

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 883**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 235/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2017** **PCT/US2017/051610**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018** **WO18053161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2017** **E 17851543 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3512840**

54 Título: **Nuevos derivados de benzimidazol sustituidos utilizados como inhibidores de la D-aminoácido oxidasa (DAAO)**

30 Prioridad:

14.09.2016 US 201662394479 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2024

73 Titular/es:

TSENG, YUFENG, JANE (25.0%)
70 Masters Mill Court
Stafford, VA 22556-8616, US;
NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY (25.0%);
NATIONAL YANG MING CHIAO TUNG
UNIVERSITY (25.0%) y
NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES
(25.0%)

72 Inventor/es:

TSENG, YUFENG JANE;
LIU, YU-LI;
SUN, CHUNG-MING;
LAI, WEN-SUNG;
LIU, CHIH-MIN y
HWU, HAI-GWO

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 974 883 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 benzimidazol sustituidos utilizados como inhibidores de la D-aminoácido oxidasa (DAAO)

5 **Referencia cruzada a una solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º de serie 62/394.479, presentada el 14 de septiembre de 2016.

10 **Campo de la invención**

La invención se refiere a inhibidores de la D-aminoácido oxidasa (DAAO). En particular, la presente invención proporciona nuevos derivados de benzimidazol sustituidos utilizados como inhibidores de DAAO y para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurológicos.

15 **Antecedentes de la invención**

Se ha descrito que el mecanismo regulador aberrante de la transmisión de glutamato en el receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) es una de las neuropatologías de la esquizofrenia. El receptor es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades estructurales del receptor 1 de NMDA (NR1) y NR2. La modulación del sitio de unión a glicina del receptor de NMDA puede mejorar la función cognitiva y los síntomas negativos en la esquizofrenia. Se descubrió que la D-aminoácido oxidasa (DAAO) participa en el proceso de activación del receptor de NMDA. Los sustratos de DAAO, especialmente la D-serina, pueden unirse al sitio de glicina del receptor de NMDA como coagonista. Esto, a su vez, puede regular la apertura del canal de calcio del receptor de NMDA. Se ha descubierto que la D-serina inhibe la corriente mediada por el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) en las neuronas del hipocampo de rata. Por tanto, se planteó la hipótesis de que DAAO estaba implicado en la patogénesis de la esquizofrenia. Como el receptor NMDA también participaba en el trastorno afectivo, es probable que la inhibición de la DAAO pueda elevar la función de NMDA y mejorar tanto los síntomas de la esquizofrenia como los del trastorno afectivo depresivo.

Los inhibidores conocidos de DAAO incluyen ácido benzoico, ácidos pirrol-2-carboxílicos y ácidos indol-2-carboxílicos. En la literatura se han descrito derivados de indol y particularmente ciertos indol-2-carboxilatos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y lesiones neurotóxicas. El documento EP 396124 describe indol-2-carboxilatos y derivados para el tratamiento o manejo de lesiones neurotóxicas resultantes de un trastorno del SNC o evento traumático o en el tratamiento o manejo de una enfermedad neurodegenerativa. Las patentes de Estados Unidos Nos. 5.373.018; 5.374.649; 5.686.461; 5.962.496 y 6.100.289 describen el tratamiento de lesiones neurotóxicas y enfermedades neurodegenerativas utilizando derivados de indol. El documento WO 03/039540 describe inhibidores de DAAO, incluidos ácidos indol-2-carboxílicos, y procedimientos para mejorar el aprendizaje, la memoria y la cognición, así como procedimientos para tratar trastornos neurodegenerativos. La solicitud de patente No. WO/2005/089753 describe análogos de benzisoxazol y procedimientos para tratar trastornos mentales, tales como la esquizofrenia. El documento WO/2015/168346 describe una lista de compuestos conocidos como inhibidores de DAAO. El documento EP 1 336 602 se refiere a profármacos de nitrato capaces de liberar óxido nítrico de forma controlada y selectiva y a su uso para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, isquémicas y proliferativas. El documento WO 2009/086731 se refiere a compuestos benzodimidazo que comprenden dos grupos funcionales que pueden combinarse con los residuos de cisteína en el monómero u oligómero de la enzima H⁺, K⁺-ATP. El documento GB 2 174 988 se refiere a intermedios para derivados de piridil alquil-tio-benzimidazol. El documento EP 0 198 208 se refiere a derivados de benzimidazol sustituidos, procedimientos para su preparación, composiciones que comprenden los derivados de benzimidazol y su uso como inhibidores del ácido gástrico. El documento EP 0 240 158 se refiere a derivados de benzimidazol para su uso para inhibir la adenosina trifosfatasa dependiente del ion potasio y, por tanto, para su uso en el tratamiento de úlceras gástricas y/o duodenales. Cereda E et al., Eur J Med Chem, 1987, 22, 527-537, se refiere a 2-(-piridilmetil-sulfinil)-benzimidazoles con actividades antisecretoras y antiulcerosas. El documento WO 95/00478 se refiere a ariltriflatos útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

55 Existe la necesidad de desarrollar fármacos candidatos que tengan un efecto inhibidor de DAAO para tratar diversos trastornos neurológicos y físicos.

Características de la invención

60 La presente invención pertenece a una lista de derivados de benzimidazol sustituidos utilizados como inhibidores de DAAO y para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurológicos.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I), en la que cada sustituyente se describe en el presente documento.

65

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención.

5 La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento para inhibir a.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad asociada con la inhibición de DAAO en un sujeto.

10 En algunas realizaciones, la enfermedad son dominios de síntomas de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, depresión, síndrome de Tourette, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), analgésicos, pérdida de memoria y/o cognición asociada con enfermedades neurodegenerativas o pérdida de la función neuronal característica de las enfermedades neurodegenerativas. Ciertas realizaciones incluyen deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra que, en comparación con el grupo MK-801, diferentes dosis de RS-D7, fármaco 12083 y profármaco 28095 pueden rescatar la hiperlocomoción inducida por MK-801.

20 La Figura 2 muestra que diferentes dosis de RS-D7, fármaco 12083 y profármaco 28095 rescatan la anhedonia después de la inyección aguda de MK-801.

La Figura 3 muestra una reducción significativa de IBP después de inyecciones agudas de MK-801.

25 **Descripción detallada de la invención**

Tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "y" y "el" o "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cuando en el presente documento se utilizan intervalos para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en los mismos. El término "o" se refiere a "y/o", a menos que se indique explícitamente que se refiere únicamente a alternativas o a menos que las alternativas sean mutuamente excluyentes. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error estadístico experimental). El término "que comprende" (y términos relacionados, tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras realizaciones determinadas, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, procedimiento o proceso, o similares, descritos en el presente documento, pueden "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

40 **Definiciones**

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₅). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁ - C₁₀). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁ - C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁ - C₆). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁ - C₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁ - C₃). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁ - C₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅ - C₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅ - C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂ - C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₃ - C₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (iso-propilo), 1-butilo (n-butilo), 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

60 "Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-alquilo, donde alquilo es una cadena de alquilo como se define anteriormente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la

molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), 1-propenilo (es decir, alilo), 1-butenilo, 1-pentenilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

"Ariilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos aromáticos mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos aromáticos contiene sólo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones pi deslocalizado $(4n+2)$ cíclico según la teoría de Huckel. El sistema de anillos del que se derivan los grupos ariilo incluye, pero sin limitarse a los mismos, grupos, tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetrafina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales ariilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, ariilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones pi $(4n+2)$ cíclico deslocalizado según la teoría de Huckel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzopirranilo, benzopirranilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinofinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenczo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizililo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo, tal como se define anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, ariilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-$

$S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileo lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique lo contrario.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos abarcadas dentro del término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a las mismas, las siguientes: acetato, ascorbato, adipato, alginato, aspirato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, ciclopentano propionato, dietilacético, digluconato, diclorhidrato, dodecilsulfonato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etanosulfonato, fórmico, fumarato, gluceptato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, glicolilarsanilato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, hidroxinaftoato, yoduro, isonicotínico, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, metanosulfonato, mucato, 2-naftalenosulfonato, napsilato, nicotinato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, pectinato, persulfato, fosfato/difosfato, pimélico, fenilpropiónico, poligalacturonato, propionato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tiocianato, tosilato, trietioduro, trifluoroacetato, undeconato, valerato y similares. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero sin limitarse a las mismas, sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. También se incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, dicitlohexilaminas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. También se incluyen los grupos básicos que contienen nitrógeno que pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

El término "sujeto" incluye organismos vivos, tales como humanos, monos, vacas, ovejas, caballos, cerdos, ganado vacuno, cabras, perros, gatos, ratones, ratas, células cultivadas y especies transgénicas de los mismos. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

El término "administrar" incluye vías de administración que permiten que el principio activo de la invención realice su función prevista.

El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a un procedimiento para reducir los efectos de una enfermedad o afección. El tratamiento también puede referirse a un procedimiento para reducir la causa subyacente de la enfermedad o afección en sí, en lugar de solo los síntomas. El tratamiento puede ser cualquier reducción de los niveles nativos y puede ser, pero sin limitarse a los mismos, la ablación completa de la enfermedad, afección o los síntomas de la enfermedad o afección.

El término "prevenir", "prevención" o "que previene" significa inhibición de o evitar los síntomas asociados con la enfermedad objetivo.

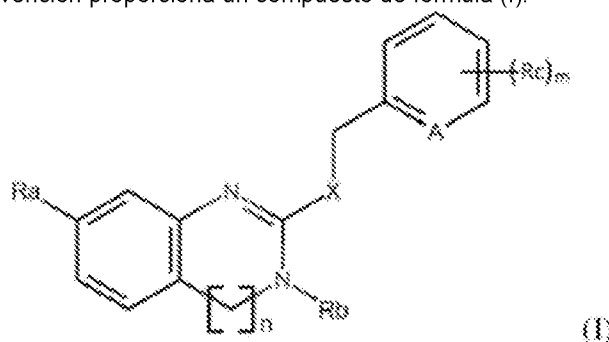
La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de un compuesto, material o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

El término "trastorno neurológico" se refiere a cualquier afección indeseable del sistema nervioso central o periférico de un mamífero. El término "trastorno neurológico" incluye enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades neuropsiquiátricas (por ejemplo, esquizofrenia y ansiedades, tales como trastorno de ansiedad generalizada). Los trastornos neurológicos de ejemplo incluyen MLS (ataxia cerebelosa), enfermedad de Huntington, síndrome de Down, demencia por infarto múltiple, estado epiléptico, lesiones contusivas (por ejemplo, lesión de la médula espinal y lesión en la cabeza), neurodegeneración inducida por infección viral (por ejemplo, SIDA, encefalopatías), epilepsia, olvidos benignos, traumatismo craneoencefálico cerrado, trastornos del sueño, depresión (por ejemplo, trastorno bipolar), demencias, trastornos del movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno de estrés posttraumático y similares. "Trastorno neurológico" también incluye cualquier afección indeseable asociada con el trastorno. Por ejemplo, tratar un trastorno

neurodegenerativo incluye tratar la pérdida de memoria y/o la pérdida de cognición asociada con un trastorno neurodegenerativo. Esto también incluiría tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

5 **Compuestos de la presente invención**

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que

n es 0,

X es -S(=O)-;

A es N;

R_a es -OR_{a2}, -OC(=O)R_{a3} o -OC(=O)-T-OR_{a4}; en los que

R_{a2} es fosfonato o diarilfosfonato;

R_{a3} es alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado, alquenilo C₂₋₁₅ lineal o ramificado, -T-cicloalquilo C₃₋₁₀, -T-arilo C₆₋₁₀, -T-heteroarilo C₅₋₁₀;

R_{a4} es alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

R_b es H, y en el que se incluyen los tautómeros;

cada uno de R_c es independientemente alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado, alcoxilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

m es 3;

-T- está ausente, o alquilenos C₁₋₃;

en la que el heteroarilo contiene al menos un heteroátomo, siendo cada heteroátomo independientemente S, N u O;

en la que el alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alquilenos están cada uno independientemente sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente;

en la que el sustituyente es cada uno independientemente un halógeno, nitro, alquilo C₁₋₁₅ lineal o ramificado, o alcoxi C₁₋₁₅ lineal o ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, R_a es -OC(=O)R_{a3}, en el que R_{a3} es independientemente terc-butilo; alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con halógeno, o terc-butilo; alquenilo C₂₋₁₀ lineal o ramificado; cicloalquilo C₃₋₁₀; -alquilen C₁₋₃-cicloalquilo C₃₋₁₀; -arilo C₆₋₁₀ no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₁₀, nitro, alcoxi C₁₋₁₅ o halógeno; -heteroarilo C₅₋₁₀ no sustituido o sustituido con alcoxi C₁₋₁₀.

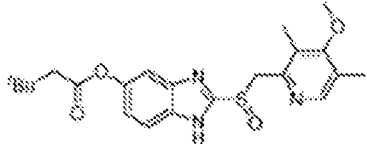
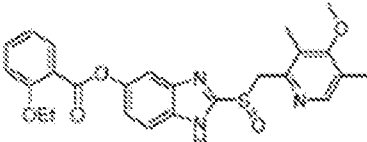
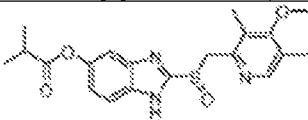
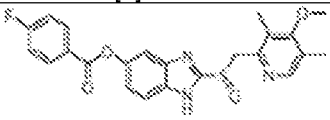
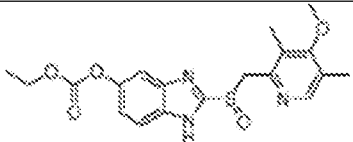
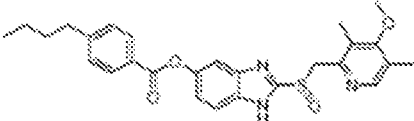
En algunas realizaciones, R_a es -OC(=O)R_{a3}, en el que R_{a3} es terc-butilo; alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con halógeno o terc-butilo; -arilo C₆₋₁₀ no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₁₀, nitro, alcoxi C₁₋₁₅ o halógeno; cicloalquilo C₃₋₁₀; alquenilo C₂₋₁₀ lineal o ramificado; heteroarilo -C₅₋₁₀. En algunas realizaciones, R_a es -OC(=O)R_{a3}, en el que R_{a3} es terc-butilo; alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado no sustituido o sustituido con halógeno o terc-butilo; -fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C₁₋₆, nitro, alcoxi C₁₋₄ o halógeno; cicloalquilo C₃₋₆; alquenilo C₂₋₆ lineal o ramificado; -heteroarilo C₅₋₆. En algunas realizaciones adicionales, cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo o ciclohexilo.

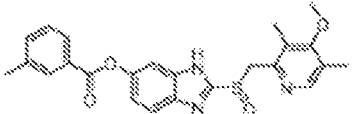
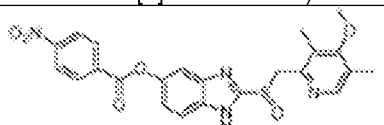
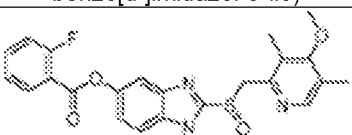
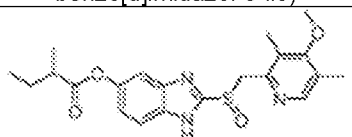
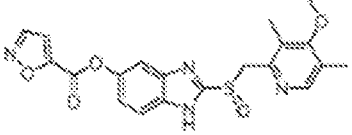
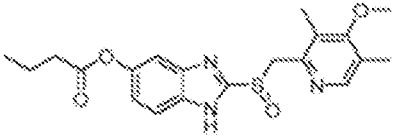
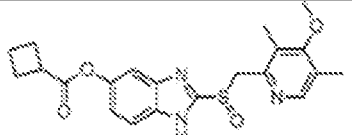
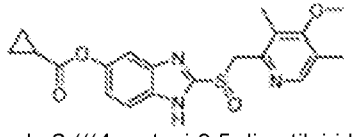
En algunas realizaciones adicionales, heteroarilo es pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrahidrofuranilo, furanilo, dioxolanilo, tetrahidrotiofenilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxatolanilo, piperidinilo, piridinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidropirranilo, piranilo, dioxanilo, tianilo, tiopiranilo, morfolinilo, oxazinilo o tiazinilo. En realizaciones adicionales, heteroarilo es furanilo, isoxazolilo o tiofenilo.

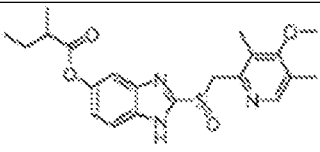
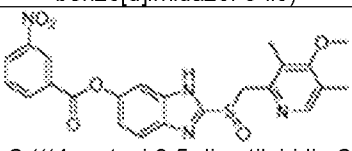
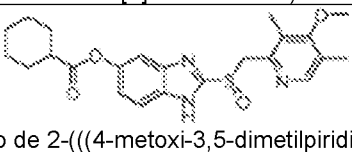
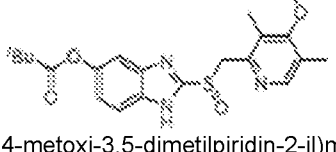
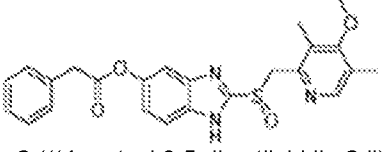
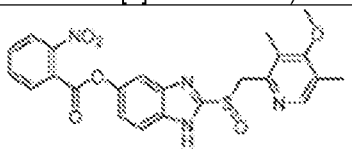
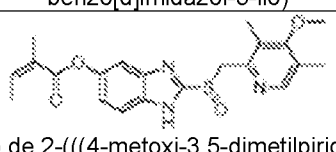
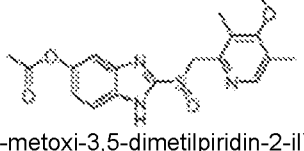
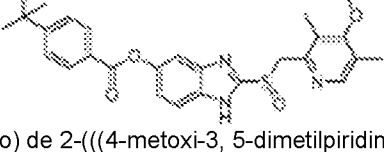
En algunas realizaciones, R_a es -O-fosfato o -OC(=O)-alquilo C₁₋₆.

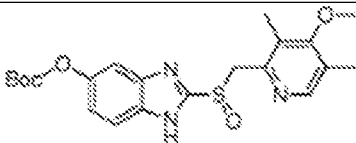
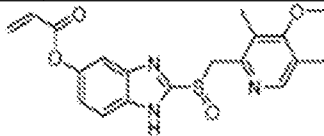
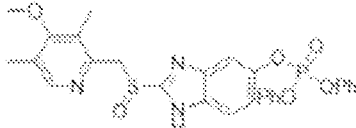
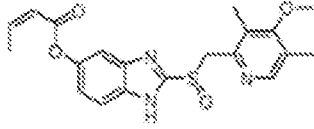
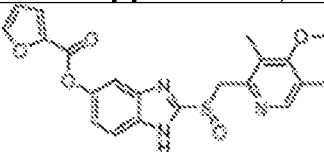
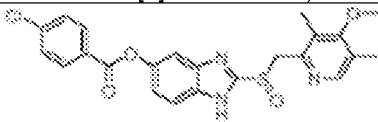
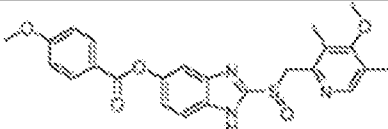
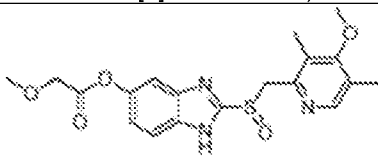
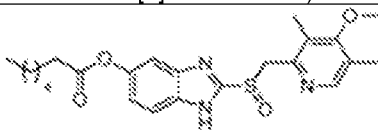
En algunas realizaciones, cada R_c es independientemente alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado.

