04 (s, 1H), 9,14 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 3,92 (s, 3H)

**Ejemplo 10: Preparación de 3-cloro-6'-metil-5-vinil-2,3'-bipiridina (14)**

Se añadieron 8,1 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 mmol), 3,5 g de ácido 6-metil-piridin-3-ilborónico (11) (25 mmol), y 0,97 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> a 4,9 g de compuesto (8) (28 mmol) preparado en el ejemplo 5 disueltos en 100 ml de 1,2-dimetoxietano y 100 ml de agua destilada, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró aproximadamente un 50% a presión reducida. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/4) para obtener 5,2 g de 3-cloro-6'-metil-5-vinil-2,3'-bipiridina (rendimiento 90%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,76-6,66 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 2,64 (s, 3H)

**Ejemplo 11: Preparación de 3-cloro-5-vinil-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído (15)**

Se disolvieron 4,0 g de 3-cloro-6'-metil-5-vinil-2,3'-bipiridina (14) (17,3 mmol) preparado en el ejemplo 10 en 50 ml de 1,4-dioxano, y se añadieron a la misma 5,8 g de dióxido de selenio (52 mmol). La mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida, y se disolvió en acetato de etilo para ser lavada con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: acetato de etilo/hexano = 1/4) para obtener 3,2 g de 3-cloro-5-vinil-2,3'-bipiridina-6'-carbaldehído (rendimiento 75%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,14 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,77-6,67 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,53 (d, 1H)

**Ejemplo 12: Preparación de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18)**

Se añadieron 0,1 g de Pd/C al 10% a 1,0 g de 5-morfolin-4-il-2-nitro-fenilamina (4,3 mmol) disuelto en 43 ml de

metanol, y se dejó en agitación bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró con tierra de diatomeas para eliminar el catalizador, y se concentró bajo presión reducida para obtener 0,9 g de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (rendimiento 100%).

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,64 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 3,84 (t, 4H), 3,43 (br, 2H), 3,23 (br, 2H), 3,01 (t, 4H)

**Ejemplo 13: Preparación de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-1,2-diamina (19)**

10 Se obtuvieron 0,9 g de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-1,2-diamina (rendimiento 97%) de la misma manera que en el ejemplo 12, excepto que se utilizó 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-fenilamina en lugar de 5-morfolin-4-nitro-2-il-fenilamina en el ejemplo 12.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,65 (d, 1H), 6,47 (br, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,09-2,98 (m, 4H), 2,61-2,55 (m, 4H), 2,31 (s, 3H)

15 **Ejemplo 14: Preparación de {5-cloro-6-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol (26)**

20 Se disolvieron 0,50 g de 4-(3-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il)benzaldehído (3) (2,02 mmol) preparado en el ejemplo 1 y 0,39 g de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) (2,02 mmol) preparado en el ejemplo 12 en nitrobenceno (5,5 ml), y se sometió a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 0,68 g de {5-cloro-6-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol (rendimiento 80%).

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,60 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,18 (m, 4H)

30 **Ejemplo 15: Preparación de (5-cloro-6-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-piridin-3-il)-metanol (27)**

35 Se obtuvieron 0,66 g de (5-cloro-6-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-piridin-3-il)-metanol (rendimiento 75%) de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto que se utilizó 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-1,2-diamina (19) preparado en el ejemplo 13 en lugar de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) en el ejemplo 14.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H)

40 **Ejemplo 16: Preparación de {5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol (28)**

45 Se obtuvieron 0,73 g de {5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol (rendimiento 90%) de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto que se utilizó el compuesto (20) en lugar de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) en el ejemplo 14.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 3H), 7,81 (m, 3H), 7,81 (br, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,73 (s, 2H)

**Ejemplo 17: Preparación de {6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (29)**

50 Se obtuvieron 0,75 g de {6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (rendimiento 95%) de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto que se utilizó el compuesto (21) en lugar de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) en el ejemplo 14.

55  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,56 (d, 1H), 8,20 (dd, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,63 (br, 1H), 7,56 (br, 1H), 7,40 (dd, 1H), 4,73 (s, 2H), 1,42 (s, 9H)

**Ejemplo 18: Preparación de {6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (30)**

60 Se obtuvieron 0,71 g de {6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto que se utilizó el compuesto (22) en lugar de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) en el ejemplo 14.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,57 (d, 1H), 8,20 (dd, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,87 (dd, 2H), 7,76 (br, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,41 (dd, 1H), 4,73 (s, 2H)

65

**Ejemplo 19: Preparación de {6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (31)**

5 Se obtuvieron 0,59 g de {6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (rendimiento 70%) de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto que se utilizó el compuesto (23) en lugar de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) en el ejemplo 14.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,57 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 3H), 4,73 (s, 2H)

**Ejemplo 20: Preparación de {6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (32)**

15 Se obtuvieron 0,83 g de {6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto que se utilizó el compuesto (24) en lugar de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) en el ejemplo 14.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,58 (s, 2H), 8,32 (d, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 4,73 (s, 2H)

**Ejemplo 21: Preparación de {5-cloro-6-[4-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol (33)**

20 Se obtuvieron 0,75 g de {5-cloro-6-[4-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol (rendimiento 75%) de la misma manera que en el ejemplo 14, excepto que se utilizó el compuesto (25) en lugar de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) en el ejemplo 14.

25 <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,56 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,71 (br, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,73 (s, 2H)

**Ejemplo 22: Preparación de 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol (34)**

30 Se obtuvieron 3,2 g de 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol (rendimiento 93%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto que se utilizaron 3,0 g del compuesto (28) (7,4 mmol) preparado en el ejemplo 16 en lugar de (5,6-dicloropiridin-3-il)-metanol en el ejemplo 4.

35 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,49 (s, 2H)

**Ejemplo 23: Preparación de 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-terc-butil-1H-benzoimidazol (35)**

40 Se obtuvieron 2,9 g de 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-terc-butil-1H-benzoimidazol (rendimiento 86%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto que se utilizó el compuesto (29) preparado en el ejemplo 17 en lugar de (5,6-dicloropiridin-3-il)-metanol en el ejemplo 4.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,80 - 7,61 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 1,23 (s, 9H)

**Ejemplo 24: Preparación de 6-bromo-2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (36)**

50 Se obtuvieron 3,2 g de 6-bromo-2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (rendimiento 89%) de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto que se utilizó el compuesto (30) preparado en el ejemplo 18 en lugar de (5,6-dicloropiridin-3-il)-metanol en el ejemplo 4.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,60 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,45 (s, 2H)

**Ejemplo 25: Preparación de 2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol (37)**

55 Se obtuvieron 1,6 g de 2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol (rendimiento 95%) de la misma manera que en el ejemplo 5, excepto que se utilizó el compuesto (34) preparado en el ejemplo 22 en lugar del compuesto (7) en el ejemplo 5.