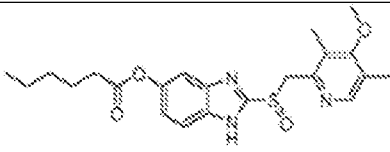
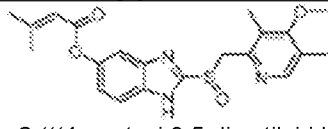
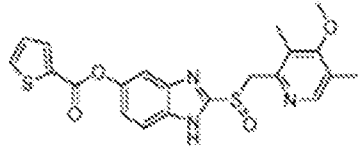
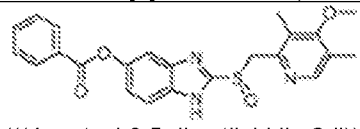
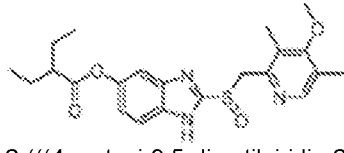
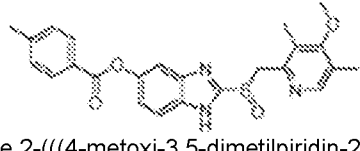
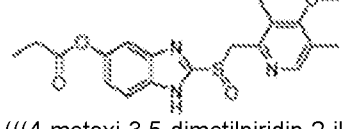
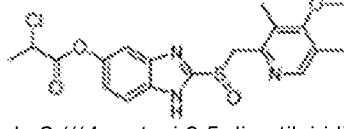
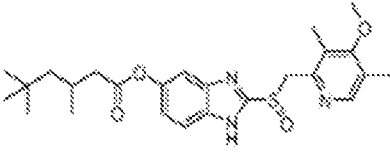
En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:

NCTU-SUN-ID	PM	Estructura química
25030	429,17	 (3,3-dimetilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
28096	479,55	 (2-etoxibenzoato de 2-(((5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25016	415,16	 (pentanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
12130	508,43	 (6-bromohexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridina -2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
27077	401,48	 Isobutirato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo
21129	453,12	 (4-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25032	403,12	 ((2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) carbonato de etilo)
26098	491,61	 (4-butilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

21127	449, 14	 (3-metilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25017	480, 11	 (4-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
12128	455, 18	 (3-ciclopentilpropanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
11021	453, 12	 (2-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25029	415, 16	 (2-metilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
11023	426, 10	 (isoxazol-5-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
26096	401, 48	 (butirato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25027	413, 14	 (Ciclobutanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
28092	399, 13	 (ciclopropanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

12127	415,5	 (2-metilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21126	480,11	 (3-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
26097	441,55	 (ciclohexanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25015	415,16	 (pivalato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
28094	449,52	 (2-fenilacetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
28091	480,11	 (2-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21130	413,14	 ((Z)-2-metilbut-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21122	373,11	 (acetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
11030	491,61	 (4-(terc-butil)benzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

21132	431,15	 (2-(((4-metoxi-3,5)-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)carbonato de terc-butilo
12123	385,44	 (acrilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinilo)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
13084	563,56	 difenil fosfato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo
12124	399,46	 ((Z)-but-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
12122	425,46	 (furan-2-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21125	469,09	 4-clorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo
11020	465,13	 (4-metoxibenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25031	403,12	 (2-metoxiacetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21128	443,19	 heptanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo

27076	429,53	 Hexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo
12125	413,49	 (3-metilbut-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
25028	441,08	 (tiofen-2-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21124	435,13	 (benzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
28093	429,53	 (2-etilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
28087	449,14	 (4-metilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21123	387,13	 (propionato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
21131	421,09	 (2-cloropropanoato de de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
28095	471,61	 3,5,5-trimetilhexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo

11031	487,93	(3-cloro-4-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
-------	--------	--

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

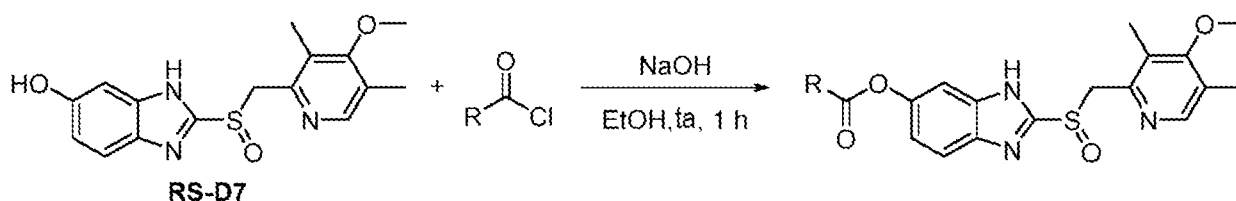
La presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener todos, independientemente unos de otros, configuración (R) o configuración (S). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las Fórmulas estructurales de la invención, se entiende que tanto las configuraciones (R) como (S) del carbono quiral y, por tanto, tanto los enantiómeros como las mezclas de los mismos, están abarcadas dentro del Fórmula. Cuando se representa una configuración particular, se entiende ese enantiómero (ya sea (R) o (S), en ese centro). De manera similar, cuando se cita el nombre de un compuesto sin una designación quiral para un carbono quiral, se entiende que el nombre abarca tanto las configuraciones (R) como (S) del carbono quiral y, por tanto, los enantiómeros individuales y sus mezclas.

La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. De este modo, los enantiómeros son objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto como antípodas levógiras como dextrógiras, en forma de racematos y en forma de mezclas de ambos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante separación de una mezcla según procedimientos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, se puede llevar a cabo una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros se puede realizar en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de Fórmula I o se puede realizar en un producto racémico final. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. Cuando los compuestos de esta invención son capaces de tautomerización, todos los tautómeros individuales, así como sus mezclas, están incluidos en el alcance de esta invención. La presente invención incluye todos estos isómeros, así como sales, solvatos (incluidos hidratos) y sales solvatadas de dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros y mezclas de los mismos.

Procedimientos generales de preparación de los compuestos de la presente divulgación

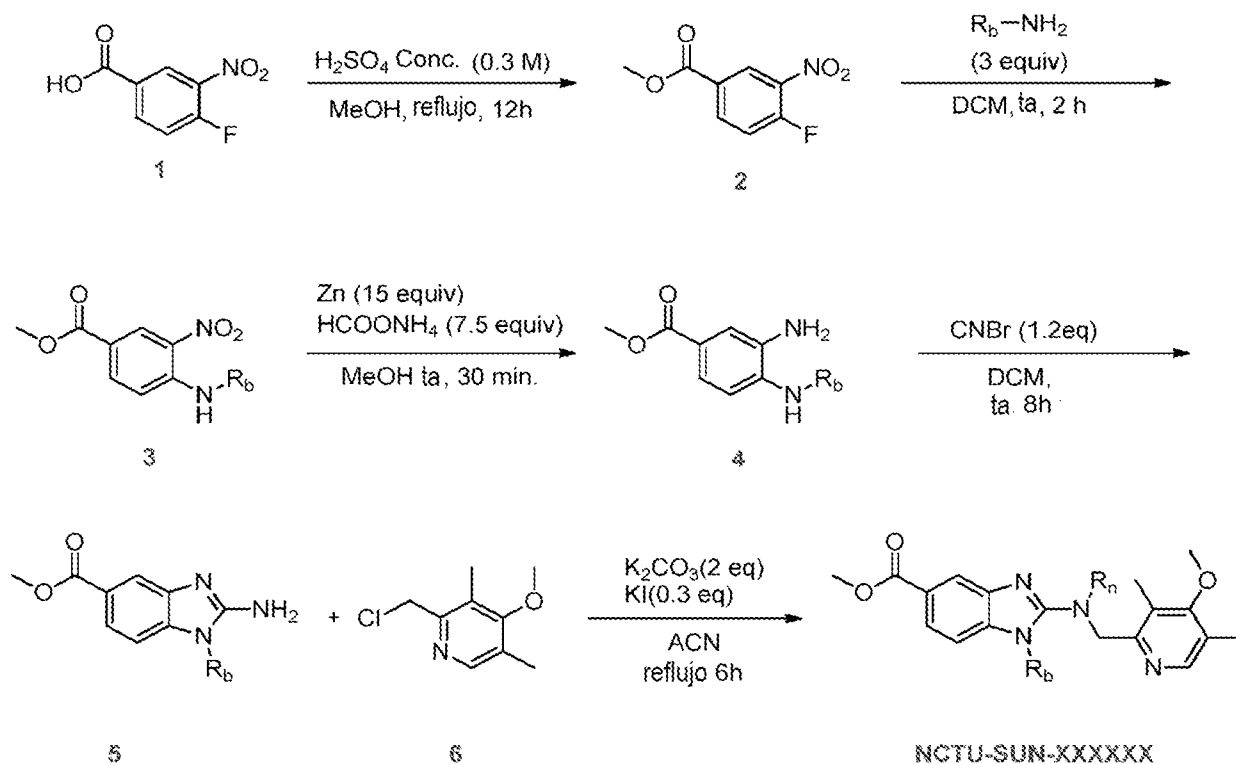
Los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención se preparan según procedimientos químicos sintéticos generales. La preparación de las realizaciones de los compuestos de la presente invención se ilustra a continuación. La preparación de compuestos que no están de acuerdo con la Fórmula (I) de la presente invención, se ilustra a continuación como referencia.

Esquema sintético y procedimiento para la preparación de los compuestos de la invención a partir de RS-D7

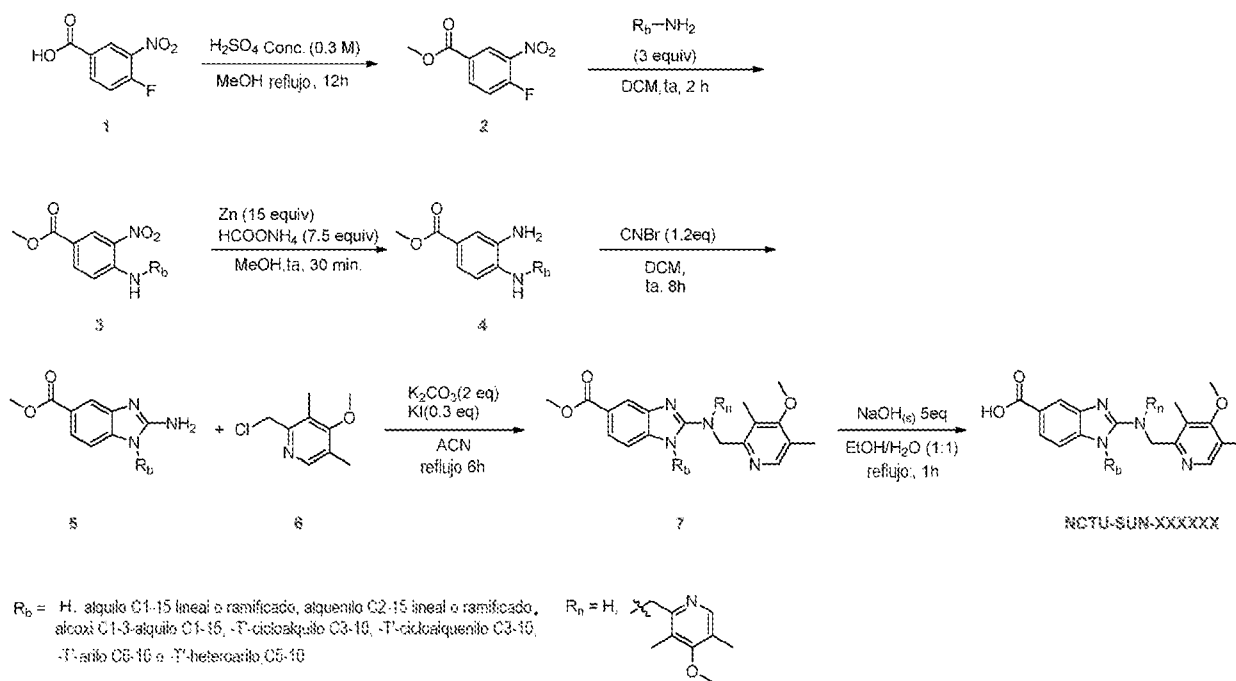


R es -R_{a3} o -T-OR_{a4}.

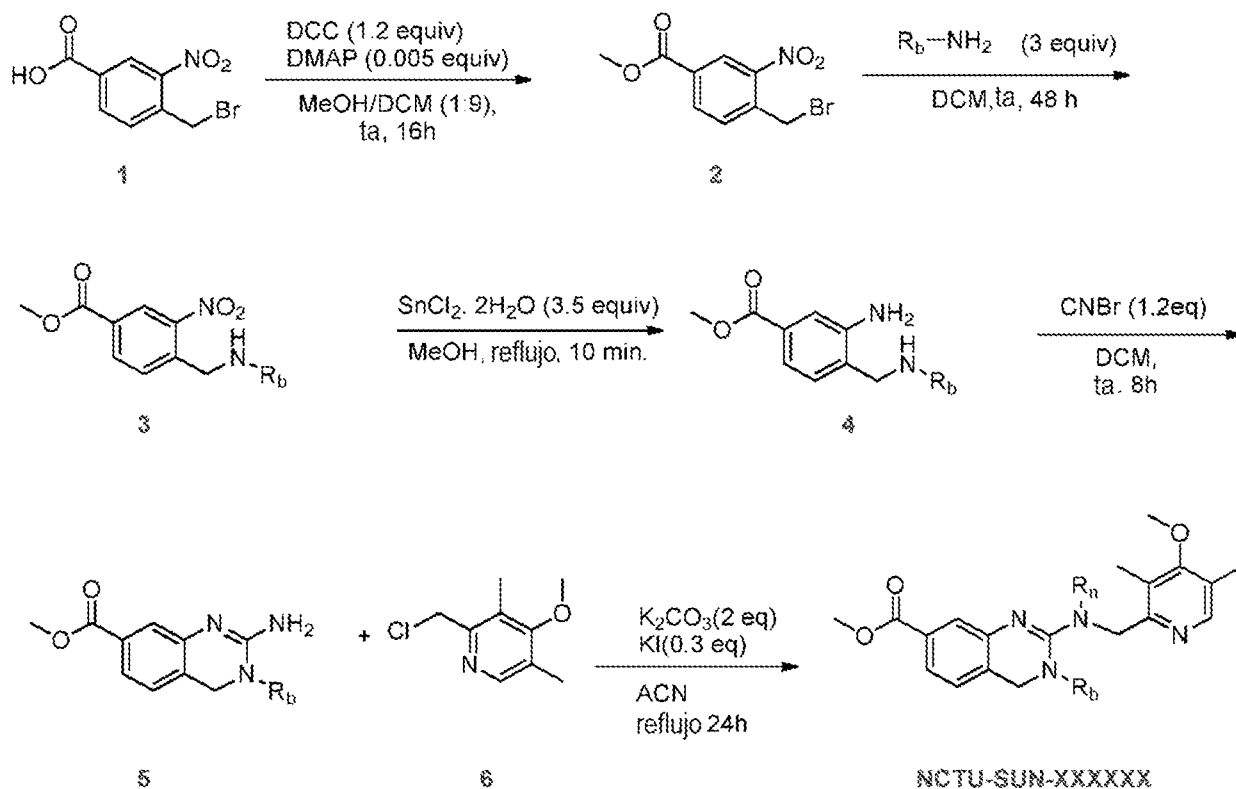
Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-26065



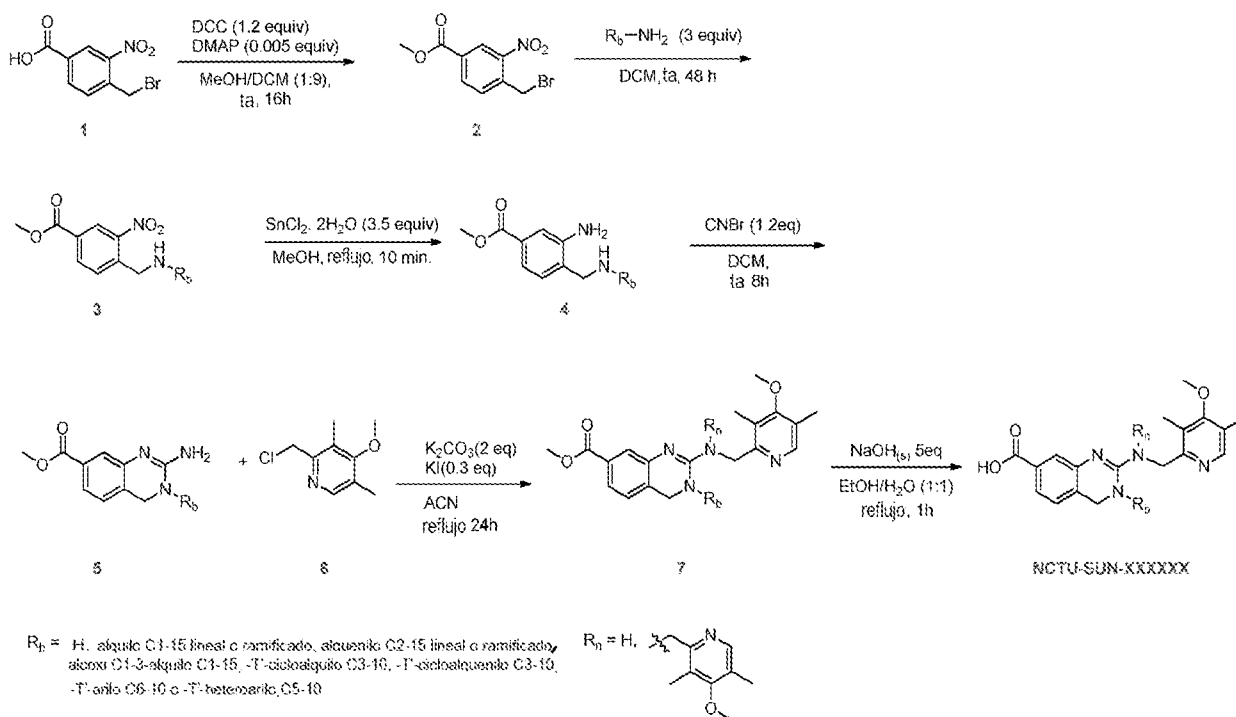
Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-26070



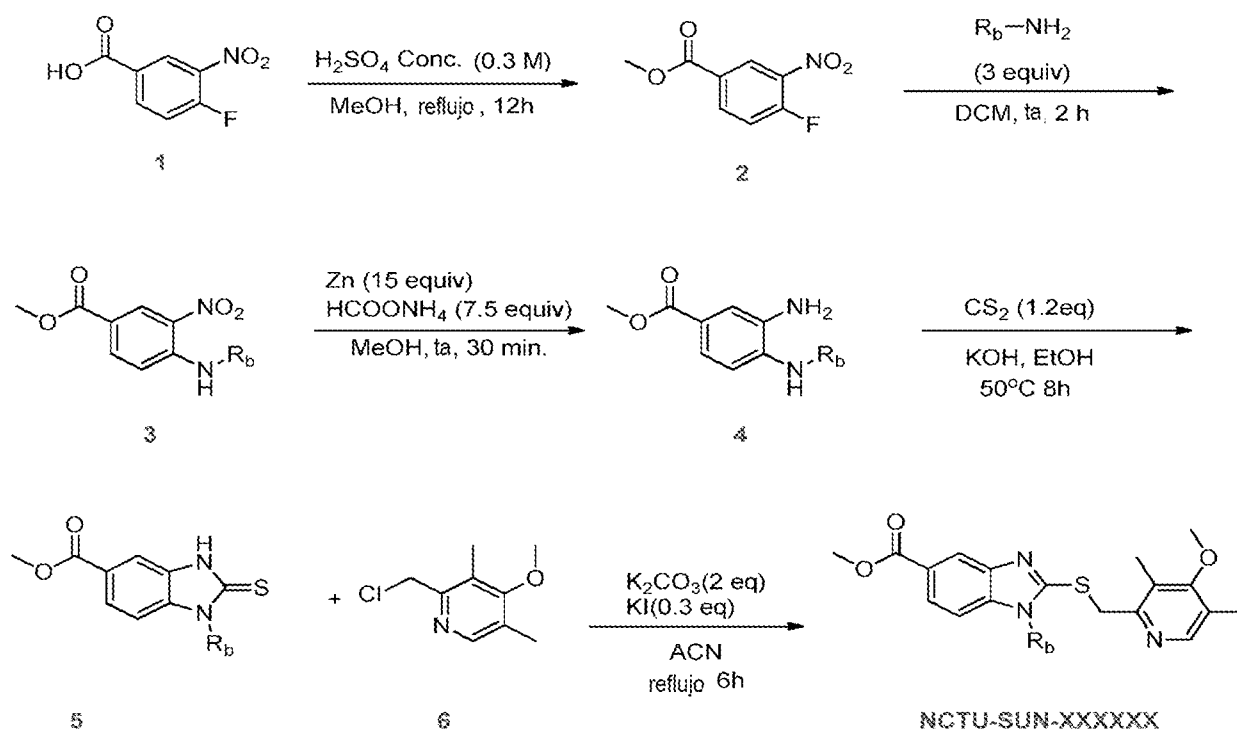
Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-26079



Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-26089

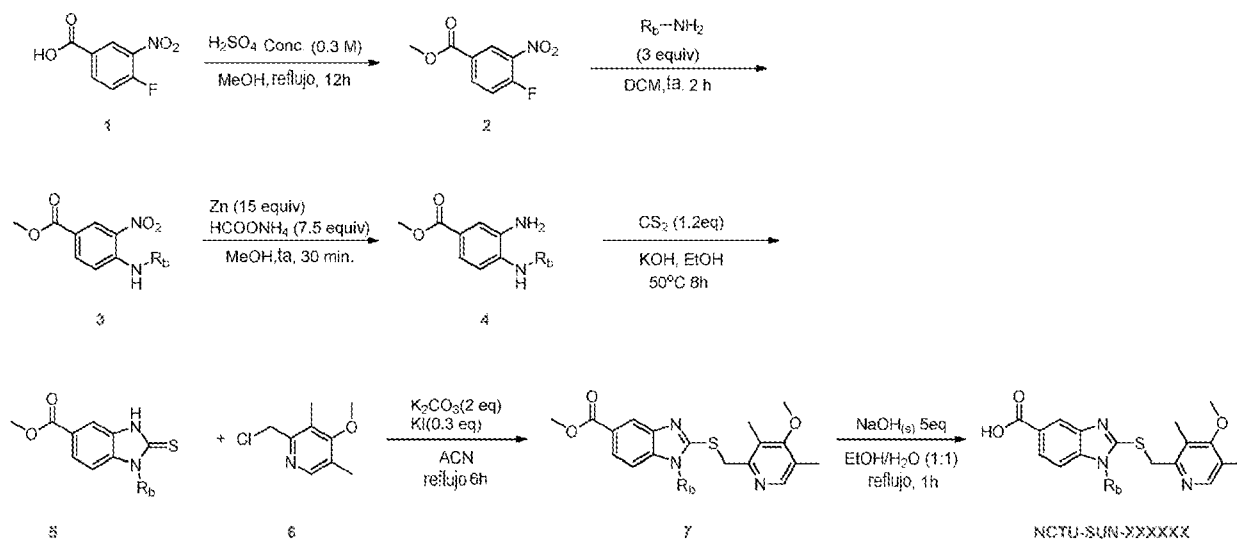


Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-12082



$R_b =$ H, alquilo C1-15 lineal o ramificado, alquienilo C2-15 lineal o ramificado,
 alcoxi C1-3-alquilo C1-15, -T'-cicloalquilo C3-10, -T'-cicloalquienilo C3-10,
 -T'-arilo C6-10 o -T'-heteroarilo C5-10

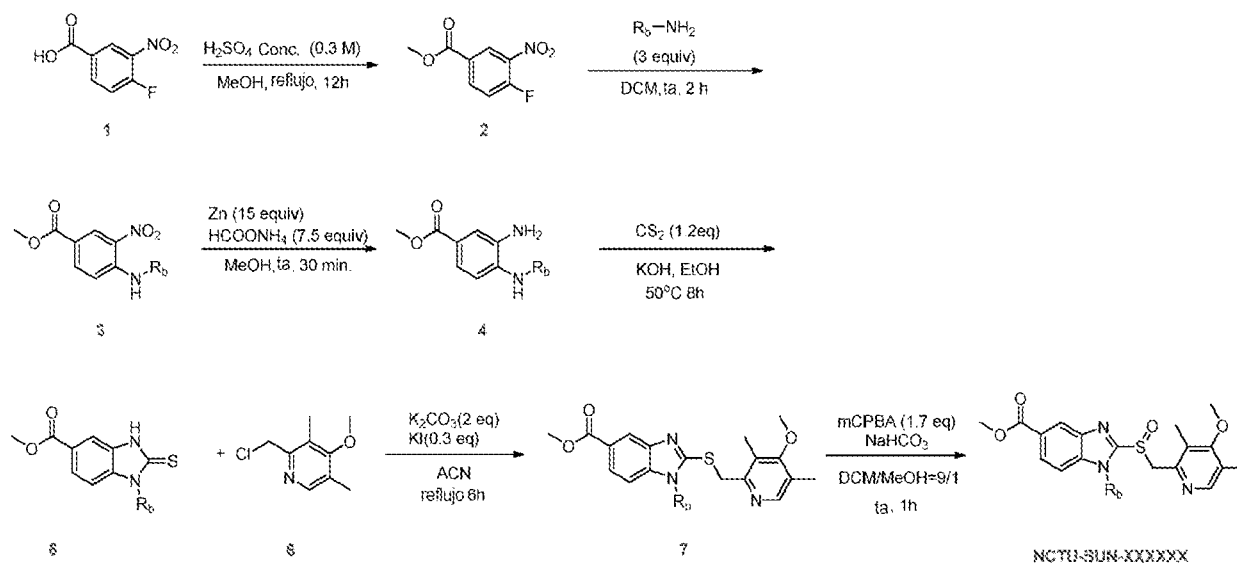
Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-12083



$R_b =$ H, alquilo C1-15 lineal o ramificado, alquienilo C2-15 lineal o ramificado,
 alcoxi C1-3-alquilo C1-15, -T'-cicloalquilo C3-10, -T'-cicloalquienilo C3-10,
 -T'-arilo C6-10 o -T'-heteroarilo C5-10

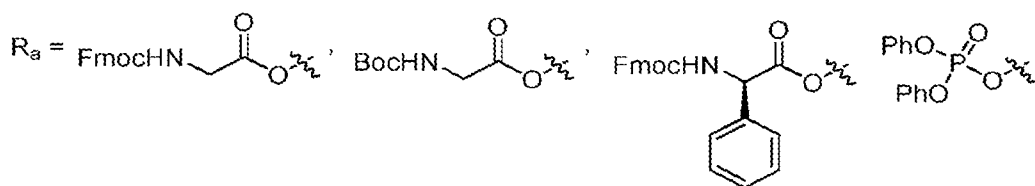
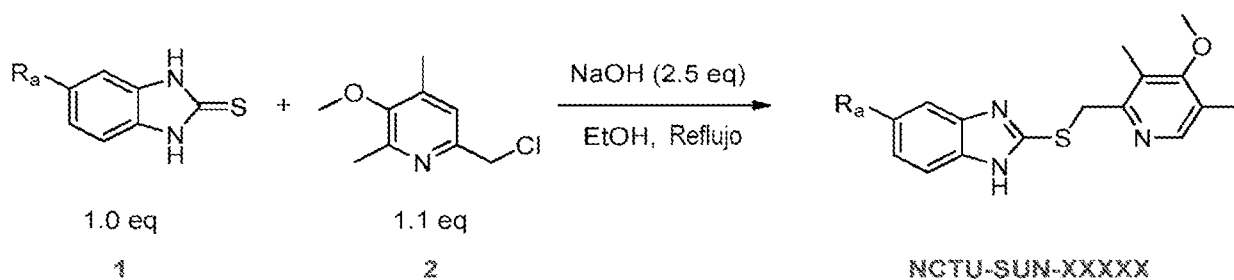
5

Esquema sintético y procedimiento para la preparación de NCTU-SUN-12084



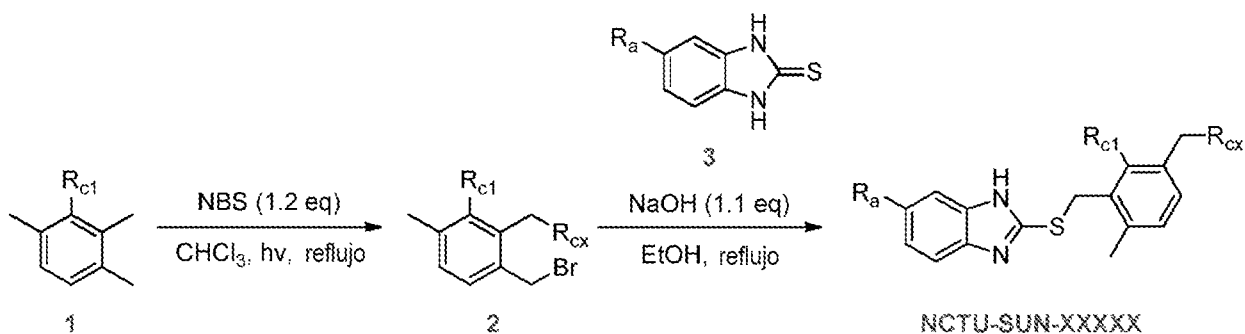
$R_b =$ H, alquilo C1-15 lineal o ramificado, alqueno C2-15 lineal o ramificado, alicilo C1-3 alquilo C1-15, -1'-cicloalquilo C3-10, -1'-cicloalqueno C3-10, -1'-arilo C6-10 o -1'-heteroarilo C6-10

Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-12092



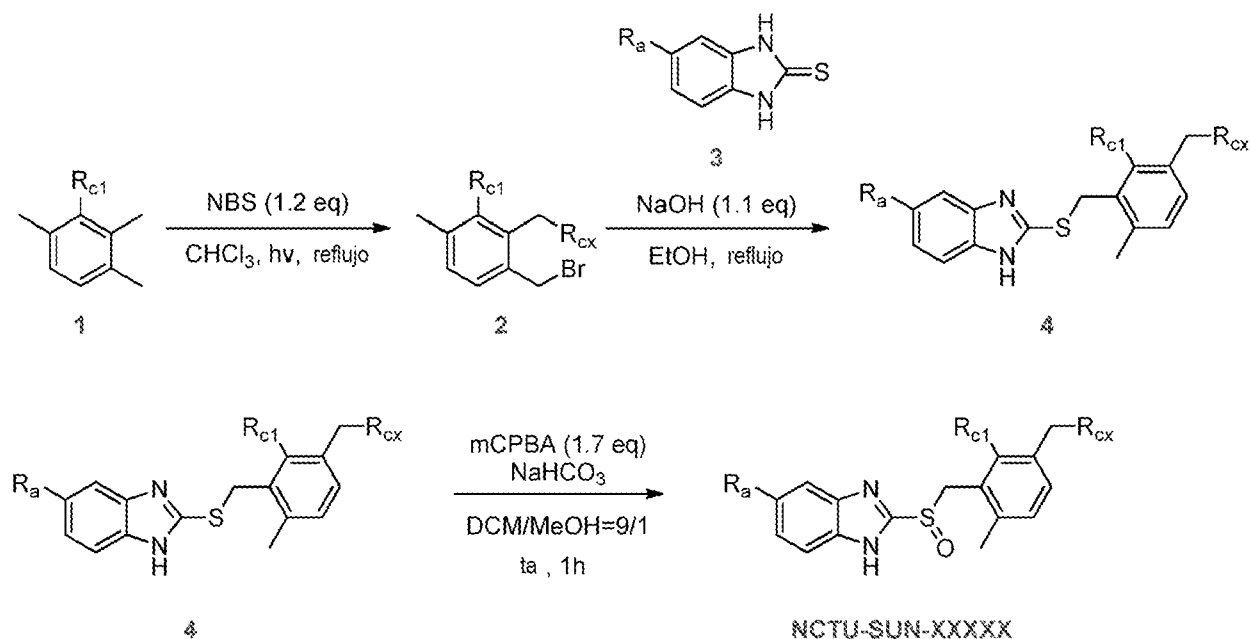
5

Esquema sintético y procedimiento para la preparación de la serie NCTU-SUN-22138



$R_a =$ OH, OMe $R_{c1} =$ OMe, OTBS $R_{cx} =$ H, Br

Esquema sintético y procedimiento para la preparación de NCTU-SUN-22139



5

Utilidades

Los compuestos de la invención son útiles para tratar o prevenir cualquier enfermedad y/o afección, en que la modulación de los niveles de D-serina y/o sus productos oxidativos es eficaz para mejorar los síntomas. La inhibición de la enzima puede conducir a aumentos en los niveles de D-serina y una reducción en la formación de productos tóxicos de oxidación de D-serina. Por tanto, la invención proporciona el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos y procedimientos para mejorar el aprendizaje, la memoria y/o la cognición. La invención también proporciona el tratamiento o prevención de la enfermedad mediada por la inhibición de DAAO; preferiblemente, dominios de síntomas de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, depresión, síndrome de Tourette, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), analgésicos, pérdida de memoria y/o cognición asociada con enfermedades neurodegenerativas o pérdida de función neuronal característica de las enfermedades neurodegenerativas. En algunas realizaciones, los dominios de síntomas de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo incluyen dominios de síntomas de psicopatología negativos, cognitivos, depresivos, positivos y generales. En otra realización, la enfermedad asociada con la inhibición de DAAO es deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o esquizofrenia. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con la inhibición de DAAO es dolor, ataxia o convulsiones. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir la pérdida de memoria y/o cognición asociada con enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia) y para prevenir la pérdida de la función neuronal característica de las enfermedades neurodegenerativas. Además, los compuestos se proporcionan para el tratamiento o prevención del dolor, ataxia y convulsiones.

En alguna realización, la cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente documento varía de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 2 mg/kg peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 6 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 8 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 12 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 14 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 16 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 g/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 15 g/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 12 g/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 g/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 8 g/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 6 g/kg, de aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 15 g/kg, de aproximadamente 2 mg/kg de

peso corporal a aproximadamente 12 g/kg, de aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 g/kg, de aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 7 g/kg, de aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 g/kg, de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 15 g/kg o de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 g/kg de peso corporal.

Composición farmacéutica

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el principio o principios activos y el ingrediente o ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de Fórmula I, principio o principios activos adicionales y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto representado por la Fórmula I (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) como principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la ruta más adecuada en cualquier caso determinado dependerá del huésped particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las cuales se está administrando el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

El principio activo se puede administrar por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, gránulos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. El principio activo también se puede administrar por vía parenteral, en formas de dosificación líquidas estériles, tales como dispersiones, suspensiones o soluciones. Otras formas de dosificación que también se pueden usar para administrar el principio activo como pomada, crema, gotas, parche transdérmico o polvo para administración tópica, como una solución oftálmica o formación de suspensión, es decir, gotas para los ojos, para administración ocular, como un aerosol o composición en polvo para inhalación o administración intranasal, o como crema, pomada, aerosol o supositorio para administración rectal o vaginal.

Para aplicaciones tópicas, el principio activo o una composición farmacéutica del mismo se puede formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica del principio activo o una composición farmacéutica del mismo incluyen, pero sin limitarse a los mismos, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante, azúcares, tales como lactosa y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga el principio activo o una composición farmacéutica del mismo suspendido o disuelto en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitarse a los mismos, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Dependiendo de la afección, trastorno o enfermedad particular a tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales junto con el principio activo o una composición farmacéutica del mismo. Esos agentes adicionales pueden administrarse secuencialmente en cualquier orden, como parte de un régimen de dosificación múltiple, a partir del principio activo o una composición farmacéutica del mismo (administración consecutiva o intermitente). Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada con el principio activo o una composición farmacéutica del mismo (administración simultánea o simultánea).

Para la administración oral, una composición farmacéutica útil en la invención puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, semisólidos, formulaciones de liberación sostenida, elixires, aerosoles y similares. Se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con diversos disgregantes, tales como almidón, preferiblemente almidón de patata o tapioca, y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, el lauril sulfato de sodio y el talco, suelen ser muy útiles para la formación de comprimidos. También se emplean composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el principio activo o una composición farmacéutica del mismo de esta invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intramedular e intraarticular. Una composición farmacéutica para inyección parenteral puede comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Las soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En este sentido, los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener todos fácilmente mediante técnicas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Una fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención también pueden contener adyuvantes, tales como, pero sin limitarse a los mismos, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenol sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

La administración mediante infusión lenta es particularmente útil cuando se emplean vías intratecales o epidurales. En la técnica se conocen varias bombas implantables o montadas en el cuerpo útiles para administrar el compuesto a una velocidad regulada.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Para fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones diluidas estériles, acuosas o parcialmente acuosas (normalmente en una concentración de aproximadamente 0,1 % a 5 %), por lo demás similares a las soluciones parenterales anteriores.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el sector de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando el principio activo o una composición farmacéutica del mismo con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se derritan en el recto o cavidad vaginal y liberen los fármacos.

Otros portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a los mismos, una carga, diluyente, material encapsulante o agente auxiliar de formulación sólido, semisólido o líquido no tóxico, de cualquier tipo, incluidos, pero sin limitarse a los mismos, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada en polvo y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar entre glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

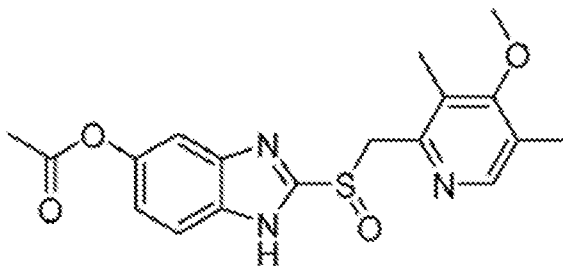
Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de principio activo son conocidos, o serán evidentes a la luz de esta divulgación, para los expertos en esta técnica. Otros excipientes

farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por EW Martin, Mack Publishing Company, 19ª ed. 1995.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede utilizar la presente invención en toda su extensión basándose en la descripción anterior.

Ejemplos

Ejemplo 1-1 NCTU-SUN-21122: (acetato de (2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

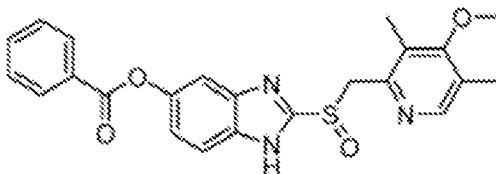


A una solución de RS-D7 (0,1 g, 0,30 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió NaOH (0,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5-10 minutos en nitrógeno. A continuación, se añadió cloruro de acetilo (0,60 mmol) a 0 °C (en el baño de hielo). Después de agitar durante 5-10 minutos, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora. La reacción se extrajo con acetato de etilo y agua pura. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el producto puro.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 6H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 374,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-2 NCTU-SUN-21124: (benzoato de (2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

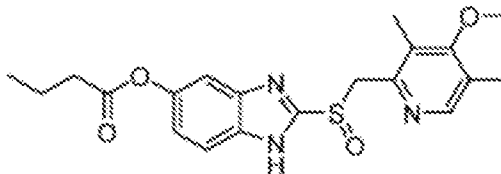


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de bencilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 436,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-3 NCTU-SUN-26096: Butirato de (2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

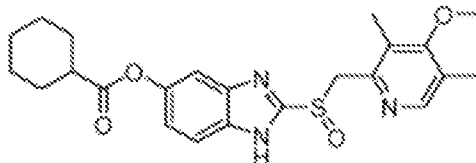


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de butirilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,77 (h, J = 7,3 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

5 LRMS (ESI⁺) *m/z*: 402,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-4 NCTU-SUN-26097: (ciclohexanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

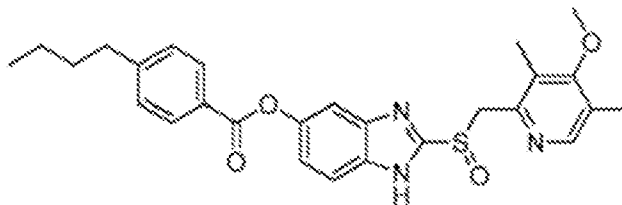


10 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de hexahidrobencioilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,64 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,24 (s, 7H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 3H), 1,42 (q, J = 11,8 Hz, 2H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 442,2 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 1-5 NCTU-SUN-26098: (4-butilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**

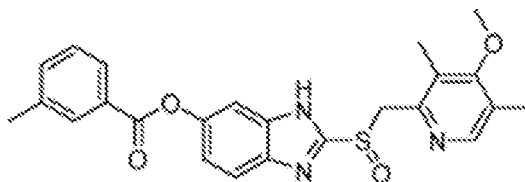


25 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-butilbenzoilo, los demás reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (d, 6,2 Hz, 6H), 1,66 (q, J = 7,7 Hz, 3H), 1,47 - 1,28 (m, 3H), 0,95(t, 7,3Hz, 3H).