60 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,63 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,92 - 7,88 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,78 - 6,69 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,53 (d, 1H)

**Ejemplo 26: Preparación de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (38)**

65 Se obtuvieron 1,5 g de 6-terc-butil-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (rendimiento 90%) de la misma manera que en el ejemplo 5, excepto que se utilizó el compuesto (35) preparado en el ejemplo 23 en lugar

del compuesto (7) en el ejemplo 5.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,61 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,85 - 7,82 (m, 3H), 7,62 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,76-6,67 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 1,38 (s, 9H)

**Ejemplo 27: Preparación de 6-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (39)**

Se obtuvieron 1,5 g de 6-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (rendimiento 87%) de la misma manera que en el ejemplo 5, excepto que se utilizó el compuesto (36) preparado en el ejemplo 24 en lugar del compuesto (7) en el ejemplo 5.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,60 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,86-7,72 (m, 5H), 7,42 (m, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,50 (d, 1H)

**Ejemplo 28: Preparación de 4-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol (41)**

Se disolvieron 0,88 g del compuesto (9) (0,36 mmol) preparado en el ejemplo 6 y 0,92 g de 3-bromo-5-(trifluorometil) benceno-1,2-diamina (24) (0,36 mmol) en nitrobenzono (1 ml), y se sometió a reflujo con calentamiento durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 0,26 g de 4-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol (rendimiento 72%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,65 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,89 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,78-6,69 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,53 (d, 1H)

**Ejemplo 29: Preparación de 6-cloro-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (42)**

Se obtuvieron 0,29 g de 6-cloro-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol (rendimiento 81%) de la misma manera que en el ejemplo 28, excepto que se utilizó 4-clorobenceno-1,2-diamina (40) en lugar de 3-bromo-5-(trifluorometil) benceno-1,2-diamina en el ejemplo 28.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,62 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,55 - 7,51 (br, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 5,51 (d, 1H)

**Ejemplo 30: Preparación de ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico (43)**

Se disolvieron 0,40 g de {5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol (28) (0,99 mmol) preparado en el ejemplo 16 en 4 ml de piridina y 2 ml de agua destilada. Se añadieron 0,59 g de permanganato de potasio (3,71 mmol), y se hizo reaccionar a 110°C durante 4 horas. A continuación, se añadieron 0,59 g de permanganato de potasio (3,71 mmol) y 2 ml de agua destilada a la misma, y se hicieron reaccionar a 110°C durante 18 horas. El producto resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 0,32 g de ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico (rendimiento 77%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,66 (br, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (d, 1H)

**Ejemplo 31: Preparación de ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (44)**

Se obtuvieron 0,37 g de ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 92%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se utilizó el compuesto (29) preparado en el ejemplo 17 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 30.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,08 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 1,42 (s, 9H)

**Ejemplo 32: Preparación de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (45)**

Se obtuvieron 0,38 g de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 89%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se utilizó el compuesto (30) preparado en el ejemplo 18 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 30.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,07 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (br, 1H), 7,62 (br, 1H), 7,40 (dd, 1H)

**Ejemplo 33: Preparación de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (46)**

Se obtuvieron 0,32 g de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 75%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se utilizó el compuesto (31) preparado en el ejemplo 19 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 30.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,07 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 3H), 7,77 (d, 2H)

**Ejemplo 34: Preparación de ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (47)**

Se obtuvieron 0,44 g de ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 90%) de la misma manera que en el ejemplo 30, excepto que se utilizó el compuesto (32) preparado en el ejemplo 20 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 30.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,09 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H)

**Ejemplo 35: Preparación de éster metílico de ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico (48)**

Se obtuvieron 0,18 g de éster metílico del ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 7, excepto que se utilizó el compuesto (43) preparado en el ejemplo 30 en lugar de ácido 5,6-dicloronicotínico en el ejemplo 7.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,19 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

**Ejemplo 36: Preparación de éster metílico de ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (49)**

Se obtuvieron 0,18 g de éster metílico de ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 91%) de la misma manera que en el ejemplo 7, excepto que se utilizó el compuesto (44) preparado en el ejemplo 31 en lugar de ácido 5,6-dicloronicotínico en el ejemplo 7.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,14 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,63 (br, 2H), 7,42 (d, 1H)

**Ejemplo 37: Preparación de éster metílico de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (50)**

Se obtuvieron 0,19 g de éster metílico de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 89 %) de la misma manera que en el ejemplo 7, excepto que se utilizó el compuesto (45) preparado en el ejemplo 32 en lugar de ácido 5,6-dicloronicotínico en el ejemplo 7.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,12 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,82 (br, 1H), 7,57 (br, 1H), 7,41 (dd, 1H)

**Ejemplo 38: Preparación de éster metílico de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (51)**

Se obtuvieron 0,16 g de éster metílico de ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 75%) de la misma manera que en el ejemplo 7, excepto que se utilizó el compuesto (46) preparado en el ejemplo 33 en lugar de ácido 5,6-dicloronicotínico en el ejemplo 7.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,60 (br, 2H), 7,40 (d, 1H)

**Ejemplo 39: Preparación de éster metílico de ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (52)**

Se obtuvieron 0,16 g de éster metílico de ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico (rendimiento 75%) de la misma manera que en el ejemplo 7, excepto que se utilizó el compuesto (47) preparado en el ejemplo 34 en lugar de ácido 5,6-dicloronicotínico en el ejemplo 7.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,00 (s, 3H)

**Ejemplo 40: Preparación de éster metílico de ácido acético 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-ilo (53)**

Se añadieron 0,20 g de {5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-ilo}-metanol (28) (0,50

mmol) preparado en el ejemplo 16 a 5 ml de anhídrido acético, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) para obtener 0,20 g de éster metílico de ácido acético 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-ilo (rendimiento 90%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,62 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (br, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,36 (br, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,14 (s, 3H)

**Ejemplo 41: Preparación de éster metílico de ácido acético 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (54)**

Se obtuvieron 0,21 g de éster metílico de ácido acético 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (rendimiento 95%) de la misma manera que en el ejemplo 40, excepto que se utilizó el compuesto (29) preparado en el ejemplo 17 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 40.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,66 (br, 1H), 7,46 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,42 (s, 9H)

**Ejemplo 42: Preparación de éster metílico de ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (55)**

Se obtuvieron 0,21 g de éster metílico de ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (rendimiento 92%) de la misma manera que en el ejemplo 40, excepto que se utilizó el compuesto (30) preparado en el ejemplo 18 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 40.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{COCl}_3$ )  $\delta$ : 8,60 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,74 (br, 1H), 7,53 (br, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,16 (s, 3H)

**Ejemplo 43: Preparación de éster metílico de ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (56)**

Se obtuvieron 0,19 g de éster metílico de ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 40, excepto que se utilizó el compuesto (31) preparado en el ejemplo 19 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 40.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90-7,80 (m, 3H), 7,79 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,16 (s, 3H)

**Ejemplo 44: Preparación de éster metílico de ácido acético 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (57)**

Se obtuvieron 0,24 g de éster metílico de ácido acético 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo (rendimiento 93%) de la misma manera que en el ejemplo 40, excepto que se utilizó el compuesto (32) preparado en el ejemplo 20 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 40.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,63 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,16 (s, 3H)

**Ejemplo 45: Preparación de 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-carbaldehído (58)**

Se añadieron 4,4 g de dióxido de manganeso (51 mmol) a 1,0 g del compuesto (28) (2,6 mmol) preparado en el ejemplo 16 disuelto en 6,5 ml de diclorometano, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró con tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 30/1) para obtener 0,94 g de 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-carbaldehído (rendimiento 90%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,14 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,50 (brs, 1H)

**Ejemplo 46: Preparación de 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído (59)**

Se obtuvieron 0,88 g de 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído (rendimiento 87%) de la misma manera que en el ejemplo 45, excepto que se utilizó el compuesto (29) preparado en el ejemplo 17 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 45.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,14 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 1,38 (s, 9H)

**Ejemplo 47: Preparación de 6-[4-(6-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído (60)**

Se obtuvieron 0,91 g de 6-[4-(6-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 45, excepto que se utilizó el compuesto (30) preparado en el ejemplo 18 en lugar del compuesto (28) en el ejemplo 45.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,14 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,42 (brs, 1H)

**Ejemplo 48: Preparación de 5-cloro-N-etil-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-nicotinamida (61)**

Se disolvieron 0,10 g de 5-cloro-N-etil-6-(4-formil-fenil)-nicotinamida (6) (0,46 mmol) preparado en el ejemplo 3 y 0,08 g de 4-trifluorometil-benceno-1,2-diamina (20) (0,46 mmol) en nitrobenceno (1,2 ml), y se sometió a reflujo con calentamiento durante 2 horas. El reactivo se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 0,18 g de 5-cloro-N-etil-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-nicotinamida (rendimiento 89%).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,02 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 3,46 (m, 2H), 1,26 (t, 3H)

**Ejemplo 49: Preparación de 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (62)**

Se obtuvieron 0,18 g de 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (rendimiento 90%) de la misma manera que en el ejemplo 48, excepto que se utilizó compuesto (21) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 48.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,00 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 3,46 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,26 (t, 3H)

**Ejemplo 50: Preparación de 6-[4-(6-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (63)**

Se obtuvieron 0,18 g de 6-[4-(6-bromo-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 48, excepto que se utilizó el compuesto (22) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 48.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,46 (q, 2H), 1,26 (t, 3H)

**Ejemplo 51: Preparación de 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (64)**

Se obtuvieron 0,16 g de 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (rendimiento 75%) de la misma manera que en el ejemplo 48, excepto que se utilizó el compuesto (23) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 48.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,95 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 3H), 3,46 (q, 2H), 1,26 (t, 3H)

**Ejemplo 52: Preparación de 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (65)**

Se obtuvieron 0,21 g de 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida (rendimiento 88%) de la misma manera que en el ejemplo 48, excepto que se utilizó el compuesto (24) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 48.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,03 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 1,27 (t, 3H)

**Ejemplo 53: Preparación de 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3'] bipyridinilo (66)**

Se disolvieron 0,1 g del compuesto (15) (0,4 mmol) preparado en el ejemplo 11 y 0,07 g de 4-clorobenceno-1,2-diamina (20) (0,4 mmol) en nitrobenceno (1 ml), y se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 2 horas. El reactivo se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía

en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 0,12 g de 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (rendimiento 77%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,09 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (brs, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,53 (d, 1H)

**Ejemplo 54: Preparación de 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (67)**

Se obtuvieron 0,11 g de 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (rendimiento 70%) de la misma manera que en el ejemplo 53, excepto que se utilizó el compuesto (21) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 53.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 - 7,51 (brs, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 5,93 (d, 1H), 1,40 (s, 9H)

**Ejemplo 55: Preparación de 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (68)**

Se obtuvieron 0,14 g de 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (rendimiento 86%) de la misma manera que en el ejemplo 53, excepto que se utilizó el compuesto (22) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 53.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,06 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (t, 2H), 8,32 - 8,25 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,53 (d, 1H)

**Ejemplo 56: Preparación de 3-cloro-6'-(6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (69)**

Se obtuvieron 0,12 g de 3-cloro-6'-(6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (rendimiento 82%) de la misma manera que en el ejemplo 53, excepto que se utilizó el compuesto (23) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 53.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,76 (brs, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (brs, 1H), 7,61 (brs, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,53 (d, 1H)

**Ejemplo 57: Preparación de 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (70)**

Se obtuvieron 0,13 g de 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3'] biperidinilo (rendimiento 70%) de la misma manera que en el ejemplo 53, excepto que se utilizó el compuesto (24) en lugar del compuesto (20) en el ejemplo 53.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 - 7,88 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,54 (d, 1H)

**Ejemplo 58: Preparación de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']-biperidinil-5-carboxílico (71)**

Se disolvieron 0,50 g de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-formil-[2,3']-biperidil-5-carboxílico (13) (1,81 mmol) preparado en el ejemplo 9 y 0,35 g de 4-morfolinobenceno-1,2-diamina (18) (1,81 mmol) preparado en el ejemplo 12 en nitrobenzono (5,0 ml), y se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 2 horas. El reactivo se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: acetato de etilo / hexano = 1/1) para obtener 0,55 g de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']-biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 68%).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,16 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,58 (br, 1H), 7,12 (br, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,41 (m, 4H)

**Ejemplo 59: Preparación de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (72)**

Se obtuvieron 0,54 g de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 66%) de la misma manera que en el ejemplo 58, excepto que se utilizó el compuesto (19) preparado en el ejemplo 13 en lugar del compuesto (18) en el ejemplo 58.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,14 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,12 (br, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,41 (s, 3H)

**Ejemplo 60: Preparación de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (73)**

Se obtuvieron 0,67 g de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 86%) de la misma manera que en el ejemplo 58, excepto que se utilizó el compuesto (20) en lugar del compuesto (18) en el ejemplo 58.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,19 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 4,02 (s, 3H)

**Ejemplo 61: Preparación de éster metílico de ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (74)**

Se obtuvieron 0,62 g de éster metílico de ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 81%) de la misma manera que en el ejemplo 58, excepto que se utilizó el compuesto (21) en lugar del compuesto (18) en ejemplo 58.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,37 (s, 9H)

**Ejemplo 62: Preparación de éster metílico de ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (75)**

Se obtuvieron 0,64 g de éster metílico de ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 80%) de la misma manera que en el ejemplo 58, excepto que se utilizó el compuesto (22) en lugar del compuesto (18) en el ejemplo 58.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,18 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,00 (s, 3H)