30 LRMS (ESI⁺) *m/z*: 492,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-6 NCTU-SUN-21127: (3-metilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

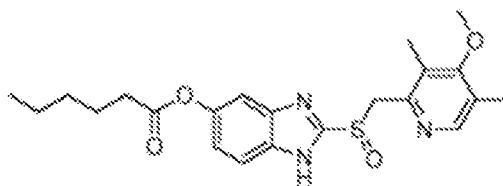


35 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de m-toluoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

40 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

45 LRMS (ESI⁺) *m/z*: 450,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-7 NCTU-SUN-27076: Hexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

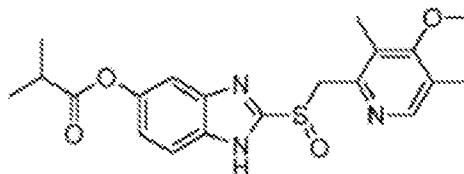


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de hexanoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,75 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,41 (h, J = 7,9, 7,5 Hz, 6H), 0,94 (t, J = 6,7 Hz, 3H).

10 LRMS (ESI⁺) m/z: 430,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-8 NCTU-SUN-27077: isobutirato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo

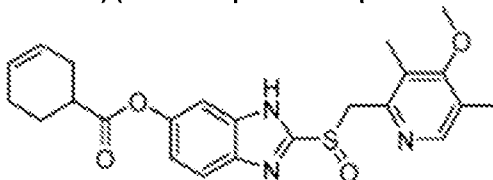


15 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de isobutirilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,24 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,31 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 402,2 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 1-9 NCTU-SUN-27078: (ciclohex-3- eno-1-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo) (no forma parte de la presente invención)**

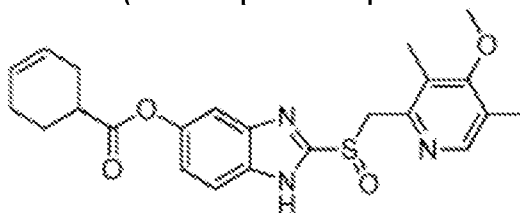


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de ciclohex-3-enocarbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,73 (d, 13,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,96 - 2,80 (m, 2H), 2,54 - 2,30 (m, 3H), 2,22 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,95 - 1,72 (m, 2H).

35 LRMS (ESI⁺) m/z: 440,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-10 NCTU-SUN-27079: ciclohex-3-enocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo (no forma parte de la presente invención)

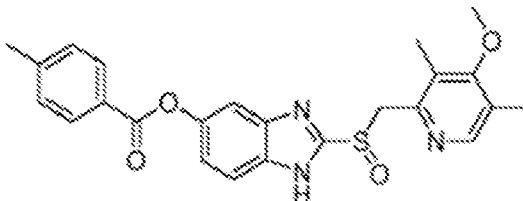


40 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-metilbenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,20 - 8,17 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,4, 3,4 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,26 (s, 4H), 2,25 (s, 4H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 450,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-11 NCTU-SUN-28087: (4-metilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

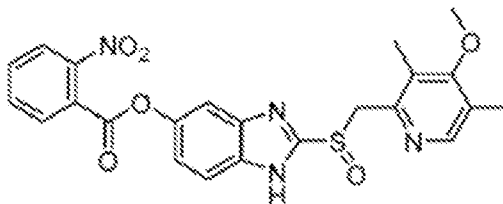


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-metilbenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 450,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-12 NCTU-SUN-28091: (2-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

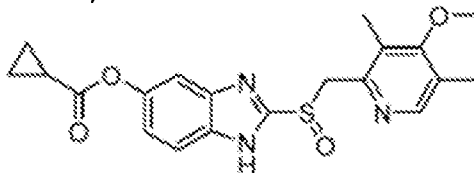


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-nitrobenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 13,7, 5,7 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,20 (s, 6H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 481,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-13 NCTU-SUN-28092: (ciclopropanocarboxilato de (2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

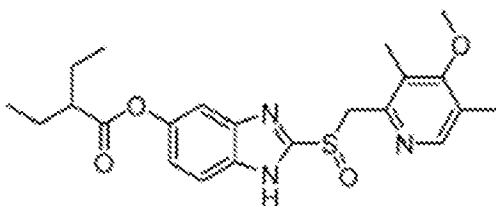


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de ciclopropanocarbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 13,7, 2,5 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,92 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,08 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 400,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-14 NCTU-SUN-28093: (2-etilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

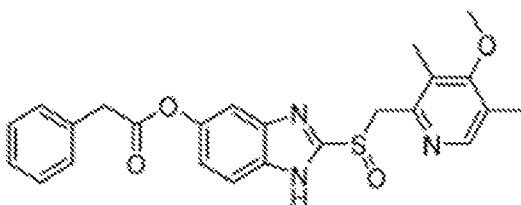


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-etilbutanoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 28,8, 13,7 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,51 (tt, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,74 (m, 4H), 1,04 (t, 7,5Hz, 6H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 430,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-15 NCTU-SUN-28094: (2-fenilacetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

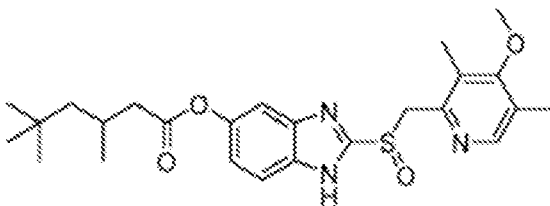


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-fenilacetilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 13,7, 19,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,21 (s, 6H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 450,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-16 NCTU-SUN-28095: 3,5,5-trimetilhexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo

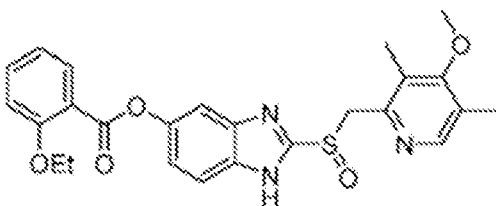


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 3,5,5-trimetilhexanoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 29,0, 13,7 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,61 (dd, J = 15,0, 6,2 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 15,0, 7,9 Hz, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,43 (dd, J = 14,1, 4,0 Hz, 1H), 1,23 (dd, J = 14,1, 6,5 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-17 NCTU-SUN-28096: (2-etoxibenzoato de 2-(((5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

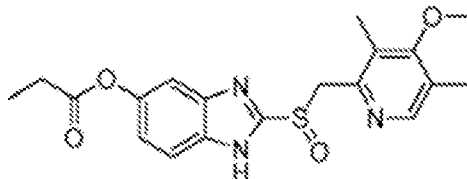


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-etoxibenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5, 1H), 4,80 (dd, J = 23,0, 13,7 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 480,1 (M+H)⁺.

- 10 **Ejemplo 1-18 NCTU-SUN-21123: (propionato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**

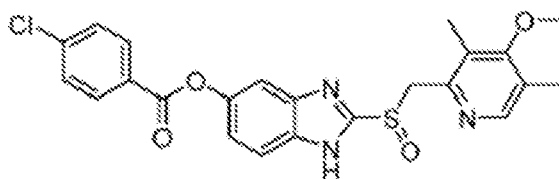


- 15 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de propionilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

- 20 LRMS (ESI⁺) *m/z*: 388,2 (M+H)⁺.

- Ejemplo 1-19 NCTU-SUN-21125: (4-clorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**

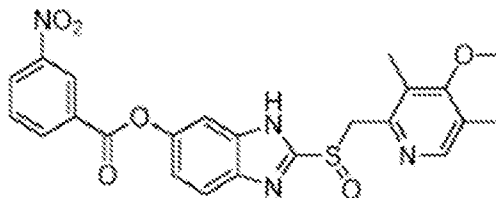


- 25 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-clorobenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,33 - 8,12 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 0H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 0H), 4,74 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,25 (d, J = 6,00 Hz, 2H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 470,2 (M+H)⁺.

- 35 **Ejemplo 1-20 NCTU-SUN-21126: (3-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**

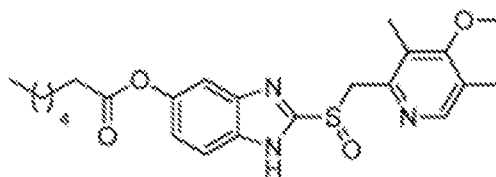


- 40 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 3-nitrobenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,95 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,64 - 8,56 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

- 45 LRMS (ESI⁺) *m/z*: 481,2 (M+H)⁺.

- Ejemplo 1-21 NCTU-SUN-21128: Heptanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo**

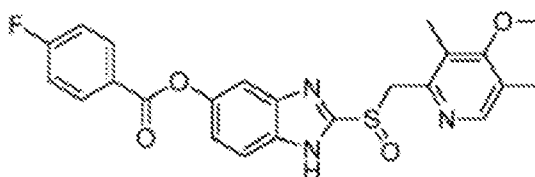


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de heptanoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,81-1,68 (m, 3H), 1,53 - 1,25 (m, 8H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 444,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-22 NCTU-SUN-21129: (4-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

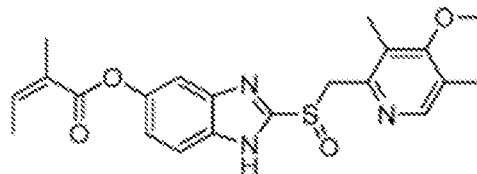


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-fluorobenzoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,30 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,24 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 454,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-23 NCTU-SUN-21130: ((Z)- 2-metilbut-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

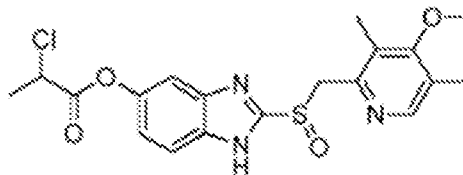


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de (Z)-2-metilbut-2-enoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,01 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 414,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-24 NCTU-SUN-21131: (2-cloropropanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

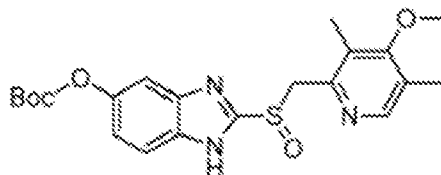


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-cloropropanoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,83 (d, J = 6,8 Hz, 4H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 422,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-25 NCTU-SUN-21132: (2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il) carbonato de terc-butilo



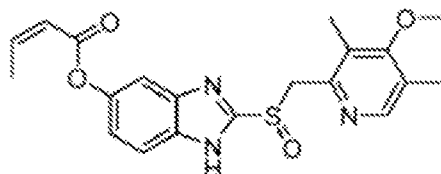
5

Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por carbonocloridato de terc-butilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,9, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,54 (s, 9H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 432,2 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 1-26 NCTU-SUN-12124: ((Z)-but-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**



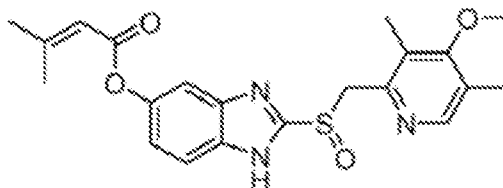
20 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de (Z)-but-2-enoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,2, 0,4 Hz, 1H), 7,19 (dq, J = 15,5, 6,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,13 (dq, J = 15,5, 1,7 Hz, 1H), 4,76 - 4,67 (q, J = 13,6, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 6,9, 1,7 Hz, 3H).

25

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 400,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-27 NCTU-SUN-12125: (3-metilbut-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)



30

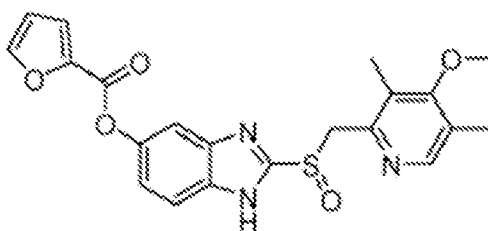
Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 3-metilbut-2-enoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,98 (dt, J = 2,6, 1,3 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 13,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,02 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 414,2 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 1-28 NCTU-SUN-12122: (furan-2-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

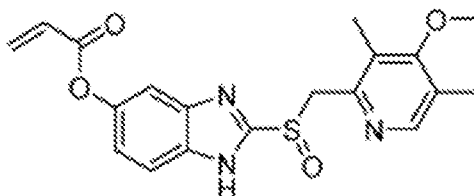


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de furan-2-carbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (q, J = 13,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

10 LRMS (ESI⁺) m/z: 426,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-29 NCTU-SUN-12123: (acrilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

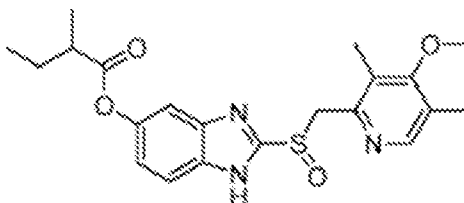


15 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de acrilato, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 17,3, 1,5 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 17,3, 10,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,73 (q, J = 13,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 386,1 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 1-30 NCTU-SUN-12127: (2-metilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**

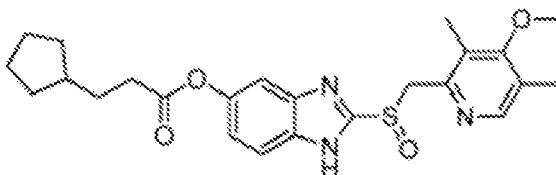


30 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-metilbutanoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 4,80 - 4,68 (q, J = 13,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 416,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-31 NCTU-SUN-12128: (3-ciclopentilpropanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)



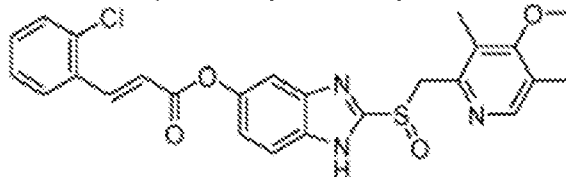
40

Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de ciclopentanocarbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,78 - 4,66 (q, J = 13,6, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,94 - 1,81 (m, 3H), 1,77 (dd, J = 14,9, 7,4 Hz, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 5H), 1,23 - 1,13 (m, 2H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 456,1 (M+H)⁺.

- 10 **Ejemplo 1-32 NCTU-SUN-12129: ((E)-3-(2-clorofenil)acrilato) de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo (no forma parte de la presente invención)**

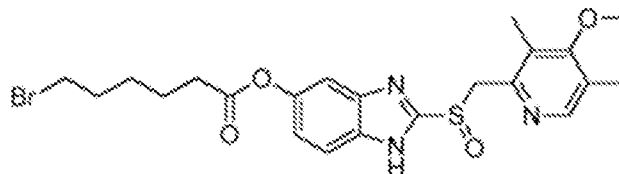


- 15 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-clorobenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,26 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,81 - 4,70 (q, J = 13,6, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 496,0 (M+H)⁺.

- 25 **Ejemplo 1-33 NCTU-SUN-12130: (6-bromohexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**

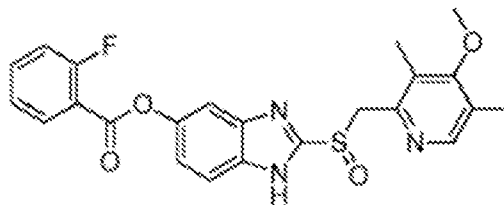


- 30 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 6-bromohexanoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 0H), 4,77 - 4,68 (q, J = 13,6, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 2H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 508,1 (M+H)⁺.

- Ejemplo 1-34 NCTU-SUN-11021: (2-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)**

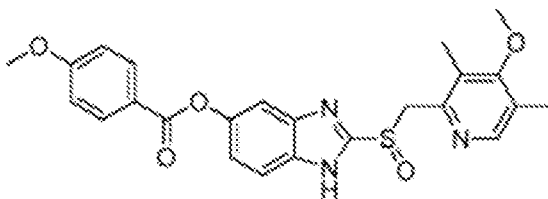


- 40 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-fluorobenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

- 45 RMN ¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8,24 - 8,13 (m, 2H), 7,78 (dddd, J = 8,4, 7,4, 4,9, 1,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

LRMS (ESI⁺) *m/z*: 454,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-35 NCTU-SUN-11020: (4-metoxibenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

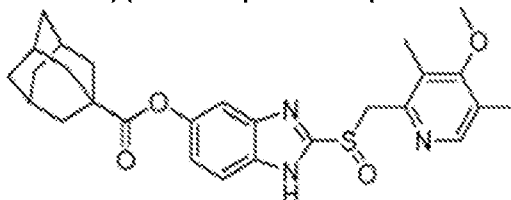


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-metoxibenzoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,76-7,84 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 466,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-36 NCTU-SUN-11022: ((3r,5r,7r)-adamantano-1-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo) (no forma parte de la presente invención)

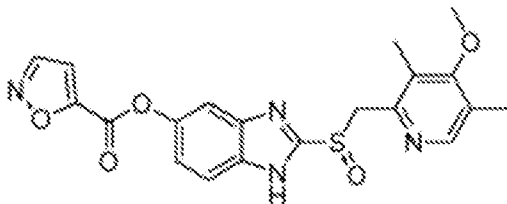


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de adamantano-1-carbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 15H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 494,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-37 NCTU-SUN-11023: (isoxazol-5-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

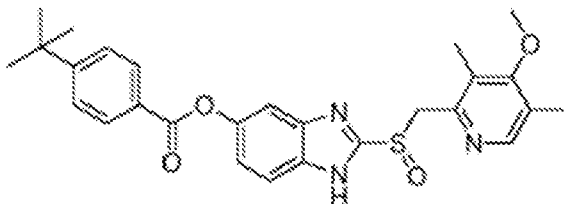


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de isoxazol-5-carbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,72 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 427,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-38 NCTU-SUN-11030: (4-(terc-butil)benzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

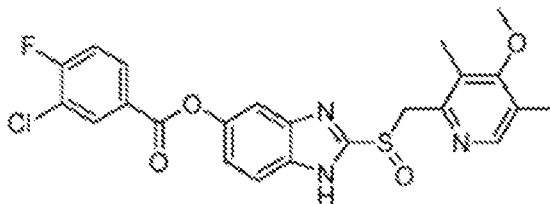


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-(terc-butil)benzoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 492,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-39 NCTU-SUN-11031: (3-cloro-4-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)

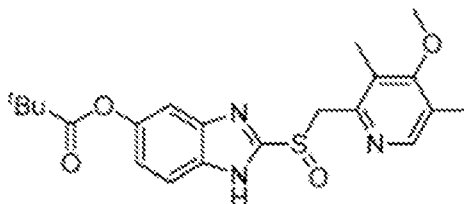


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-cloro-3-fluorobenzoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,34 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 8,24 (ddd, J = 8,7, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 488,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-40 NCTU-SUN-25015: (pivalato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

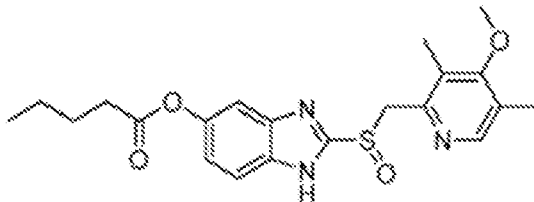


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de pivaloílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (d, J = 2,6 Hz, 6H), 1,37 (s, 9H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 416,1 (M+H) $^+$.

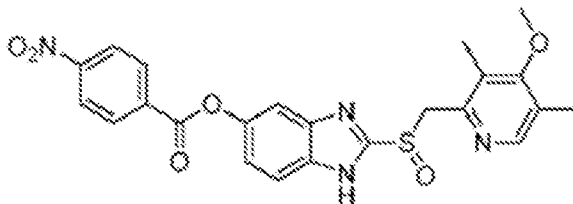
Ejemplo 1-41 NCTU-SUN-25016: (pentanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)



Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de pentanoílo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,96 - 4,55 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,46 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

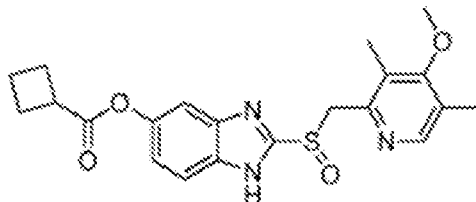
LRMS (ESI $^+$) m/z : 416,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-42 NCTU-SUN-25017: (4-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 4-nitrobenzoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,48 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

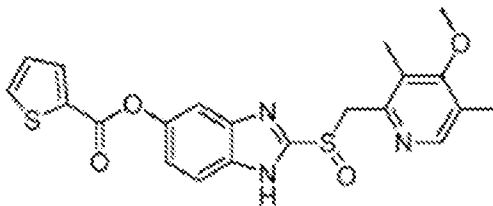
LRMS (ESI⁺) m/z: 481,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-43 NCTU-SUN-25027: (ciclobutanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de ciclobutanocarbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,39 (dt, J = 29,5, 9,1 Hz, 4H), 2,24 (d, J = 2,9 Hz, 5H), 2,05 (m, J = 2,4 Hz, 2H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 414,2 (M+H)⁺.