**Ejemplo 63: Preparación de éster metílico de ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (76)**

Se obtuvieron 0,56 g de éster metílico de ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 70%) de la misma manera que en el ejemplo 58, excepto que se utilizó el compuesto (23) en lugar del compuesto (18) en el ejemplo 58.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,21 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,01 (s, 3H)

**Ejemplo 64: Preparación de éster metílico de ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (77)**

Se obtuvieron 0,72 g de éster metílico de ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 78%) de la misma manera que en el ejemplo 58, excepto que se utilizó el compuesto (24) en lugar del compuesto (18) en el ejemplo 58.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,93 (s, 3H)

**Ejemplo 65: Preparación de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (78)**

Se obtuvieron 0,68 g de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 72%) de la misma manera que en el ejemplo 58, excepto que se utilizó el compuesto (25) en lugar del compuesto (18) en el ejemplo 58.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,25 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,87 (br, 2H), 4,03 (s, 3H)

**Ejemplo 66: Preparación de ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (79)**

Se añadieron 4 ml de solución de hidróxido de litio 2 M (metanol / agua = 3/1) a 0,55 g de éster metílico de ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)- [2,3'] biperidinil-5-carboxílico (71) (1,22 mmol) preparado en el ejemplo 58, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol =

5/1) para obtener 0,49 g de cristales de color amarillo, ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 92%).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,20 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,20 (s, 1H)

**Ejemplo 67: Preparación de ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (80)**

Se obtuvieron 0,49 g de ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 89%) de la misma manera que en el ejemplo 66, excepto que se utilizó el compuesto (72) preparado en el ejemplo 59 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 66.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,20 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 2,84 (s, 3H)

**Ejemplo 68: Preparación de ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (81)**

Se obtuvieron 0,49 g de ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 96%) de la misma manera que en el ejemplo 66, excepto que se utilizó el compuesto (73) preparado en el ejemplo 60 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 66.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,15 (s, 2H), 8,54 - 8,43 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,60 (d, 1H)

**Ejemplo 69: Preparación de ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (82)**

Se obtuvieron 0,46 g de 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 93%) de la misma manera que en el ejemplo 66, excepto que se utilizó el compuesto (74) preparado en el ejemplo 61 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 66.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,14 (s, 2H), 8,56 - 8,47 (m, 3H), 7,68 - 7,65 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 1,30 (s, 9H)

**Ejemplo 70: Preparación de ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (83)**

Se obtuvieron 0,47 g de ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 90%) de la misma manera que en el ejemplo 66, excepto que se utilizó el compuesto (75) preparado en el ejemplo 62 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 66.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,13 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,49 - 8,35 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (d, 1H)

**Ejemplo 71: Preparación de ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (84)**

Se obtuvieron 0,42 g de ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 80%) de la misma manera que en el ejemplo 66, excepto que se utilizó el compuesto (76) preparado en el ejemplo 63 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 66.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,51 - 8,44 (m, 3H), 8,07 (d, 1H), 7,42 (s, 1H)

**Ejemplo 72: Preparación de ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (85)**

Se obtuvieron 0,53 g de ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 87%) de la misma manera que en el ejemplo 66, excepto que se utilizó el compuesto (77) preparado en el ejemplo 64 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 66.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,16 (s, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,48 - 8,43 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H)

**Ejemplo 73: Preparación de ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (86)**

Se obtuvieron 0,53 g de ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-carboxílico (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 66, excepto que se utilizó el compuesto (78) preparado en

el ejemplo 65 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 66.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,15 (s, 2H), 8,53 - 8,41 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H)

5 **Ejemplo 74: Preparación de compuesto [3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (87)**

10 Se añadieron 0,49 g de ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il) [2,3'] biperidinil-5-carboxílico (71) (1,12 mmol) preparado en el ejemplo 58 a 5 ml de tetrahidrofurano, y se enfrió a  $-80^\circ\text{C}$ . Se añadieron lentamente 0,09 g de hidróxido de litio y aluminio (2,24 mmol) a la misma. Después de agitar durante 2 horas, la temperatura de la sustancia reaccionante se elevó lentamente hasta temperatura ambiente, y se hizo reaccionar 2 horas más. Se añadió una pequeña cantidad de agua a la misma para terminar la reacción, y se concentró a presión reducida. A continuación, el producto resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) para obtener 0,44 g de cristales de color amarillo, compuesto [3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (87) (rendimiento 93%).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,02 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,35 - 8,29 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,90 - 3,87 (m, 4H), 3,21 - 3,18 (m, 4H)

20 **Ejemplo 75: Preparación de {3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] biperidinil 1-5-il)-metanol (88)**

25 Se obtuvieron 0,41 g de {3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] biperidinil 1-5-il)-metanol (rendimiento 84%) de la misma manera que en el ejemplo 74, excepto que se utilizó el compuesto (72) preparado en el ejemplo 59 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 74.

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,00 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,41 (s, 3H)

35 **Ejemplo 76: Preparación de [3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (89)**

Se obtuvieron 0,41 g de [3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (rendimiento 90%) de la misma manera que en el ejemplo 74, excepto que se utilizó el compuesto (73) preparado en el ejemplo 60 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 74.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,14 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 7,76 (d, 1H)

40 **Ejemplo 77: Preparación de [6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (90)**

45 Se obtuvieron 0,42 g de [6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (rendimiento 95 %) de la misma manera que en el ejemplo 74, excepto que se utilizó el compuesto (74) preparado en el ejemplo 61 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 74.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H)

50 **Ejemplo 78: Preparación de [6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (91)**

Se obtuvieron 0,41 g de [6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil-5-il)-metanol (rendimiento 88%) de la misma manera que en el ejemplo 74, excepto que se utilizó el compuesto (75) preparado en el ejemplo 62 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 74.

55  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,13 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,64 (s, 2H)

**Ejemplo 79: Preparación de [6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil -5-il)-metanol (92)**

60 Se obtuvieron 0,35 g de [6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] biperidinil -5-il)-metanol (rendimiento 75%) de la misma manera que en el ejemplo 74, excepto que se utilizó el compuesto (76) preparado en el ejemplo 63 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 74.

65  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9,11 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,75 (s, 2H)

**Ejemplo 80: Preparación de [6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-il]-metanol (93)**

Se obtuvieron 0,46 g de [6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-il]-metanol (rendimiento 85%) de la misma manera que en el ejemplo 74, excepto que se utilizó el compuesto (77) preparado en el ejemplo 64 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 74.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,07 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 4,83 (s, 2H)

**Ejemplo 81: Preparación de [3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-il]-metanol (94)**

Se obtuvieron 0,44 g de [3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-il]-metanol (rendimiento 79%) de la misma manera que en el ejemplo 74, excepto que se utilizó el compuesto (78) preparado en el ejemplo 65 en lugar del compuesto (71) en el ejemplo 74.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,85 (s, 1H), 8,63 - 8,55 (m, 3H), 8,17 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,72 (s, 2H)

**Ejemplo 82: Preparación de etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (95)**

Se añadieron 0,43 g de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluoruro rofosfina (1,12 mmol) a 0,49 g de ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (79) (1,12 mmol) preparado en el ejemplo 66 disuelto en 1,0 ml de tetrahidrofurano y 1,0 ml de dimetilformamida, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron 0,56 ml de etilamina (1,12 mmol) en solución 2,0 M de tetrahidrofurano a la misma, y se sometió a reflujo bajo calentamiento y agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. A continuación, la mezcla se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía en columna (disolvente de elución: cloroformo/metanol = 20/1) para obtener 0,35 g de etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 68%).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,18 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 3,88 - 3,87 (m, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 4H), 1,27 (t, 3H)

**Ejemplo 83: Preparación de etilamida del ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (96)**

Se obtuvieron 0,37 g de etilamida del ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 69%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto que se utilizó el compuesto (80) preparado en el ejemplo 67 en lugar del compuesto (79) en el ejemplo 82.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,47 (q, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,27 (t, 3H)

**Ejemplo 84: Preparación de etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (97)**

Se obtuvieron 0,45 g de etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 90%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto que se utilizó el compuesto (81) preparado en el ejemplo 68 en lugar del compuesto (79) en el ejemplo 82.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,14 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,43 - 7,36 (m, 3H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 1,27 (t, 3H)

**Ejemplo 85: Preparación de etilamida del ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (98)**

Se obtuvieron 0,46 g de etilamida del ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 95%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto que se utilizó el compuesto (82) preparado en el ejemplo 69 en lugar del compuesto (79) en el ejemplo 82.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,42 - 8,38 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,45 (q, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,26 (t, 3H)

**Ejemplo 86: Preparación de etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (99)**

Se obtuvieron 0,43 g de etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 84%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto que se utilizó el compuesto (83) preparado en el ejemplo 70 en lugar del compuesto (79) en el ejemplo 82.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,12 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,47 (q, 2H), 1,26 (t, 3H)

**Ejemplo 87: Preparación de etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (100)**

Se obtuvieron 0,38 g de etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 74%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto que se utilizó el compuesto (84) preparado en el ejemplo 71 en lugar del compuesto (79) en el ejemplo 82.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,18 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,56 - 8,48 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 1,27 (t, 3H)

**Ejemplo 88: Preparación de etilamida del ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (101)**

Se obtuvieron 0,47 g de etilamida del ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 80%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto que se utilizó el compuesto (85) preparado en el ejemplo 72 en lugar del compuesto (79) en el ejemplo 82.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,15 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 3,45 (q, 2H), 1,27 (t, 3H)

**Ejemplo 89: Preparación de etil amida de ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (102)**

Se obtuvieron 0,43 g de etil amida de ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico (rendimiento 72%) de la misma manera que en el ejemplo 82, excepto que se utilizó el compuesto (86) preparado en el ejemplo 73 en lugar del compuesto (79) en el ejemplo 82.

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ: 9,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 3,44 (q, 2H), 1,27 (t, 3H)

**Ejemplo experimental 1: Ensayo de influjo de calcio del receptor vaniloide**

Con el fin de medir la actividad del derivado de biaril benzoimidazol de la presente invención como antagonista, se llevó a cabo un ensayo de influjo de calcio.

**1) Cultivo celular**

Una línea celular hVR1 - HEK293 es una línea celular en la que una célula de Riñón Embrionario Humano (HEK) 293 se transforma con un gen vaniloide-1 humano (pTRE2hyg-hVR1, 7,8kb). La línea celular puede regular la expresión del VR-1, en función de la administración de un análogo de tetraciclina, doxiciclina. Dos días antes del ensayo de influjo de calcio, la línea celular fue cultivada en medio que contenía doxiciclina para inducir la expresión del VR-1, y se utilizó a continuación. En primer lugar, las células hVR1-HEK293 se cultivaron en matraces T75 hasta tener una densidad aproximadamente del 80%, y, a continuación, se separaron de la parte inferior de los matraces utilizando tripsina. Las células separadas se centrifugaron y se recogieron. A continuación, las células se suspendieron en medio que contenía 1 µg/ml de doxiciclina, y se diluyó hasta tener una concentración de 2 x 10<sup>5</sup> a 4 x 10<sup>5</sup> células/ml. Se añadieron 100 µl de las células suspendidas a cada pocillo de la placa negra de 96 pocillos, se cultivaron a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub> en incubador de células durante dos días, y, a continuación, se utilizaron en el ensayo de influjo de calcio.

**2) Preparación del compuesto de muestra**

El compuesto se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO), y, a continuación, se utilizó para el ensayo de influjo de calcio.

**3) Medición de influjo de calcio**

Con el fin de medir el influjo de calcio in vivo, las células se cultivaron en una solución que contenía Fluo-3/AM, que

es un indicador de calcio, a 37°C durante 90 minutos, a fin de ser permeadas por un colorante fluorescente. A continuación, se lavaron las células tres veces con D-PBS (solución salina tamponada con fosfatos de Dulbecco) que contenía 10 mM de HEPES, y se eliminó el colorante fluorescente que no penetró en las células. Se añadieron 193 µl de D-PBS se añadieron a cada pocillo, y, a continuación, se añadió el compuesto al mismo a varias concentraciones. Para medir la actividad como un antagonista, las células fueron tratadas con 1 µM capsaicina para estimular el influjo de calcio. El efecto inhibitor del compuesto cuando se indujo el influjo de calcio por 1 µM de capsaicina se midió en función de su concentración utilizando un espectrómetro de fluorescencia, y los datos obtenidos fueron sustituidos en una ecuación de Hill para analizar los valores.

- 5
- 10 Los resultados de la evaluación del efecto inhibitor de los compuestos de la presente invención sobre el influjo de calcio se muestran en la tabla 1. El efecto inhibitor sobre el influjo de calcio se midió con una única concentración de los compuestos de la presente invención (200 nM), y el resultado del mismo se muestra en la tabla 2.