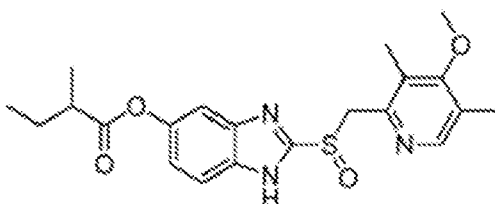
Ejemplo 1-44 NCTU-SUN-25028: (tiofen-2-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de tiofen-2-carbonilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 3,8, 1,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,24 (d, J = 5,4 Hz, 6H).

LRMS (ESI⁺) m/z: 442,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 1-45 NCTU-SUN-25029: (2-metilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

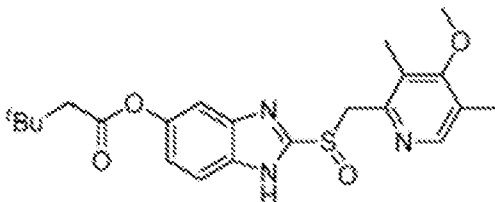


Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-metilbutanoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 1H), 7,07 (ddd, $J = 8,7, 2,3, 1,0$ Hz, 1H), 4,76 - 4,52 (m, 2H), 3,74 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 2,69 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,92 - 1,75 (m, 1H), 1,65 (dddd, $J = 13,7, 7,4, 6,3, 1,1$ Hz, 1H), 1,29 (dd, $J = 7,0, 1,0$ Hz, 3H), 1,04 (td, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 3H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 416,1 (M+H) $^+$.

- 10 **Ejemplo 1-46 NCTU-SUN-25030: (3,3-dimetilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)**

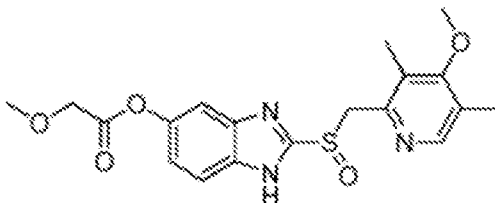


- 15 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,24 (d, $J = 1,3$ Hz, 6H), 1,15 (s, 9H).

- 20 LRMS (ESI $^+$) m/z : 430,1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 1-47 NCTU-SUN-25031: (2-metoxiacetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)

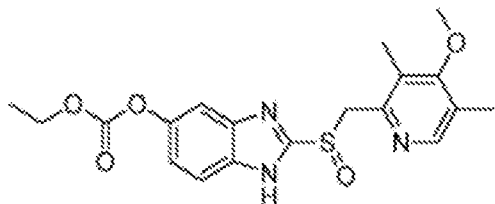


- 25 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por cloruro de 2-metoxiacetilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título.

- 30 RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 2,24 (d, $J = 2,5$ Hz, 6H).

LRMS (ESI $^+$) m/z : 404,0 (M+H) $^+$.

- 35 **Ejemplo 1-48 NCTU-SUN-25032 ((2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)carbonato de etilo)**

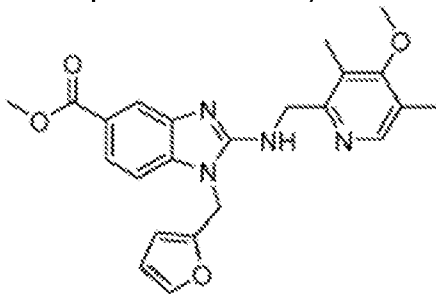


- 40 Excepto que el cloruro de acetilo se reemplaza por carbonocloridato de etilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 7H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 4H).

5 LRMS (ESI $^+$) m/z : 404,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 2-1 26065: 1-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



10 A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico **1** (5,0 g, 27,0 mmol) en MeOH anhidro (30 ml), se le añadió H_2SO_4 (5 ml, 0,3 M) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, la mezcla de reacción en bruto se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado (20 ml x 2), agua (10 ml x 2) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó para obtener 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo **2** (95%) como un sólido blanco.

15 Se agitaron el compuesto **2** (2,0 g, 10,2 mmol) y 2-aminometilfuran (3 equiv.) en CH_2Cl_2 anhidro (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar nitrobenzoatos **3** (90%).

20 A una solución del compuesto **3** (2,0 g, 4,8 mmol) en MeOH anhidro (100 ml), se añadieron polvo de zinc (15 equiv., 71,4 mmol) y formiato de amonio (7,5 equiv., 35,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada la reacción, se filtró el polvo de Zn a través de un lecho de celite, se evaporó el filtrado y se disolvió el producto en CH_2Cl_2 (100 ml). El formiato de amonio precipitado se separó por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto **4** (92%).

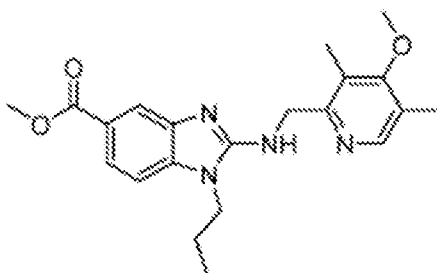
25 Usar DCM para disolver el compuesto **4** (1,0 g, 4,0 mmol) y a continuación agregar 1,2 equiv. de CNBr para reaccionar a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la mezcla se puede extraer con DCM y agua. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar **5** (60%).

30 A una solución de 2-amino-1-(furan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **5** (0,05 g, 0,18 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,0497 g, 0,36 mmol) y KI (0,0089 g, 0,054 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **6** (0,041 g, 0,22 mmol) y se dejó la mezcla de reacción a reflujo durante seis horas. Después de 6 h, se evaporó el disolvente y la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml).

35 Se lavó la fase orgánica combinada con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 8 %/EtOAc para obtener el producto puro **NCTU-SUN-26065** como 0,053 g (71 %) de un sólido blanco.

40 RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,34 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 3,2, 1,9 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, cloroformo- d) δ 166,75, 153,88, 142,73, 133,38, 128,36, 124,86, 124,00, 110,60, 109,61, 109,04, 108,26, 77, 22, 61,46, 52,24, 38,50, 31,90, 29,67, 29,33, 22,66, 14,64, 14,09, 11,39; LRMS (ESI $^+$): m/z 422,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

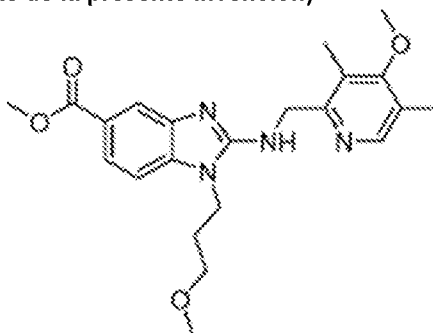
45 **Ejemplo 2-2 21098: 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)**



Excepto que la amina se reemplaza por propan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-1 para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,09 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 13,8 Hz, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, metanol-d₄) δ 164,54, 148,32, 134,44, 126,25, 124,69, 124,43, 109,95, 108,43, 59,29, 51,27, 45,10, 43,91, 29,31, 20,86, 11,90, 9,78, 9,16; LRMS (ESI⁺): m/z 383,3 (M+H)⁺.

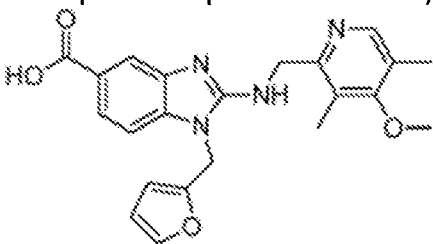
- 10 **Ejemplo 2-3 21103: 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)**



Excepto que la amina se reemplaza por 3-metoxipropil-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-1 para proporcionar el compuesto del título.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dt, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 2H), 3,82 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,73 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,19 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 2,19 (dd, J = 10,1, 2,1 Hz, 6H), 1,96 (p, J = 6,2 Hz, 2H); RMN ¹³C (101 MHz, metanol-d₄) δ 167,93, 164,20, 155,50, 153,88, 147,84, 141,23, 138,15, 125,49, 124,19, 122,68, 121,59, 116,14, 106,85, 68,04, 59,16, 57,48, 50,95, 45,26, 38,49, 28,17, 11,97, 9,08; LRMS (ESI⁺): m/z 413,3 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 2-4 26070: ácido 1-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



- 25 A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico **1** (5,0 g, 27,0 mmol) en MeOH anhidro (30 ml), se añadió H₂SO₄ (5 ml, 0,3 M) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, la mezcla de reacción en bruto se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml x 2), agua (10 ml x 2) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó para obtener 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo **2** (95%) como un sólido blanco.
- 30

- Se agitaron el compuesto **2** (2,0 g, 10,2 mmol) y furan-2-ilmetanamina (3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar nitrobenzoatos **3** (90%).
- 35

A una solución del compuesto **3** (2,0 g, 4,8 mmol) en MeOH anhidro (100 ml), se le añadieron polvo de zinc (15 equiv., 71,4 mmol) y formiato de amonio (7,5 equiv., 35,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 30 min. Una vez completada la reacción, se filtró polvo de Zn a través de un lecho de celite, se evaporó el filtrado y se disolvió el producto en CH_2Cl_2 (100 ml). El formiato de amonio precipitado se separó por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto **4** (92%).

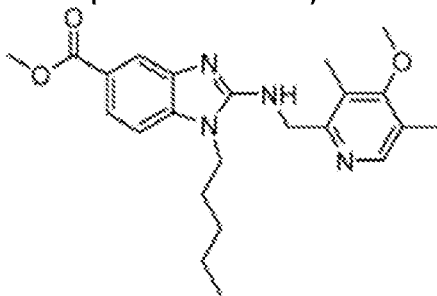
- 5 Usar DCM para disolver el compuesto **4** (1,0 g, 4,0 mmol) y a continuación agregar 1,2 equiv. de CNBr para reaccionar a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la mezcla se puede extraer con DCM y agua. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar **5** (60%).

- 10 A una solución de 2-amino-1-(furan-2-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **5** (0,05 g, 0,18 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,0497 g, 0,36 mmol) y KI (0,0089 g, 0,054 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **6** (0,041 g, 0,22 mmol) y se dejó la mezcla de reacción a reflujo durante seis horas. Después de 6 h, se evaporó el disolvente y la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 8 %/EtOAc para obtener 1-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **7**.

- 20 Y añadir NaOH (0,0251 g, 0,63 mmol) a una solución de 1-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **7** (0,053 g, 0,126 mmol) en EtOH/ H_2O (1/1, 3 ml) en condiciones de reflujo. Después de 1 h, se evaporó el disolvente y la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de HCl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 20 %/EtOAc para obtener el producto puro en forma de un sólido blanco, 0,030 g (65 %).

- 25 LRMS (ESI⁺): m/z 407,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

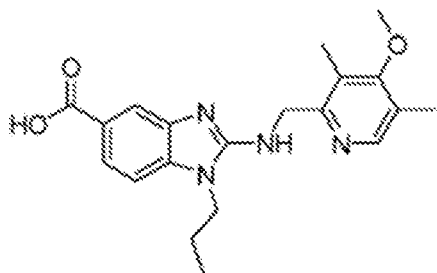
Ejemplo 2-5 26066: 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-pentil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



- 30 Excepto que la amina se reemplaza por pentan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-1 para proporcionar el compuesto del título.

- 35 RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,5). Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,49 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS (ESI⁺): m/z 411,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

- 40 **Ejemplo 2-6 21102: Ácido 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (que no forma parte de la presente invención)**

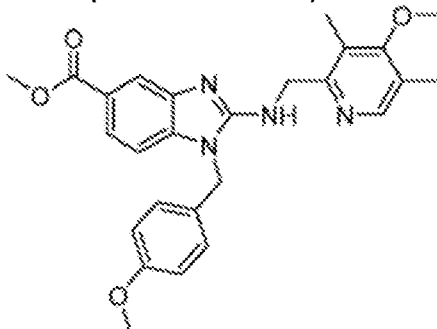


[0284] Excepto que la amina se reemplaza por propan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

- 45 RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

RMN ^{13}C (101 MHz, metanol- d_4) δ 150,03, 148,40, 130,63, 126,40, 125,74, 111,55, 109,87, 59,38, 45,34, 44,56, 20,95, 11,93, 9,68, 9,17; LRMS (ESI $^+$): m/z 369,2 (M+H) $^+$.

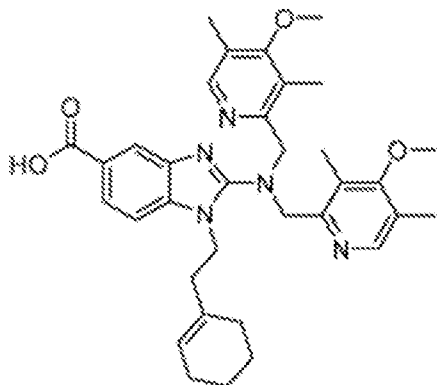
Ejemplo 2-7 26071: 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por (4-metoxifenil)metanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,02 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); LRMS (ESI $^+$): m/z 461,2 (M+H) $^+$.

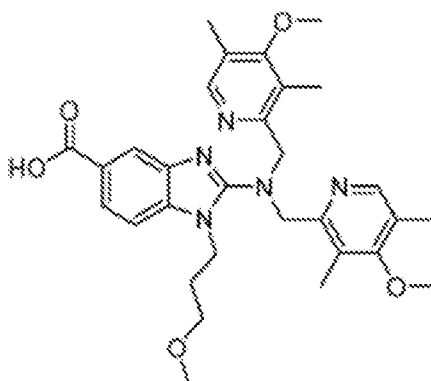
Ejemplo 2-8 21105: Ácido 2-(bis((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 2-(ciclohex-1-en-1-il)etanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,17 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,77 (s, 4H), 4,11 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 6H), 2,29 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 21,8 Hz, 12H), 1,76 (s, 4H), 1,49 - 1,36 (m, 4H); RMN ^{13}C (101 MHz, metanol- d_4) δ 156,95, 145,93, 139,17, 131,88, 130,28, 125,53, 118,06, 117,75, 117,05, 115,18, 114,79, 110,01, 100,70, 51,25, 46,58, 35,22, 28,52, 19,80, 16,65, 14,33, 13,64, 3,99, 1,48; LRMS (ESI $^+$): m/z 584,3 (M+H) $^+$.

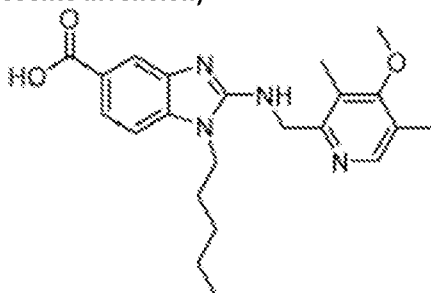
Ejemplo 2-9 21104: Ácido 2-(bis((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 3-metoxipropan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 2H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,65 (s, 4H), 4,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,20 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 2,05 (s, 6H), 1,94 - 1,88 (m, 2H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 168,52, 163,68, 158,90, 155,26, 148,49, 141,33, 125,19, 125,04, 124,05, 122,18, 118,11, 109,15, 69,30, 60,07, 58,30, 54,87, 41,74, 29,10, 13,24, 10,68; LRMS (ESI+): m/z 548,3 (M+H) $^+$.

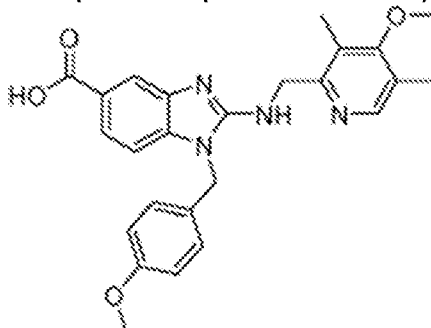
Ejemplo 2-10 26076: Ácido 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-pentil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por pentan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,30 (dq, J = 6,7, 3,3 Hz, 4H), 0,90 - 0,73 (m, 3H); LRMS (ESI+): m/z 397,2 (M+H) $^+$.

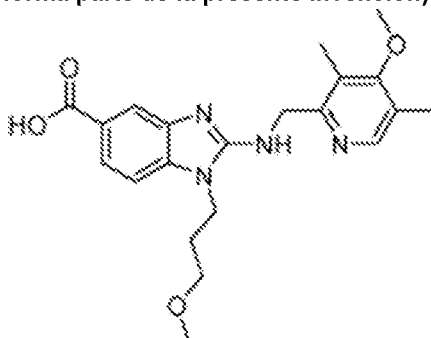
Ejemplo 2-11 26077: Ácido 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-(4-metoxibencil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por (4-metoxifenil)metanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

LRMS (ESI+): m/z 447,2 (M+H) $^+$.

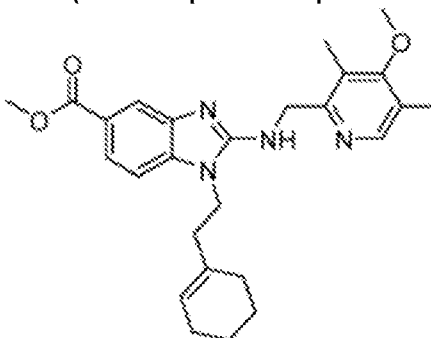
Ejemplo 2-12 21115: Ácido 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 3-metoxipropil-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,20 (s, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,34 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H); RMN ^{13}C (101 MHz, metanol- d) δ 169,05, 152,95, 147,73, 136,45, 132,73, 127,94, 127,04, 126,46, 125,88, 114,80, 110,19, 69,41, 60,81, 58,69, 46,10, 41,07, 28,74, 13,36, 10,48; LRMS (ESI $^+$): m/z 399,2 (M+H) $^+$.

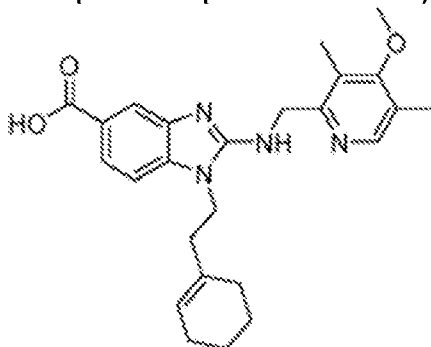
Ejemplo 2-13 21116: 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 2-(ciclohex-1-en-1-il)etanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,33 (dt, J = 4,8, 2,3 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 4,17 (td, J = 7,2, 1,2 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,79 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (h, J = 1,8 Hz, 2H), 2,02 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 2H), 1,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,42 - 1,37 (m, 2H); RMN ^{13}C (101 MHz, acetona- d_6) δ 167,29, 163,89, 155,45, 154,37, 148,06, 142,70, 138,71, 133,89, 125,06, 124,16, 123,65, 12,50, 120,86, 116,95, 107,03, 59,48, 50,95, 45,16, 41,27, 36,41, 29,18, 8,99, 28,79, 28,11, 24,91, 22,61, 21,81, 12,36, 9,35.

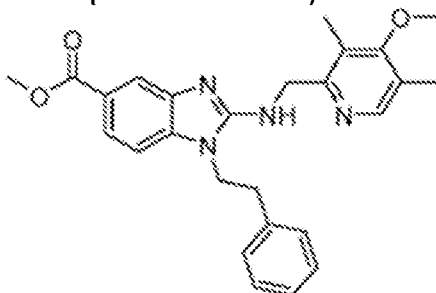
Ejemplo 2-14 21117: Ácido 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 2-(ciclohex-1-en-1-il)etanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,61 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,28 - 2,13 (m, 8H), 1,90 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,38 (dq, J = 31,9, 5,4 Hz, 4H); RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 168,24, 155,18, 155,12, 147,74, 141,57, 137,88, 133,55, 124,39, 123,56, 123,09, 123,01, 120,32, 115,84, 106,77, 59,43, 45,42, 40,30, 35,64, 27,52, 24,33, 21,97, 21,29, 12,55, 9,85.