Tabla 1

Resultado de la evaluación del efecto inhibitor de los compuestos de la presente invención sobre el influjo de calcio			
Compuesto	Efecto inhibitor IC <sub>50</sub> (nM)	Compuesto	Efecto inhibitor IC <sub>50</sub> (nM)
28	181,3	59	29,5
29	15,9	62	126,1
30	170,9	63	396,7
48	55,1	73	55,2
49	23,1	74	26,2
50	62,3	89	338,2
53	90,4	90	158,1
54	318,7	91	516,5
58	94,5	93	129,1

15

Tabla 2

Resultado de la evaluación del efecto inhibitor sobre el influjo de calcio con una concentración única de los compuestos de la presente invención (200 nM)					
Compuesto	Efecto inhibitor (%)	Compuesto	Efecto inhibitor (%)	Compuesto	Efecto inhibitor (%)
26	5	52	20	78	4,1
27	4	53	37,4	79	3,3
28	2,8	54	14,6	80	-5
29	74,8	55	0,9	81	9,6
30	27,8	56	6,5	82	6,7
31	1,7	57	16,9	83	22,8
32	6	58	39,1	84	6,3
33	4,7	59	82,5	85	4,2
34	13	61	23,4	86	-1,1
35	59,6	62	54,3	87	3,7
36	09,6	63	38,3	88	15,3
37	05,3	64	11,1	89	30
38	11,7	65	30,9	90	42,7
39	3,1	66	0,2	91	27,6
41	-2,1	67	-8,8	92	7,3
42	0,9	68	-2,2	93	41
43	-3,1	69	11,3	94	9,8
44	-1	70	0	95	-0,6
45	3,3	71	7,1	86	18,8
46	7,2	72	-2,9	97	13,3
47	5,7	73	56,1	98	13,2
48	38,7	74	81,3	99	17,5
49	85	75	45,3	100	13
50	46,4	76	7	101	3,7
51	1,1	77	48,9	102	13,2

Tal como se muestra en las tablas 1 y 2, se encontró que el derivado de biaril benzoimidazol de la presente invención tiene un excelente efecto inhibitor sobre el influjo de calcio en células HEK, mostrando así un potente efecto antagonista sobre el receptor vaniloide.

20

**Ejemplo experimental 2: Ensayo de eficacia analgésica**

Con el fin de ensayar la eficacia analgésica del derivado de biaril benzoimidazol de la presente invención, se realizó un ensayo de retorcimiento inducido por PBQ utilizando un ratón.

Un ratón macho ICR de 5 semanas de edad se utilizó como animal experimental, y se utilizó PBQ (fenil-p-quinona, 0,02%) como estimulador químico. Se suspendieron 20 mg del material de ensayo por unidad de peso corporal del ratón en 10 ml de disolvente de Na-CMC y solución salina, y, a continuación, se utilizó. Una hora antes de la administración de PBQ, el material de ensayo y el excipiente se administraron por vía oral, y se administraron 10 ml de PBQ por kg (peso corporal) por vía intraperitoneal. Entre 5 a 10 minutos después de la administración, se midió la frecuencia de retorcimiento de cada individuo de los grupos experimentales, y para la medición de la eficacia analgésica, se calculó la reducción de la frecuencia en comparación con un grupo de control mediante la utilización de la ecuación 1. Los resultados se muestran en la tabla 3.

**[Ecuación 1]**

Efecto inhibidor (%) = [(un grupo de control administrado con excipiente - un grupo administrado con material de ensayo) / un grupo de control administrado con excipiente] x 100

Tabla 3

Compuesto	Efecto inhibidor (%)
29	59 (1 hora)
48	41 (1 hora)
49	49 (2 horas)
50	19 (1 hora)
53	34 (2 horas)
72	31 (0,5 horas)
73	39 (1 hora)

Tal como se muestra en la tabla 3, se encontró que el derivado de biaril benzoimidazol de la presente invención tiene un excelente efecto analgésico.

**Aplicabilidad industrial**

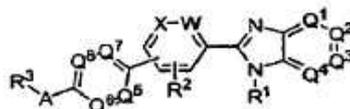
El derivado de biaril benzoimidazol de la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor sobre el influjo de calcio en las células HEK, mostrando así un potente efecto antagonista sobre un receptor vaniloide, y además tiene un excelente efecto analgésico, siendo así útil para la prevención o el tratamiento del dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, ictus, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio como tos, asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de la piel, los ojos y las membranas mucosas, úlceras gástrico-duodenales, enfermedades intestinales inflamatorias, y enfermedades inflamatorias.

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de biaril benzimidazol representado por la siguiente fórmula 1, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo,

5

[Fórmula 1]



en la que,

10  $R^1$  es hidrógeno o  $(CR^aR^a)_mR^b$ ;

m es un número entero de 0, 1 ó 2;

15  $R^a$  y  $R^a$  son cada uno independientemente hidrógeno; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azida; amina; NH (alquilo  $C_{1-6}$ ); N (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; o bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ;

20  $R^b$  es hidrógeno; hidroxilo, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; o bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ;

25  $R^c$  es halógeno; ciano; nitro; azida; fenilo; bencilo; C (=O)  $R^d$ ; C (=O)  $OR^d$ ; C (=O)  $NR^dR^d$ ;  $OR^d$ ; OC (=O)  $R^e$ ; OC (=O)  $OR^e$ ; OC (=O)  $NR^dR^d$ ; Oalquilo  $C_{1-6}$   $OR^d$ ; Oalquilo  $C_{1-6}$   $NR^dR^d$ ;  $SR^d$ ; S (=O)  $R^e$ ; S (=O)<sub>2</sub> $R^e$ ; S (=O)<sub>2</sub>  $NR^dR^d$ ;  $CR^d=NR^d$ ;  $NR^dR^d$ ;  $NR^dC$  (=O)  $R^e$ ;  $NR^dC$  (=O)  $OR^e$ ;  $NR^dC$  (=O)  $NR^dR^d$ ;  $NR^dC$  (=O)  $NR^dR^d$ ;  $NR^dC$  (=O)  $NR^dR^d$ ;  $NR^dS$  (=O)<sub>2</sub>  $R^e$ ;  $NR^dOR^d$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6}$   $NR^dR^d$ ; o  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6}$   $OR^d$ ;

$R^d$ ,  $R^d$ ,  $R^d$  y  $R^d$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $R^e$ ;

30  $R^e$  es fenilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo  $C_{1-4}$ ), y N (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo  $C_{1-4}$ ), y N (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>; alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo  $C_{1-4}$ ), y N (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>; ácido fosfórico;

40  $R^2$  es hidrógeno; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; heterocicloalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; C (=O)  $R^d$ ; C (=O)  $OR^d$ ; C (=O)  $NR^dR^d$ ;  $OR^d$ ; OC (=O)  $R^e$ ; OC (=O)  $OR^e$ ; OC (=O)  $NR^dR^d$ ; O alquilo  $C_{1-6}$   $OR^d$ ; O alquilo  $C_{1-6}$   $NR^dR^d$ ;  $SR^d$ ; S (=O)  $R^e$ ; S (=O)<sub>2</sub> $R^e$ ; S (=O)<sub>2</sub> $NR^dR^d$ ;  $CR^d=NR^d$ ;  $NR^dR^d$ ;  $NR^dC$  (=O)  $R^e$ ;  $NR^dC$  (=O)  $OR^e$ ;  $NR^dC$  (=O)  $NR^dR^d$ ;  $NR^dC$  (=O)  $NR^dR^d$ ;  $NR^dS$  (=O)<sub>2</sub>  $R^e$ ;  $NR^dOR^d$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6}$   $NR^dR^d$ ; o  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6}$   $OR^d$ ;

55  $R^f$  es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; halógeno; azida; nitro; ciano; fenilo; bencilo; C (=O)  $R^d$ ; C (=O)  $OR^d$ ; C (=O)  $NR^dR^d$ ;  $OR^d$ ; OC (=O)  $R^e$ ; OC (=O)  $OR^e$ ; OC (=O)  $NR^dR^d$ ; O alquilo  $C_{1-6}$   $OR^d$ ; O alquilo  $C_{1-6}$   $NR^dR^d$ ;  $SR^d$ ; S (=O)  $R^e$ ; S (=O)<sub>2</sub>  $R^e$ ; S

$(=O)_2 NR^d R^d$ ;  $CR^d = NR^d$ ;  $NR^d R^d$ ;  $NR^d C (=O) R^e$ ;  $NR^d C (=O) OR^e$ ;  $NR^d C (=O) NR^d R^d$ ;  $NR^d C (=NR^d) NR^d R^d$ ;  $NR^d S (=O)_2 R^e$ ;  $NR^d OR^d$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6} NR^d R^d$ ; o  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6} OR^d$ ;

A es  $(CR^g R^g)_p$  Z o Z  $(CR^g R^g)_p$ ;

5

p es un número entero de 0, 1 ó 2;

Z es C (=O); C (=O) O; C (=O)  $NR^d$ ; C (=NR<sup>d</sup>); C (=NR<sup>d</sup>)  $NR^d$ ; C (=O) alquilo  $C_{1-6} C(=O)$ ; C (=O) alquilo  $C_{1-6} O$ ; C (=O) alquilo  $C_{1-6} S$ ; C (=O) alquilo  $C_{1-6} S (=O)_2$ ; C (=O) alquilo  $C_{1-6} NR^d$ ; O; OC (=O); OC (=O)  $NR^d$ ; OC (=O)  $NR^d S (=O)_2$ ; O alquilo  $C_{1-6} C (=O)$ ; O alquilo  $C_{1-6} O$ ; O alquilo  $C_{1-6} S$ ; O alquilo  $C_{1-6} S (=O)_2$ ; O alquilo  $C_{1-6} NR^d$ ; S; S alquilo  $C_{1-6} C (=O)$ ; S alquilo  $C_{1-6} O$ ; S alquilo  $C_{1-6} S$ ; S alquilo  $C_{1-6} S (=O)_2$ ; S alquilo  $C_{1-6} NR^d$ ; S (=O); S (=O)<sub>2</sub>; S (=O)<sub>2</sub>  $NR^d$ ; S (=O)<sub>2</sub>  $NR^d C (=O)$ ; S (=O)<sub>2</sub>  $NR^d C (=O) O$ ; S (=O)<sub>2</sub>  $NR^d C (=O) NR^d$ ; S (=O)<sub>2</sub> alquilo  $C_{1-6} C(=O)$ ; S (=O)<sub>2</sub> alquilo  $C_{1-6} O$ ; S (=O)<sub>2</sub> alquilo  $C_{1-6} S$ ; S (=O)<sub>2</sub> alquilo  $C_{1-6} S (=O)_2$ ; S (=O)<sub>2</sub> alquilo  $C_{1-6} NR^d$ ;  $NR^d$ ;  $NR^d C (=O)$ ;  $NR^d C (=O) O$ ;  $NR^d C (=O) NR^d$ ;  $NR^d C (=NR^d) NR^d$ ;  $NR^d S (=O)_2$ ;  $NR^d S (=O)_2 NR^d$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6} C (=O)$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6} O$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6} S$ ;  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6} S (=O)_2$ ; ó  $NR^d$  alquilo  $C_{1-6} NR^d$ ;

10

15

$R^g$  y  $R^g$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano; azida; amina; NH (alquilo  $C_{1-6}$ ), N (alquilo  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ; o bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^c$ ;

20

$R^3$  es hidrógeno; halógeno; nitro; hidroxilo; ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; heterocicloalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ; o heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^f$ ;

25

30

35

$Q^1$  es N ó  $CR^4$ ;

$Q^2$  es N o  $CR^5$ ;

$Q^3$  es N o  $CR^5$ ;

$Q^4$  es N o  $CR^4$ ;

40

$Q^5$  es N;

$Q^6$  es N o  $CR^7$ ;

$Q^7$  es N o  $CR^6$ ;

$Q^8$  es N o  $CR^7$ ;

W es N o  $CR^8$ ;

45

X es N o  $CR^8$ ;

$R^4$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^7$  son iguales o diferentes entre sí, y cada uno independientemente es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; cicloalqueno que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heterocicloalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; C (=O)  $R^i$ ; C (=O)  $OR^i$ ; C (=O)  $NR^i R^i$ ;  $OR^i$ ; OC (=O)  $R^i$ ; OC (=O)  $OR^i$ ; OC (=O)  $NR^i R^i$ ; O alquilo  $C_{1-6} OR^i$ ; O alquilo  $C_{1-6} NR^i R^i$ ;  $SR^i$ ; S (=O)  $R^i$ ; S (=O)  $R^i$ ; S (=O)<sub>2</sub>  $NR^i R^i$ ;  $CR^i = NR^i$ ;  $NR^i R^i$ ;  $NR^i C (=O) R^i$ ;  $NR^i C (=O) OR^i$ ;  $NR^i C (=O) NR^i R^i$ ;  $NR^i C (=NR^i) NR^i R^i$ ;  $NR^i S (=O)_2 R^i$ ;  $NR^i OR^i$ ;  $NR^i$  alquilo  $C_{1-6} NR^i R^i$ ;  $NR^i$  alquilo  $C_{1-6} OR^i$ ; los dos grupos de  $R^4$  y  $R^5$ , o  $R^4$  y  $R^5$  pueden formar un compuesto monocíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros, que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; los dos grupos de  $R^4$  y  $R^5$ , o  $R^4$  y  $R^5$  pueden formar un compuesto bicíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 6, 7, 8, 9, 10, u 11 miembros, que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno,

50

55

60

65

oxígeno y azufre; los dos grupos de  $R^6$  y  $R^7$ , o  $R^6$  y  $R^7$  pueden formar un compuesto monocíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 5, 6, o 7 miembros que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o los dos grupos de  $R^6$  y  $R^7$ , o  $R^6$  y  $R^7$  pueden formar un compuesto bicíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado de 6, 7, 8, 9, 10, o 11 miembros, que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

$R^h$  es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; cicloalqueno que tiene de 5 a 8 átomos de carbono; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; halógeno; azida; nitro, ciano, fenilo, bencilo; C(=O)R<sup>i</sup>; C(=O)OR<sup>i</sup>; C(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; OR<sup>i</sup>; OC(=O)R<sup>i</sup>; OC(=O)OR<sup>i</sup>; OC(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>i</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; SR<sup>i</sup>; S(=O)R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; CR<sup>i</sup>=NR<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)R<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)OR<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>OR<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>i</sup>;