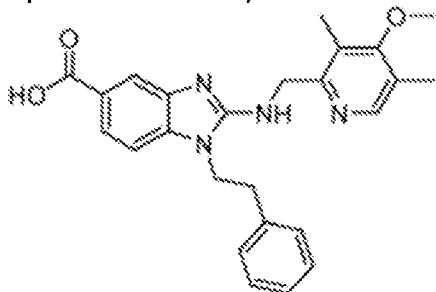
Ejemplo 2-15 21118: 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 2-feniletanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,16 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (dt, J = 16,2, 7,1 Hz, 5H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 25,8 Hz, 6H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 - 2,20 (m, 6H); RMN ^{13}C (101 MHz, metanol- d_4) δ 169,48, 165,74, 156,92, 155,57, 149,24, 142,52, 139,50, 139,30, 130,05, 129,59, 127,73, 127,01, 125,84, 123,98, 122,90, 117,45, 108,52, 60,62, 52,38, 49,85, 46,69, 44,97, 40,00, 39,79, 39,58, 39,37, 39,16, 35,62, 13,36, 10,56; LRMS (ESI+): m/z 445,4 (M+H) $^+$.

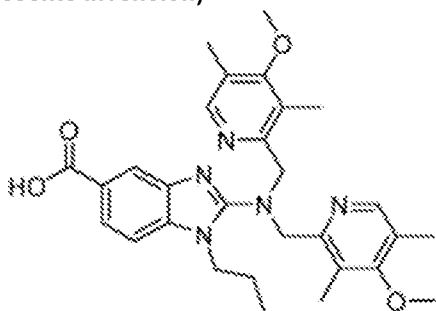
Ejemplo 2-16 21119: Ácido 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (que no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 2-feniletanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para producir el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 6H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 14,6 Hz, 6H); RMN ^{13}C (101 MHz, metanol- d_4) δ 169,15, 167,25, 153,40, 153,06, 148,02, 138,56, 136,34, 130,16, 129,70, 128,21, 128,04, 127,16, 126,66, 126,02, 114,72, 110,61, 61,03, 46,15, 45,80, 34,84, 13,58, 10,68.

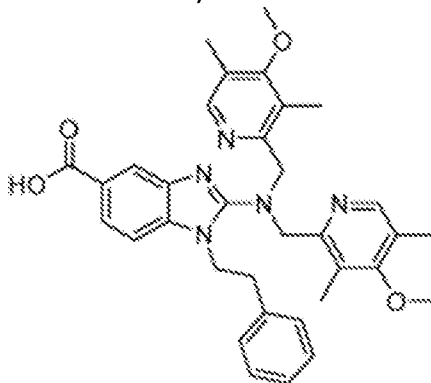
Ejemplo 2-17 21120: Ácido 2-(bis((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-propil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por propan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 2H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (s, 4H), 4,11 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,62 (s, 6H), 2,08 (d, J = 17,4 Hz, 12H), 1,66 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

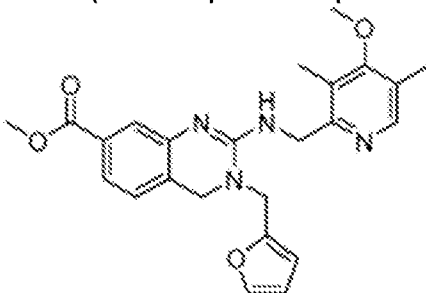
Ejemplo 2-18 21121: Ácido 2-(bis((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-1-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 2-feniletanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 2-4 para proporcionar el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 2H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 4,64 (s, 4H), 4,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,59 (s, 6H), 2,97 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,07 (d, J = 11,5 Hz, 12H); RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 168,15, 163,34, 154,81, 148,03, 140,97, 138,79, 138,04, 128,79, 128,39, 126,52, 124,88, 124,76, 123,79, 122,04, 117,97, 109,35, 59,74, 55,15, 45,31, 34,51, 12,91, 10,42.

20 **Ejemplo 3-1 NCTU-SUN-26079: 3-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)**



25 A una solución de ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzoico **1** (5,0 g, 27,0 mmol) en MeOH/CH₂Cl₂ anhidro (3 ml:30 ml), se le añadieron DCC (1,2 equiv.) y DMAP (0,005 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El subproducto DCU se separó por filtración y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo **2** (76%) como un sólido blanquecino.

30 Se agitaron el compuesto **2** (4,0 g, 14,5 mmol) y 2-aminometilfurano (3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar nitrobenzoato **3** (82%).

35 A una solución del compuesto **3** (3,65 g, 11,9 mmol) en MeOH anhidro (100 ml), se le añadió SnCl₂·2H₂O (3,5 equiv.) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, el subproducto se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se repartió entre NaOH 1 N y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **4** (87%).

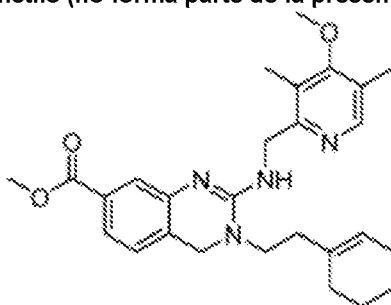
40 Usar DCM para disolver el compuesto **4** (1,0 g, 3,8 mmol) y a continuación agregar 1,2 equiv. de CNBr para reaccionar a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la mezcla se puede extraer con DCM y agua. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar **5** (60%)

A una solución de 2-amino-3-(furan-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxilato de metilo **5** (0,3 g, 1,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,29 g, 2,1 mmol) y KI (0,005 g, 0,03 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **6** (0,722 g, 3,89 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante seis horas. Después de 24 horas, se evaporó el disolvente y se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml).

La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 8 %/EtOAc para obtener el producto puro **NCTU-SUN-26079** como un sólido blanco, 0,43 g (70 %).

RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,16 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); LRMS (ESI $^+$): m/z 435,3 ($M+H$) $^+$.

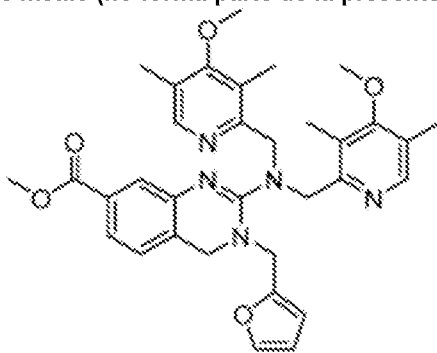
Ejemplo 3-2 21106: 3-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 2-(ciclohex-1-en-1-il)etanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 3-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 4H), 1,43 - 1,36 (m, 2H); LRMS (ESI $^+$): m/z 314,2 ($M+H$) $^+$.

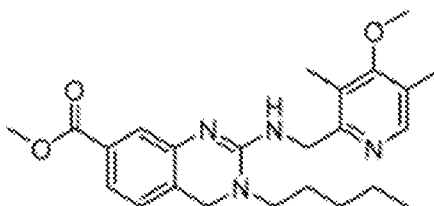
Ejemplo 3-3 26072: 2-(bis(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3-(furan-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



Lo mismo que se describe en el Ejemplo 3-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,21 - 8,19 (m, 1H), 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 3,4, 0,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); LRMS (ESI $^+$): m/z 584,31 ($M+H$) $^+$.

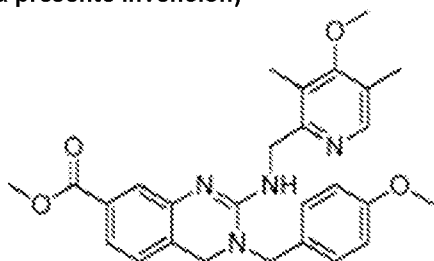
Ejemplo 3-4 26091: 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3-pentil-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por pentan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 3-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,14 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,76 (p, $J = 7,9$ Hz, 2H), 1,37 (dp, $J = 11,3, 7,1, 6,2$ Hz, 4H), 0,96 - 0,83 (m, 3H); RMN ^{13}C (101 MHz, metanol- d_4) δ 165,84, 165,03, 155,04, 152,00, 148,85, 137,27, 130,52, 128,00, 126,46, 125,87, 125,64, 124,60, 116,16, 59,47, 51,56, 50,90, 50,56, 47,94, 28,23, 26,36, 22,07, 12,93, 12,02, 9,51; LRMS (ESI $^+$): m/z 425,3 (M+H) $^+$.

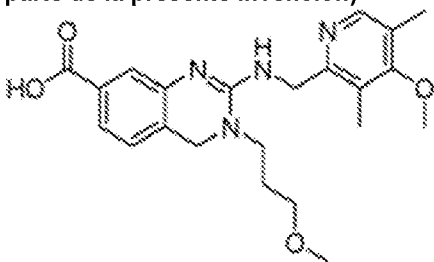
Ejemplo 3-5 26092: 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3-(4-metoxibencil)-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxilato de metilo (no parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por (4-metoxifenil)metanamina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 3-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); LRMS (ESI $^+$): m/z 475,3 (M+H) $^+$.

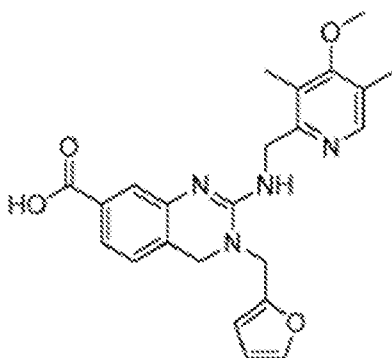
Ejemplo 3-6 21110: Ácido 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3-(3-metoxipropil)-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxílico (no parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por 3-metoxipropan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 3-7 para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,84 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,04 (d, $J = 4,9$ Hz, 6H), 1,29 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H); LRMS (ESI $^+$): m/z 413,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3-7 26089: Ácido 3-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



A una solución de ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzoico **1** (5,0 g, 27,0 mmol) en MeOH/CH₂Cl₂ anhidro (3 ml:30 ml), se le añadieron DCC (1,2 equiv.) y DMAP. (0,005 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El subproducto DCU se separó por filtración y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo **2** (76%) como un sólido blanquecino.

Se agitaron el compuesto **2** (4,0 g, 14,5 mmol) y 2-aminometilfuran (3 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar nitrobenzoato **3** (82%).

A una solución del compuesto **3** (3,65 g, 11,9 mmol) en MeOH anhidro (100 ml), se le añadió SnCl₂·2H₂O (3,5 equiv.) y la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo durante 10 min. Una vez completada la reacción, el subproducto se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó. El producto en bruto se repartió entre NaOH 1 N y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **4** (87%).

Usar DCM para disolver el compuesto **4** (1,0 g, 3,8 mmol) y a continuación agregar 1,2 equiv. de CNBr para reaccionar a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la mezcla se puede extraer con DCM y agua. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para dar **5** (60%).

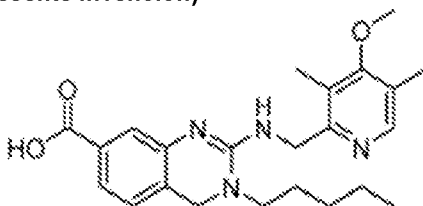
A una solución de 2-amino-3-(furan-2-ilmetil)-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxilato de metilo **5** (0,3 g, 1,05 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,29 g, 2,1 mmol) y KI (0,005 g, 0,03 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **6** (0,722 g, 3,89 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante seis horas. Después de 24 horas, se evaporó el disolvente y se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml).

La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 8 %/EtOAc para obtener 3-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo **7** 0,43 g (70 %).

Y añadir NaOH (0,198 g, 4,95 mmol) a una solución de 3-(furan-2-ilmetil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo **7** (0,43 g, 0,99 mmol) en EtOH/H₂O (1/1, 10 ml) en condiciones de reflujo. Después de 1 hora, se evaporó el disolvente y se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de HCl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 20 %/EtOAc para obtener el producto puro en forma de un sólido blanco, 0,27 g (65 %).

RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); RMN ¹³C (101 MHz, metanol-d₄) δ 171,74, 164,87, 155,39, 151,73, 148,52, 147,49, 143,54, 138,56, 136,13, 126,27, 125,93, 124,64, 124,63, 116,56, 110,30, 109,86, 59,40, 50,46, 47,46, 46,94, 46,47, 11,97, 9,33; LRMS (ESI⁺): m/z 421,2 (M+H)⁺.

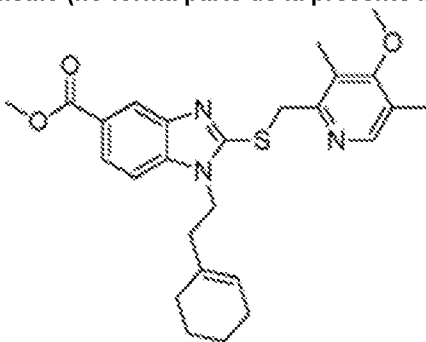
Ejemplo 3-8 26090: Ácido 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)amino)-3-pentil-3,4-dihidroquinazolin-7-carboxílico (no forma parte de la presente invención)



Excepto que la amina se reemplaza por pentan-1-amina, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 3-7 para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,03 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,43 (tt, J = 5,7, 2,8 Hz, 4H), 1,29 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 0,97 - 0,92 (m, 3H); ; LRMS (ESI⁺): m/z 411,3 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 4-1 NCTU-SUN-12082: 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metilo)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)**



- 15 A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico **1**, se le añade H₂SO₄ (5 ml, 0,3 M) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. El disolvente se elimina a presión reducida, la mezcla de reacción en bruto se disuelve en EtOAc. La capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó para obtener 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo **2** como un sólido blanco.

Se agitaron el compuesto **2** y 2-(ciclohex-1-en-1-il)etanamina a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó para producir nitrobenzoatos **3**.

- 20 A una solución del compuesto **3**, se añaden polvo de zinc y formiato de amonio y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtra el polvo de Zn, se evapora el filtrado y se disuelve el producto en CH₂Cl₂. El formiato de amonio precipitado se separó por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto **4**.

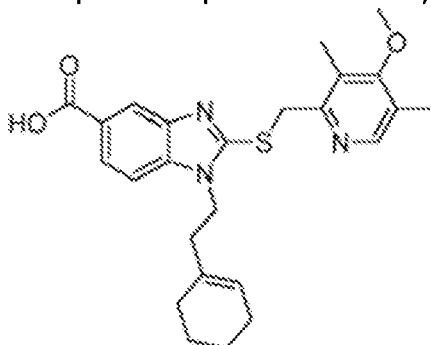
- 25 A la solución agitada del compuesto **4** se le añade disulfuro de carbono y KOH a 50 °C en etanol durante 8 horas. La mezcla se puede neutralizar con ácido acético y extraer con EtOAc y agua. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó para dar **5**.

- 30 A una solución de 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **5** se le añadió K₂CO₃ y KI seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **6** y la mezcla de reacción se dejó a reflujo. El disolvente se evapora y la mezcla de reacción se diluye y se extrae con EtOAc.

Se lavó la fase orgánica combinada con solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto en bruto se purificó para obtener el producto puro **NCTU-SUN-12082** en forma de un sólido blanco, 0,053 g (71%).

- 35 RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ 8,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 - 1,38 (m, 4H).

40 **Ejemplo 4-2 12083: ácido 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (no forma parte de la presente invención)**



A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico **1**, se le añade H_2SO_4 (5 ml, 0,3 M) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. El disolvente se elimina a presión reducida, la mezcla de reacción en bruto se disuelve en EtOAc. La capa de EtOAc se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó para obtener 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo **2** como un sólido blanco.

Se agitaron el compuesto **2** y 2-(ciclohex-1-en-1-il)etanamina a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó para producir nitrobenzoatos **3**.

A una solución del compuesto **3**, se añaden polvo de zinc y formiato de amonio y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtra el polvo de Zn, se evapora el filtrado y se disuelve el producto en CH_2Cl_2 . El formiato de amonio precipitado se separó por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto **4**.

A la solución agitada del compuesto **4** se le añade disulfuro de carbono y KOH a 50 °C en etanol durante 8 horas. La mezcla se puede neutralizar con ácido acético y extraer con EtOAc y agua. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó para dar **5**.

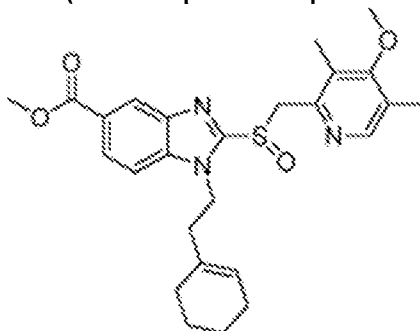
A una solución de 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **5** se le añadió K_2CO_3 y KI seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **6** y la mezcla de reacción se dejó a reflujo. El disolvente se evapora y la mezcla de reacción se diluye y se extrae con EtOAc.

Se lavó la fase orgánica combinada con solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto en bruto se purificó para obtener 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **7** con 0,053 g (71 %).

Y añadir NaOH (0,0251 g, 0,63 mmol) a una solución de 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **7** (0,053 g, 0,126 mmol) en EtOH/ H_2O (1/1, 3 ml) en condiciones de reflujo. Después de 1 hora, se evaporó el disolvente y se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de HCl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico (30 ml). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 20 %/EtOAc para obtener el producto puro **NCTU-SUN-12083** como un sólido blanco, 0,030 g (65 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,44 - 2,31 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,62 - 1,39 (m, 4H).

Ejemplo 4-3 12084: 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (no forma parte de la presente invención)



A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico **1**, se le añade H_2SO_4 (5 ml, 0,3 M) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo. El disolvente se elimina a presión reducida, la mezcla de reacción en bruto se disuelve en EtOAc. La capa de EtOAc se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó para obtener 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo **2** como un sólido blanco.

Se agitaron el compuesto **2** y 2-(ciclohex-1-en-1-il)etanamina a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó para producir nitrobenzoatos **3**.

A una solución del compuesto **3**, se añaden polvo de zinc y formiato de amonio y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se filtra el polvo de Zn, se evapora el filtrado y se disuelve el producto en CH_2Cl_2 . El formiato de amonio precipitado se separó por filtración y el disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto **4**.

A la solución agitada del compuesto 4 se le añade disulfuro de carbono y KOH a 50 °C en etanol durante 8 horas. La mezcla se puede neutralizar con ácido acético y extraer con EtOAc y agua. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó para dar **5**.

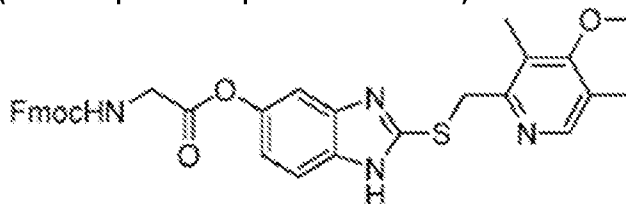
- 5 A una solución de 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **5** se añadió K_2CO_3 y KI seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **6** y la mezcla de reacción se dejó a reflujo. El disolvente se evaporó y la mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc.

- 10 Se lavó la fase orgánica combinada con solución acuosa saturada de cloruro sódico. El producto en bruto se purificó para obtener 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **7** con 0,053 g (71 %).

- 15 Y añadir mCPBA (0,0058 g, 0,034 mmol) a una solución de 1-(2-(ciclohex-1-en-1-il)etil)-2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo **7** (0,053 g, 0,0126 mmol) en DCM/MeOH (9/1, 4,5 ml) en el baño de hielo. A continuación, agregar $NaHCO_3$ (0,0007 g, 0,0088 mmol) y retirar el baño de hielo. Dejar que el producto en bruto se agite a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con DCM (5 ml). El disolvente se evaporó y se obtuvo el producto puro **NCTU-SUN-12084** en forma de un sólido blanco, 0,030 g (65%).

- 20 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (q, J = 12,9 Hz, 3H), 4,59 - 4,35 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 4,58 - 4,36 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,49 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,03 - 1,78 (m, 4H), 1,51 (m, 4H).

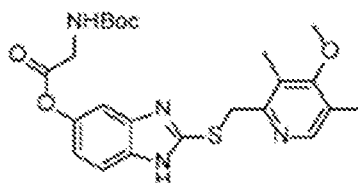
- 25 **Ejemplo 5-112092: (((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)glicinato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo (no forma parte de la presente invención)**



- 30 A una solución de 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)acetato de 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo **1** (0,08 g, 0,18 mmol) en etanol (9 ml) se añadió NaOH (0,079 g, 0,198 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **2** (0,367 g, 0,198 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante una hora. Una vez que se completó la reacción, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/DCM al 2 % para obtener el producto puro **NCTU-SUN-12092** como un sólido blanco, 0,31 gramos, 54,5 %.