$R^i$ ,  $R^j$ ,  $R^k$  y  $R^l$  son cada uno independientemente hidrógeno o R<sup>i</sup>;

$R^j$  es fenilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; cicloalqueno que tiene de 5 a 8 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; heterocicloalquilo que tiene 3 a 5 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que comprende hidroxilo, halógeno, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amina, NH (alquilo C<sub>1-4</sub>) y N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, o ácido fosfórico;

$R^8$  y  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y cada uno independientemente es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, ciano; azida; amina; alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; haloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; alqueno que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; alquino que tiene de 2 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; bicicloalquilo que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; cicloalqueno que tiene 3 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; bicicloalqueno que tiene de 8 a 14 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heterocicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heterobicicloalquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; fenilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; naftilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; bencilo sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; heteroarilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido con uno o más  $R^h$ ; C(=O)R<sup>i</sup>; C(=O)OR<sup>i</sup>; C(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; OR<sup>i</sup>; OC(=O)R<sup>i</sup>; OC(=O)OR<sup>i</sup>; OC(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>i</sup>; O alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; SR<sup>i</sup>; S(=O)R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>; S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; CR<sup>i</sup>=NR<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)R<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)OR<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>C(=O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>C(=NR<sup>i</sup>)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup>OR<sup>i</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>; NR<sup>i</sup> alquilo C<sub>1-6</sub>OR<sup>i</sup>; los dos grupos de  $R^8$  y  $R^8$  pueden formar un compuesto monocíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado que tiene 5, 6, o 7 miembros que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o los dos grupos  $R^8$  y  $R^8$  pueden formar un compuesto bicíclico saturado, parcialmente saturado, o insaturado que tiene 6, 7, 8, 9, 10, o 11 miembros que está mono, di, tri, o tetrasustituido o no sustituido con un átomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

2. Derivado de biaril benzoimidazol representado por la siguiente fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo, en el que el compuesto de fórmula 1 se selecciona del grupo que comprende

- 1) {5-cloro-6-[4-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol,
- 5 2) (5-cloro-6-{4-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-fenil}-piridin-3-il)-metanol,
- 3) {5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol,
- 4) {6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 10 5) {6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 6) {6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b]-piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 15 7) {6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-il}-metanol,
- 8) {5-cloro-6-[4-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-il}-metanol,
- 9) ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico,
- 20 10) ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 11) ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 12) ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo [4,5-b] piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 25 13) ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 14) éster metílico del ácido 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotínico,
- 30 15) éster metílico del ácido 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 16) éster metílico del ácido 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 17) éster metílico del ácido 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 35 18) éster metílico del ácido 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-nicotínico,
- 19) éster metílico del ácido acético 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-ilo,
- 40 20) éster metílico del ácido acético 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 21) éster metílico del ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 22) éster metílico del ácido acético 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 45 23) éster metílico del ácido acético 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-ilo,
- 24) 5-cloro-N-etil-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-nicotinamida,
- 25) 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 50 26) 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 27) 6-[4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 55 28) 6-[4-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-N-etil-nicotinamida,
- 29) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 30) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 60 31) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 32) éster metílico del ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 65 33) éster metílico del ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico,

- 34) éster metílico del ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 5 35) éster metílico del ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 36) éster metílico del ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 37) ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 10 38) ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 39) ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 40) ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 15 41) ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 42) ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-carboxílico,
- 43) ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 20 44) ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 45) [3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)- [2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,
- 25 46) {3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-il}-metanol,
- 47) [3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,
- 48) [6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,
- 30 49) [6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3'] bipiridinil-5-il]-metanol,
- 50) [6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,
- 35 51) [6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,
- 52) [3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-il]-metanol,
- 53) etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 40 54) etilamida del ácido 3-cloro-6'-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 55) etilamida del ácido 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 45 56) etilamida del ácido 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 57) etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 50 58) etilamida del ácido 6'-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 59) etilamida del ácido 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-[2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 60) etilamida del ácido 3-cloro-6'-(4,6-dibromo-1H-benzoimidazol-2-il)- [2,3']bipiridinil-5-carboxílico,
- 55 61) 5-cloro-6-[4-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-piridin-3-carbaldehído,
- 62) 6-[4-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído,
- 63) 6-[4-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-fenil]-5-cloro-piridin-3-carbaldehído,
- 60 64) 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol,
- 65) 2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-6-terc-butil-1H-benzoimidazol,
- 65 66) 6-bromo-2-[4-(5-bromometil-3-cloro-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,

- 67) 2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol,
- 5 68) 6-terc-butil-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,
- 69) 6-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,
- 70) 6-cloro-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-1H-benzoimidazol,
- 10 71) 4-bromo-2-[4-(3-cloro-5-vinil-piridin-2-il)-fenil]-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol,
- 72) 6'-(6-terc-butil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3']bipiridinilo,
- 73) 3-cloro-6'-(6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3']bipiridinilo,
- 15 74) 6'-(6-bromo-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3']bipiridinilo,
- 75) 3-cloro-6'-(6-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-5-vinil-[2,3']bipiridinilo, y
- 20 76) 6'-(4-bromo-6-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-3-cloro-5-vinil-[2,3']bipiridinilo.
3. Composición de antagonista del receptor vaniloide que comprende el derivado de biaril benzoimidazol, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo, según la reivindicación 1 ó 2.
- 25 4. Composición farmacéutica que comprende el derivado de biaril benzoimidazol, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo, según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición previene o trata una enfermedad seleccionada del grupo que comprende dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, ictus, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome del intestino irritable, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de la piel, ojos y membranas mucosas, úlceras gástricas, duodenales, enfermedades intestinales inflamatorias, y enfermedades inflamatorias.
- 30 5. Utilización del derivado de biaril benzoimidazol, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo, según la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o
- 35 prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, ictus, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome del intestino irritable, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de la piel, ojos y membranas mucosas, úlceras gástricas, duodenales, enfermedades intestinales inflamatorias, y enfermedades inflamatorias.
- 40 6. Derivado de biaril benzoimidazol, o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o tautómero del mismo, según la reivindicación 1 ó 2, para utilizar en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende dolor,
- 45 dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, migraña, artralgia, neuropatías, lesión nerviosa, neuropatía diabética, enfermedad neurológica, neurodermatitis, ictus, hipersensibilidad de la vejiga, síndrome del intestino irritable, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, quemaduras, psoriasis, prurito, vómitos, irritación de la piel, ojos y membranas mucosas, úlceras gástricas, duodenales, enfermedades intestinales inflamatorias, y enfermedades inflamatorias.