- 35 RMN 1H (300 MHz, acetona- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 7,14 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,40 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,36 - 4,21 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

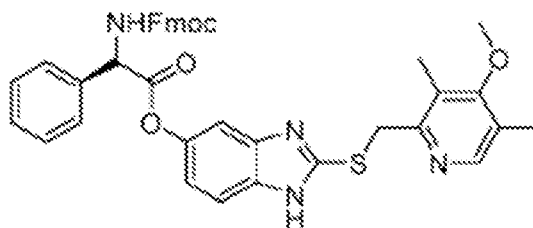
- 40 **Ejemplo 5-2 12093: (terc-butoxicarbonil)glicinato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo (no forma parte de la presente invención)**



- 45 Excepto que el imidazol se reemplaza por 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetato de 2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, los otros reactivos y etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 5-1 para proporcionar el compuesto del título.

RMN 1H (300 MHz, acetona) δ 8,27 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,12 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

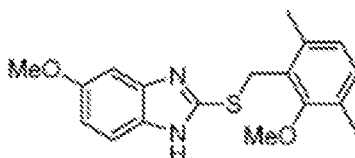
- 50 **Ejemplo 5-3 12094: (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-fenilacetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)tio)-1H benzo[d]imidazol-5-ilo (no forma parte de la presente invención)**



Excepto que el imidazol se reemplaza por 2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-2-fenilacetato de (S)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il, los otros reactivos y las etapas de preparación son similares a los descritos en el Ejemplo 5-1 para producir el compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, acetona- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 9,1, 1,5$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,48 - 4,25 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 6-1 NCTU-SUN-22138: 5-metoxi-2-((2-metoxi-3,6-dimetilbencil)tio)-1H-benzo[d]imidazol (no forma parte de la presente invención)

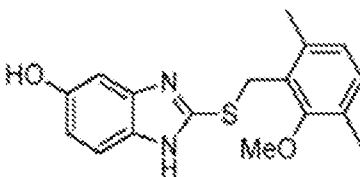


A una solución de 2-metoxi-1,3,4-trimetilbenceno **1** (0,3 g, 2,00 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió NBS (0,177 g, 1,00 mmol) y en las reacciones inducidas por luz, se colocaron dos lámparas Philips" IR de 250 W a una distancia tal del matraz de reacción que se mantuvo el reflujo. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano para obtener el producto bromado **2** con 0,092 g, 20 %.

A una solución del producto bromado **2** (0,1 g, 0,43 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió NaOH (0,017 g, 0,43 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **3** (0,071 g, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante una hora. Una vez que se completó la reacción, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/DCM al 2 % para obtener **NCTU-SUN-22138**, 0,077 g, 60 %.

LRMS (ESI+): m/z 329,2 ($\text{M}+\text{H}^+$)

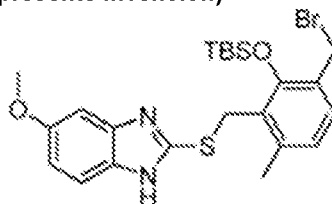
Ejemplo 6-2 22141: 2-((2-metoxi-3,6-dimetilbencil)tio)-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (no forma parte de la presente invención)



A una solución de 2-metoxi-1,3,4-trimetilbenceno **1** (0,3 g, 2,00 mmol) en cloroformo (30 ml) se añadió NBS (0,177 g, 1,00 mmol) y en las reacciones inducidas por luz, se colocaron dos lámparas Philips" IR de 250 W a una distancia tal del matraz de reacción que se mantuvo el reflujo. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano para obtener el producto bromado **2** con 0,092 g, 20 %.

A una solución del producto bromado **2** (0,1 g, 0,43 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió NaOH (0,017 g, 0,43 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-hidroxi-3,5-dimetilpiridina **3** (0,071 g, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante una hora. Una vez que se completó la reacción, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/DCM al 2 % para obtener **NCTU-SUN-22138**, 0,077 g, 60 %.

LRMS (ESI+): m/z 315,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

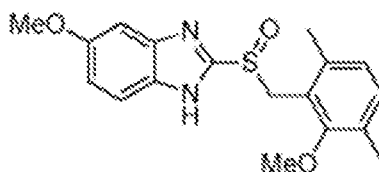
Ejemplo 6-3 21133: 2-((3-(bromometil)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-6-metilbencil)tio)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol (no forma parte de la presente invención)

A una solución de terc-butildimetil(2,3,6-trimetilfenoxi)silano **1** (1,2 g, 4,7 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadió NBS (1,7 g, 9,5 mmol) y en las reacciones inducidas por luz, se colocaron dos lámparas Philips" IR 250 W a una distancia tal del matraz de reacción que se mantuvo el reflujo. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano para obtener producto dibromado **2** con 0,31 g, 20 %.

A una solución del producto dibromado **2** (0,3 g, 0,90 mmol) en etanol (9 ml) se le añadió NaOH (0,036 g, 0,90 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **3** (0,148 g, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante una hora. Una vez que se completó la reacción, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando MeOH/DCM al 2 % para obtener **NCTU-SUN-21133**, 0,23 g, 60 %.

RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 4H), 0,98 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

LRMS (ESI+): m/z 507,1 (M+H)⁺

Ejemplo 6-4 22139: 5-metoxi-2-((2-metoxi-3,6-dimetilbencil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol (no forma parte de la presente invención)

A una solución de 2-metoxi-1,3,4-trimetilbenceno **1** (0,3 g, 2,00 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió NBS (0,177 g, 1,00 mmol) y en las reacciones inducidas por luz, se colocaron dos lámparas Philips" IR de 250 W a una distancia tal del matraz de reacción que se mantuvo el reflujo. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexano para obtener el producto bromado **2** con 0,092 g, 20 %. A una solución del producto bromado **2** (0,1 g, 0,43 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió NaOH (0,017 g, 0,43 mmol) seguido de 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina **3** (0,071 g, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante una hora. Una vez que se completó la reacción, se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 2 % MeOH/DCM para obtener 5-metoxi-2-((2-metoxi-3,6-dimetilbencil)tio)-1H-benzo[d]imidazol **3** con 0,077 g, 60 %.

Y añadir mCPBA (0,069 g, 0,40 mmol) a una solución de 5-metoxi-2-((2-metoxi-3,6-dimetilbencil)tio)-1H-benzo[d]imidazol **3** (0,077 g, 0,23 mmol) en DCM/MeOH (9/1, 10 ml) en el baño de hielo. A continuación, añadir NaHCO₃ (0,013 g, 0,16 mmol) y retirar el baño de hielo. Dejar que el producto en bruto se agite a temperatura ambiente en 1 h. La mezcla de reacción se lavó con DCM (10 ml). Se evaporó el disolvente y se obtuvieron 0,047 g (65%) del producto puro como un sólido blanco.

LRMS (ESI+): m/z 345,1 (M+H)⁺

Ejemplo 11 Ensayo enzimático de DAAO

El ensayo de actividad enzimática de DAAO se modificó según el informe de Oguri et al (Oguri, S., Screening of d-amino acid oxidase inhibitor by a new multi-assay Method. Food chemistry 2007, 100 (2), 616). La actividad de DAAO se midió utilizando peróxido de hidrógeno (H₂O₂) producido por la reacción de D-alanina de sustrato para reaccionar adicionalmente con ácido 3-(4-hidroxifenil)propiónico (HPPA). El HPPA se oxidó con H₂O₂ y peroxidasa para convertirse en el dímero fluorogénico que se midió para representar la actividad de DAAO.

Para el ensayo de IC₅₀ de DAO de riñón porcino, el sustrato de DAO se preparó en D-alanina 50 mM (disuelta en tampón Tris-HCl 0,2 M, pH 8,3). Se mezclaron 100 µl de solución de D-alanina con 4 µl (en 100 % de dimetilsulfóxido,

DMSO) de diferentes concentraciones de los compuestos candidatos que se muestran en las tablas siguientes, que van desde 48,83 μM , 97,66 μM , 195,31 μM , 390,63 μM , 781,25 μM , 1,56 mM, 3,13 mM, 6,25 mM, 12,50 mM, 25,00 mM y 50,00 mM, con una concentración final de DMSO de 0,167% en cada concentración de reacción. Se incubaron 10 μl de la mezcla de D-alanina y el compuesto candidato con 220 μl de Reaction Master Mix en una placa negra de 96 pocillos a 37°C durante 5 minutos. La Reaction Master Mix contenía 110 μl de solución de DAO de riñón porcino de 5 U/ml (Sigma-Aldrich, EE. UU.) (disuelta con tampón Tris-HCl 0,2 M, pH 8,3), 1,1 ml de solución de peroxidasa de 15 U/ml (disuelta con Tampón Tris-HCl 0,2 M, pH 8,3), 1,1 ml de solución HPPA 20 mM (disuelta con tampón Tris-HCl 0,2 M, pH 8,3) y 22 ml de tampón Tris-HCl 2 M (pH 8,3) para 110 ensayos de reacción.

La intensidad de fluorescencia (Fs) se midió a 405 nm mediante excitación por irradiación a 320 nm. Cuanto mayor era la actividad enzimática de DAO, mayor era la intensidad de la fluorescencia. El indicador de inhibición fluorométrica (Fi) se obtuvo a partir de la siguiente ecuación: $F_i = (F_s - F_{\text{fármaco}}) / (F_{\text{DMSO}})$, donde el blanco de fármaco fluorescente ($F_{\text{fármaco}}$) se midió en la solución de mezcla de fármacos (usando tampón Tris HCl 0,2 M, pH 8,3, sin D-alanina). Se midió un blanco de DMSO (F_{DMSO}) en una solución de DMSO al 100 %.

Aunque FAD generalmente se incluye en la mezcla de reacción en el ensayo de D-aminoácido oxidasa, ya que se disocia fácilmente de la holoenzima, el presente procedimiento se realizó sin FAD. El efecto inhibitorio de los inhibidores de DAO se comparó utilizando concentraciones inhibitorias que conducían a una inhibición del 50% de la actividad de DAO (IC_{50}). Los valores de IC_{50} se calcularon mediante un modelo de regresión no lineal utilizando GraphPad Prism, versión 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Los resultados del ensayo de IC_{50} para DAO de los compuestos candidatos de la divulgación se muestran en la siguiente tabla.

ID	PM	Ensayo enzimático pkDAO	
		IC50 (uM)	IC50 intervalo de confianza del 95 % (uM)
CBIO	169,6	0,5827	0,5165 a 0,6573
RS-D7	331,9	1,1850	0,9970 a 1,408
12083	451,5811	366,6000	302,2 a 444,8
21105	583,73	300,8000	223,0 a 405,9
26072	583,69	236,4000	211,2 a 264,5
21106	462,59	488,1000	309,4 a 769,9
21132	431,15	64,1500	60,86 a 67,61
13084	563,56	181,2000	154,3 a 212,8
12122	425,4577	12,5400	11,55 a 13,62
21122	373,1096	21,0900	16,63 a 26,75
11020	465,13	10,4400	9,549 a 11,40
12124	399,46	11,1600	10,11 a 12,32
12125	413,49	13,3100	12,26 a 14,44
25016	415,16	13,3600	12,39 a 14,42
28092	399,13	46,7000	41,85 a 52,10
28094	449,52	21,1100	19,18 a 23,23
25027	413,1409	21,0000	19,70 a 22,37

Ejemplo 12 Ensayo de DAO basado en células

Cultivo de células neuronales

La línea celular de neuroblastoma SK-N-SH se adquirió de la American Type Culture Collection (ATCC). Se cultivó en medio MEM (Invitrogen/GIBCO, Rockville, MD) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 1X NEAA (Invitrogen/GIBCO) a 37 °C con 5% de CO₂ en una atmósfera humidificada. Las células se tripsinizaron y se sembraron en una placa negra de 96 pocillos (NUNC n° 237108) a una densidad de 125.000 células/pocillo en 50 μl antes del ensayo de DAO basado en células.

Ensayo de DAO basado en células

El ensayo de actividad de DAO celular se realizó utilizando un procedimiento modificado según el informe de Brandish et al. (Brandish, PE, et al., A cell-based ultra-high-throughput screening assay for identifying inhibitors of D-amino acid oxidase. J Biomol Screen, 2006. 11(5): pág. 481-7). Las células SK-N-SH se suspendieron en tampones de ensayo de solución tampón HANKS (Invitrogen/GIBCO No. 14025-092) con HEPES 20 mM. Se añadió D-serina (concentración final de 50 mM) en cada pocillo como sustrato para la enzima DAO. Se usó el kit de ensayo Amplex Red de Peróxido de hidrógeno/Peroxidasa (Molecular Probes/Invitrogen, cat. A22188) para medir la producción de H₂O₂ que se difundió a través de la membrana celular hacia el medio de ensayo después de la reacción de DAO. Después de sembrar células en una placa negra de 96 pocillos (Nunc No. 237108, Dinamarca), se mezclaron 50 μl de células SK-N-SH (125.000 células/pocillo) con 50 μl de solución de fármaco (2,5 veces la concentración final de interés) y se incubaron a 37 °C con 5% CO₂ en atmósfera humidificada durante 30 minutos. Después de 30 minutos,

se añadieron 25 µl de una mezcla de 5 veces que contenía D-serina, peroxidasa de rábano picante (HRP) y Amplex Red a pocillos que contenían 100 µl de mezcla de células y fármacos y se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ en atmósfera humidificada durante 3 horas. La concentración final de DMSO está por debajo del 1%. A continuación, se detectó la señal de fluorescencia en un lector de microplacas SpectraMax M2e (Molecular Devices, EE. UU.) con excitación a 544 nm y emisión a 590 nm. El tampón de ensayo optimizado contenía una concentración final de D-serina 50 mM, 0,625 unidades de HRP y Amplex Red 50 µM en un volumen de ensayo de 125 µl. Los resultados del ensayo de DAO de base celular de los compuestos candidatos de la divulgación se muestran en la siguiente tabla.

ID	PM	Ensayo de DAO basado en células			
		SK-N-SH 1,25*10 ⁵ células/pocillo (fármaco tratado durante 3,5 horas)			
		Actividad de DAO relativa normalizada a DMSO a concentración final		Ensayo IC50 basado en células	
		100 uM	10 uM	IC50 (uM)	IC50 intervalo de confianza del 95 % (uM)
CBIO	169,6	0,83	1,00	392,30	281,4 a 547,0
RS-D7	331,9	0,69	1,05	141,00	81,07 a 245,1
12083	451,5811	0,48	0,62	74,15	27,04 a 203,4
21105	583,73	0,58	0,89	218,80	98,89 a 484,3
26072	583,69	0,74	0,87	393,00	215,3 a 717,2
21106	462,59	0,77	1,02	477,60	245,5 a 929,2
21132	431,15	0,61	0,94	174,80	137,9 a 221,7
13084	563,56	0,49	0,71	34,91	21,34 a 57,09
12122	425,4577	0,57	0,98	146,60	106,1 a 202,6
21122	373,1096	0,50	0,99	149,40	94,76 a 235,5
11020	465,13	0,67	0,97	220,90	121,5 a 401,9
12124	399,46	0,36	0,97	107,60	73,47 a 157,6
12125	413,49	0,50	0,80	122,20	61,25 a 243,7
25016	415,16	0,62	1,00	187,60	107,7 a 326,8
28092	399,13	0,58	0,94	136,40	86,51 a 215,1
28094	449,52	0,58	1,10	121,50	73,91 a 199,9
25027	413,1409	0,69	1,15	240,20	142,0 a 406,3

Ejemplo 13 Estudios en animales sobre la potencia en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia

Detección de eficacia de los fármacos

Los déficits negativos o cognitivos inducidos por el antagonista del receptor NMDA MK-801 en ratones C57BL/6 estaban en un modelo de ratón con esquizofrenia inducida por fármacos bien establecido y como modelo animal farmacológico útil para identificar si el RS-D7, su análogo y su profármaco mejoran los síntomas a través del receptor NMDA.

Animales

Todos los ratones de tipo salvaje (WT) usados en este estudio se retrocruzaron con un ratón de referencia C57BL/6J del Centro de Animales de Laboratorio del Hospital Universitario Nacional de Taiwán, y todos los exámenes de comportamiento se realizaron en ratones WT. Para aclimatarse a las condiciones de laboratorio, a los ratones se les permitió libre acceso a comida y agua y se alojaron en grupos con un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas en una sala con temperatura y humedad controladas del Departamento de Psicología de la Universidad Nacional de Taiwán. Todos los animales menores de 3 meses se alojaron individualmente una semana antes de la prueba del experimento con comida y agua disponibles ad libitum. Al comienzo de los experimentos, los ratones fueron manipulados y pesados diariamente al menos una semana antes de los experimentos de comportamiento. Todos los procedimientos con animales se realizaron de acuerdo con los protocolos aprobados por el Comité de Uso y Cuidado de Animales establecido por la Universidad Nacional de Taiwán.

Preparación farmacológica para el tratamiento de animales.

Se disolvió MK- 801 en solución salina y se administró a un volumen de 0,01 ml/g de peso corporal. RS-D7, fármaco 12083 (análogo de RS-D7) y se disolvieron inmediatamente en CMC al 1 % hasta una concentración de 2 mg/ml antes de su uso. El profármaco 28095 se disolvió inmediatamente en NMP:HP-beta-CD:H₂O (5:25:70) hasta la concentración de 2 mg/ml antes de su uso. Todos los animales recibieron vehículo determinado (solución salina) o MK-801 (0,2 mg/kg, ip) 25 minutos antes de los experimentos de comportamiento. Tanto el vehículo (CMC al 1 % o NMP:HP-beta-CD:H₂O) como los grupos experimentales (RS-D7, fármaco 12083 o profármaco 28095) fueron tratados después de

5 minutos de administración de MK-801 con la dosis adecuada mediante inyecciones P.O (a un volumen de 0,01 ml/g de peso corporal).

Procedimiento del experimento conductual.

Para investigar el efecto del tratamiento de RS-D7 para los síntomas negativos y cognitivos, se realizaron en secuencia una serie de tres pruebas de comportamiento (realizadas desde la primera a la tercera semana), que incluían campo abierto, prueba de preferencia por sacarosa e inhibición prepulso de forma secuencial con un intervalo de 1 semana entre pruebas.

Campo abierto

Para evaluar la actividad locomotora espontánea, cada sujeto se colocó en el centro de un aparato de campo abierto (25,40 x 25,40 x 40,64 cm³, Coulbourn Instruments, Whitehall, PA, EE. UU.) en condiciones de iluminación tenue (60 lx). Los parámetros de actividad motora (incluida la distancia recorrida total y la distancia recorrida cada 10 minutos) se monitorizaron y registraron durante un período de 60 minutos utilizando el software de seguimiento de video Smart (Panlab, aparato de Harvard, EE. UU.). Para comparar los efectos del tratamiento de diferentes grupos de tratamiento, el cambio porcentual del efecto de rescate en la hiperlocomoción inducida por MK-801 se calculó utilizando la siguiente fórmula: $\% = (\text{efecto de rescate del fármaco} - \text{efecto de MK-801}) \times 100 \% / \text{efecto de MK-801}$.

En comparación con los controles de solución salina, los ratones exhiben hiperlocomoción en campo abierto después de la inyección aguda de MK-801. La inyección de 200 y 400 mg/kg de RS-D7 rescató la hiperlocomoción inducida por MK-801 en ratones. Sin embargo, el RS-D7 de 100 mg/kg no mostró el efecto del tratamiento. Este resultado sugiere que la inyección aguda de RS-D7 normalizó la hiperlocomoción inducida por MK-801 como un síntoma positivo de esquizofrenia en la prueba de campo abierto. El fármaco 12083 alivió los déficits de hiperlocomoción inducida por MK-801 en dosis de 20 y 40 mg/kg. 100 mg/kg del profármaco 28095 aliviaron la hiperlocomoción inducida por MK-801. En conclusión, en comparación con el grupo de MK-801, diferentes dosis de RS-D7, fármaco 12083 y profármaco 28095 pueden rescatar la hiperlocomoción inducida por MK-801. Los efectos de rescate de estos fármacos sobre la hiperlocomoción inducida por MK-801 se indican en la Figura 1.

Prueba de preferencia por sacarosa

Para evaluar la anhedonia, uno de los síntomas negativos de la esquizofrenia, todos los ratones se sometieron a pruebas de 4 días. Al comienzo de la preferencia por sacarosa, todos los ratones fueron privados de agua durante 23 horas en todo el experimento desde un día antes del primer día. El primer día, a cada ratón se le dio libre acceso a 2 botellas idénticas con agua durante 1 hora. A continuación, se reemplazaron las 2 botellas idénticas por una llena con solución de sacarosa al 1 % (peso/volumen) y la otra con agua el segundo día. El tercer y cuarto día, cada ratón recibió tratamiento con MK-801 y RS-D7 antes del experimento, y también tuvo acceso gratuito a las botellas durante 1 hora. Después del experimento, se pesaron las 2 botellas para medir el consumo de solución de sacarosa y agua durante 1 hora. El porcentaje de preferencia por sacarosa (SPP) se calculó utilizando la siguiente fórmula: $\% \text{ SPP} = \text{consumo de solución de sacarosa (g)} \times 100 \% / [\text{consumo de agua (g)} + \text{consumo de solución de sacarosa (g)}]$.

En comparación con los controles de solución salina, se observó una reducción significativa de la ingesta de sacarosa en la prueba de preferencia por sacarosa en ratones de prueba después de la inyección aguda de MK-801. La inyección de 100, 200 y 400 mg/kg de RS-D7 rescató el déficit de anhedonia inducido por MK-801 en ratones. 20 mg/kg del fármaco 12083 y 200 mg/kg del profármaco 28095 también normalizaron la anhedonia inducida por MK-801. Como resultado, diferentes dosis de RS-D7, fármaco 12083 y profármaco 28095 rescataron la anhedonia después de la inyección aguda de MK-801. Los efectos de rescate de estos fármacos sobre la anhedonia inducida por MK-801 se indican en la Figura 2.

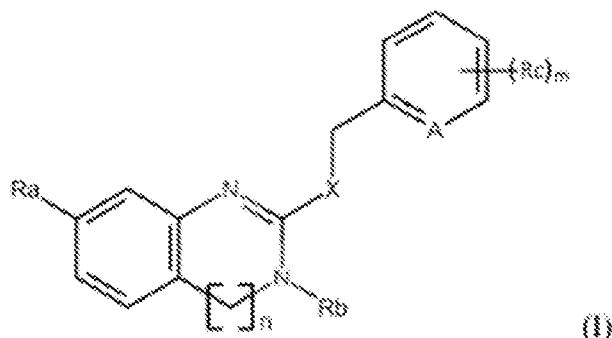
Inhibición prepulso

Para evaluar la función de activación sensoriomotora, cada ratón se probó con el aparato de sobresalto SR-LAB (San Diego Instruments, San Diego, CA, EE. UU.). El ruido de fondo durante las pruebas fue de 72 dB. Cada sesión se inició con un período de aclimatación de 5 minutos seguido de 64 pruebas, que consistían en pruebas de pulso solo (P-solo), pruebas de pulso con prepulso (pp + P) y pruebas sin estimulación (nostim). Una prueba de P solo fue una ráfaga de ruido blanco de 120 dB de 40 ms. En las pruebas pp + P, el pulso de 120 dB fue precedido (por 100 ms) por una ráfaga prepulso de ruido blanco de 20 ms de 78 dB (PP6), 82 dB (PP10) o 90 dB (PP18). Las pruebas de nostim consistieron únicamente en ruido de fondo. La sesión comenzó y finalizó con un bloque de seis presentaciones de la prueba de P-solo. Entre estos dos bloques, el resto de las 52 pruebas se realizaron de forma pseudoaleatoria y separadas por intervalos entre pruebas de 15 segundos en promedio (que varían entre 10 y 20 segundos). La PPI se calculó como un porcentaje de la respuesta de sobresalto utilizando la fórmula: $\% \text{PPI} = 100 \times [(puntuación \text{ P solo}) - (puntuación \text{ pp} + \text{P})] / (puntuación \text{ de pulso solo})$, donde la puntuación pulso solo fue el promedio de los valores de pulso solo del bloque intermedio de 52 ensayos.

5 Los ratones con inyección aguda de MK-801 mostraron una profunda reducción de la PPI acústica. Sin embargo, la inyección de 100, 200 y 400 mg/kg de RS-D7, 20 y 40 mg/kg del fármaco 12083 y 100 y 200 mg/kg del profármaco 28095 alivió significativamente el déficit de PPI inducido por MK-801 en estos ratones. En otras palabras, los ratones mostraron una reducción significativa de PPI después de las inyecciones agudas de MK-801 y pueden normalizarse con todas las dosis de RS-D7, fármaco 12083 y profármaco 28095. Las tasas de recuperación del déficit de PPI inducido por MK-801 se indicaron en la Figura 3.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



en la que

n es 0,

X es -S(=O)-;

A es N;

Ra es -ORa2, -OC(=O)Ra3 o -OC(=O)-T-ORa4; en los que

Ra2 es fosfonato o diarilfosfonato;

Ra3 es alquilo C1-15 lineal o ramificado, alquenilo C2-15 lineal o ramificado, -T-cicloalquilo C3-10, -T-arilo C6-10, -T-heteroarilo C5-10;

Ra4 es alquilo C1-15 lineal o ramificado;

Rb es H, y en el que se incluyen los tautómeros;

cada uno de Rc es independientemente alquilo C1-15 lineal o ramificado, alcoxi C1-15 lineal o ramificado;

m es 3;

-T- está ausente, o alquileno C1-3;

en la que el heteroarilo contiene al menos un heteroátomo, siendo cada heteroátomo independientemente S, N u O; en la que el alquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y alquileno están cada uno independientemente sin sustituir o sustituidos con al menos un sustituyente;

en la que el sustituyente es cada uno independientemente un halógeno, nitro, alquilo C1-15 lineal o ramificado, o alcoxi C1-15 lineal o ramificado; y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Ra es -OC(=O)Ra3, en el que Ra3 es independientemente terc-butilo; alquilo C1-10 lineal o ramificado no sustituido o sustituido con halógeno, o terc-butilo; alquenilo C2-10 lineal o ramificado; cicloalquilo C3-10; -alquilen C1-3-cicloalquilo C3-10; -arilo C6-10 no sustituido o sustituido con alquilo C1-10, nitro, alcoxi C1-15 o halógeno; -heteroarilo C5-10 no sustituido o sustituido con alcoxi C1-10.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Ra es -OC(=O)Ra3, en el que Ra3 es terc-butilo; alquilo C1-10 lineal o ramificado no sustituido o sustituido con halógeno o terc-butilo; -arilo C6-10 no sustituido o sustituido con alquilo C1-10, nitro, alcoxi C1-15 o halógeno; cicloalquilo C3-10; alquenilo C2-10 lineal o ramificado; heteroarilo -C5-10.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Ra es -OC(=O)Ra3, en el que Ra3 es terc-butilo; alquilo C1-8 lineal o ramificado no sustituido o sustituido con halógeno o terc-butilo; fenilo no sustituido o sustituido con alquilo C1-6, nitro, alcoxi C1-4 o halógeno; cicloalquilo C3-6; alquenilo C2-6 lineal o ramificado; -heteroarilo C5-6.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que Ra es -O-fosfato o -OC(=O)-alquilo C1-6.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que cada uno de Rc es independientemente alquilo C1-6 lineal o ramificado, alcoxi C1-6 lineal o ramificado.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

21122: (acetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

21124: (benzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

26096: (butirato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

26097: (ciclohexanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

26098: (4-butilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

21127: (3-metilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

27076: hexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

27077: isobutirato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

28087: (4-metilbenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)

- 28091: (2-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 28092: (ciclopropanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 28093: (2-etilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 28094: (2-fenilacetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 5 28095: (3,5,5-trimetilhexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 28096: (2-etoxibenzoato de 2-(((5-metoxi-4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 21123: (propionato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 21125: (4-clorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 21126: (3-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 10 21128: heptanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo
 21129: (4-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 21130: ((Z)-2-metilbut-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 21131: (2-cloropropanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 21132: (2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)carbonato de terc-butilo
 15 12124: ((Z)-but-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 12125: (3-metilbut-2-enoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 12122: (furan-2-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 12123: (acrilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 12127: (2-metilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 20 12128: (3-ciclopentilpropanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 12130: (6-bromohexanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 11021: (4-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 11020: (4-metoxibenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 11023: (isoxazol-5-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25 11030: (4-(terc-butil)benzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 11031: (3-cloro-4-fluorobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25015: (pivalato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25016: (pentanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25017: (4-nitrobenzoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 30 25027: (ciclobutanocarboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25028: (tiofen-2-carboxilato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25029: (2-metilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25030: (3,3-dimetilbutanoato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo)
 25031: (2-metoxiacetato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo) y
 35 25032: ((2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)carbonato de etilo)
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. Compuesto, según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
 13084: difenil fosfato de 2-(((4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil)sulfinil)-1H-benzo[d]imidazol-5-ilo o una sal
 40 farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
10. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un procedimiento de inhibición de una
 45 DAAO.
11. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir
 la enfermedad asociada con la inhibición de DAAO en un sujeto.
- 50 12. Compuesto para su uso, según la reivindicación 11, en el que la enfermedad son dominios sintomáticos de
 esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, depresión, síndrome de Tourette, trastorno de estrés postraumático (TEPT),
 trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), analgésicos, pérdida de memoria y/o cognición asociada con enfermedades
 neurodegenerativas o pérdida de función neuronal característica de enfermedades neurodegenerativas.
- 55 13. Compuesto para su uso, según la reivindicación 12, en el que los dominios de síntomas de esquizofrenia y trastorno
 esquizoafectivo incluyen dominios de síntomas de psicopatología negativos, cognitivos, depresivos, positivos y
 generales.
- 60 14. Compuesto para su uso, según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es deterioro cognitivo leve (DCL),
 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o esquizofrenia.
15. Compuesto para su uso, según la reivindicación 11, en el que la enfermedad asociada con la inhibición de DAAO
 es dolor, ataxia o convulsión.

Porcentaje de cambio del efecto de rescate sobre
hiperlocomoción inducida por MK-801 (%)

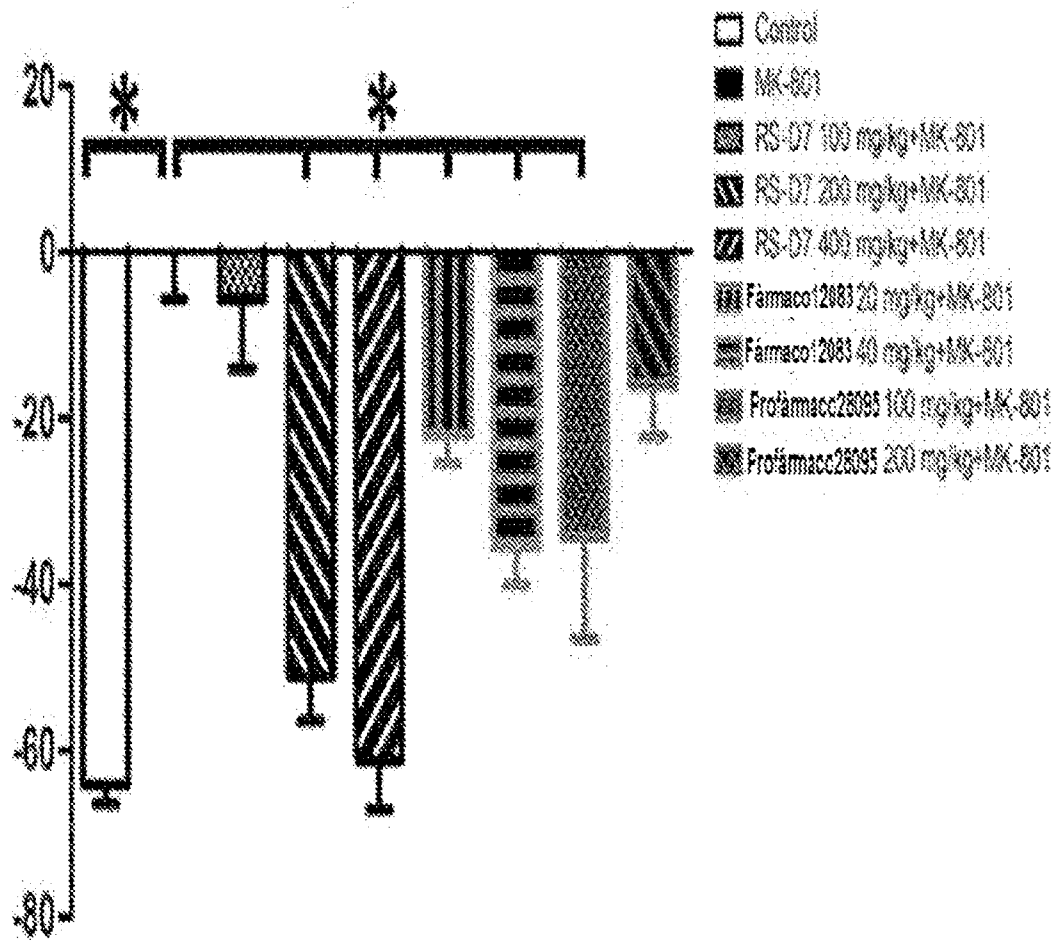


Fig. 1

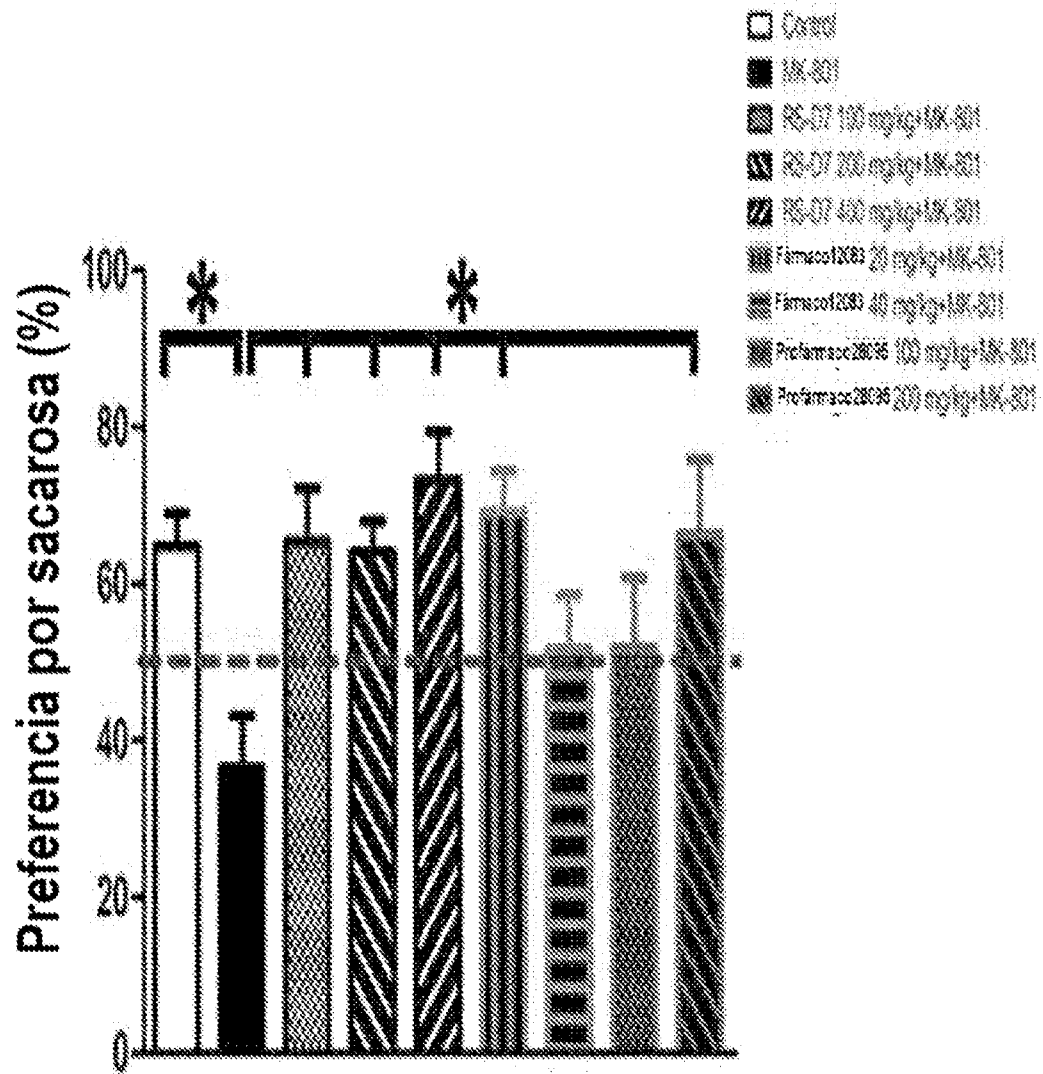


Fig. 2

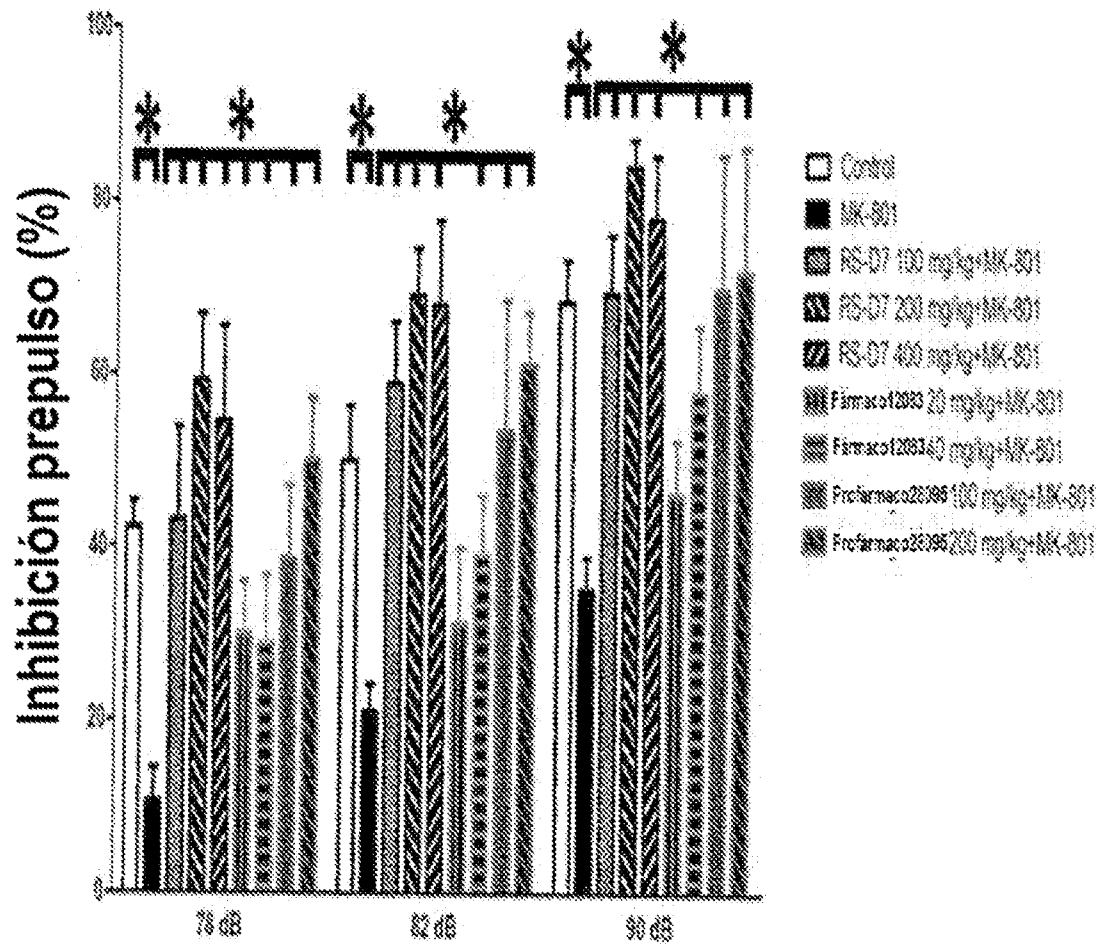


Fig. 3