



00 84360

TUD L

ITE D

VCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 9904360 0000000

Folios: 302

Fecha (M/D): 2000-11-07 15:34:49

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ASTRAZANeca AB, una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suecia

Departamento o Estado _____

Sección S-151 85 Södertälje, Suecia

Ciudad Södertälje Teléfono 46 8 553 260 00

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nómbre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad _____ Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Joseph Abedi, Daniel Carcanague, Thomas Köhler, Youe-Kong Shue y Mark Wuonola

Identificación 17A Arlington Street Cambridge, MA 02140, USA; AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive Waltham, MA 02451, USA; AstraZeneca R&D Mölndal S431 83 Mölndal, Suecia; 7869 Via Teca Carlsbad, CA 92009 y AstraZeneca R&D Boston 35 Gatehouse Drive W Waltham, MA 02451, USA.

Dirección _____

Ciudad _____ Teléfono 46 8 553 260 00

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "COMPUESTOS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País SE (32) Fecha 09-11-99 (31) No. Solicitud 9904044-6

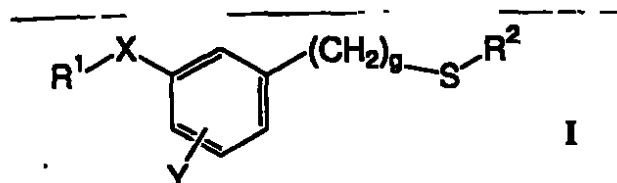
Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

9 MAYO 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A. 61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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



ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C.

Recibo de la tasa respectiva \$608.000oo

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia dela primera solicitud

Traducción oficial

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud: SE 9904044-6 de 09-11-99

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple JLLC-089-2000 de 19-10-2000 de Gabriel Rueda Chadid

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00004360 00000000

Folios: 382

Fecha (AMD): 2000-11-07 15:34:49

Tramite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

LIBRO OFICIAL DE CAJA : 69,030

LA : NOVIEMBRE 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2765410	7,074,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



OK

ANEXO

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

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

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

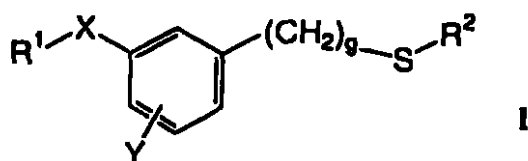
- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
-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

✓

COMPUESTOS

Resumen: Objeto y Finalidad de la invención

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



COMPUESTOS

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

Antecedentes de la invención

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

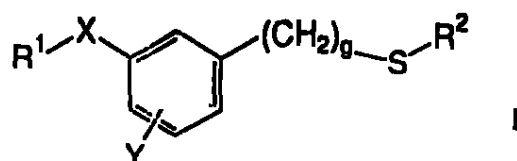
3

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

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

Resumen de la Invención

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



en donde:

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

Y es alquil C₁₋₆; O(cicloalquil C₃₋₆); O(alquil C₁₋₆); Hal; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno; NRR', donde R y R' independientemente representan H o alquil C₁₋₆, o NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S; H; COOR'' o COR'', R'' que representa H o alquil C₁₋₆; o CH₂OH;

R¹-(CH₂)_a-R³; -(CH₂)_bO)-R³; -(CH₂)_d-R³; -(CH₂)_eC(=O)R³; -(CH₂)_dC(=O)R³; -((CH₂)_eO)-C(CH₂)_f-R³; R³ o R³;

R² es un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S;

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

R^{3'} es -Z-M donde Z representa O, S o NH y M representa H, una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi- cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente

substituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o -Z-M representa -C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁷R, -OC(=O)NR⁸R⁹, -NC(=O)NR⁸R⁹ o -NC(=O)R⁸;

Para R⁴ y R⁵, o bien:

- (i) R⁴ es H; alquil C₁₋₈; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; Z²-(alquil C₁₋₈)aril, donde Z² representa O o un enlace, y el aril es C₆₋₁₀, opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos C₆₋₁₀ que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; aril C₆₋₁₀ opcionalmente substituido; un heterociclo de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; (alquil C₁₋₈)-R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; -C(=O)O(C₁₋₈ alquil) opcionalmente substituido; -C(=O)O-fenil opcionalmente substituido; -C(=O)(alquil C₁₋₈) opcionalmente substituido; -C(=O)-fenil opcionalmente substituido; o -NC(=O)R⁵ y

R⁵ es H; alquil C₁₋₈; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; (alquil C₁₋₈)aril donde el aril es C₆₋₁₀ y opcionalmente substituido; aril C₆₋₁₀ opcionalmente substituido; o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o

- (ii) la estructura -NR⁴R⁵ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y

8

opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , -
 NR^4R^5 que es opcionalmente sustituido;

Para R^6 y R^7 , o bien:

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

a representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

cada b independientemente representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

c representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

c' representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

d representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

cada e independientemente representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

f representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5; y

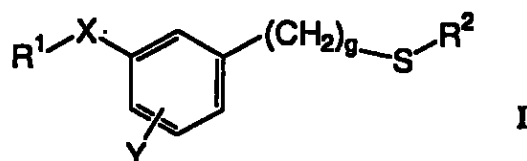
g representa cero o un entero 1, 2, 3, 4 o 5.

7

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

Descripción Detallada de la Invención

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



donde:

X representa S; SO₂; NH; O o CH₂. Alternativamente, X representa N(alquil C₁₋₆), más preferiblemente N-metil o N(alquil C₂₋₄).

Y representa alquil C₁₋₆ (preferiblemente alquil C₂₋₄, y más preferiblemente metil); O(cicloalquil C₃₋₆), preferiblemente O-ciclopropil, o O-ciclobutil o O-ciclopentil; O(alquil C₁₋₆), preferiblemente Ometil o O(alquil C₂₋₄); Hal, preferiblemente Cl o F; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno (preferiblemente F); NRR', donde R y R' independientemente representa H o alquil C₁₋₆ (preferiblemente metil o alquil C₂₋₆ o alquil C₂₋₄), o NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente substituido, preferiblemente C₃₋₆, que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S; H-, COOR'' o COR'', R'' que representa H o alquil C₁₋₆

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

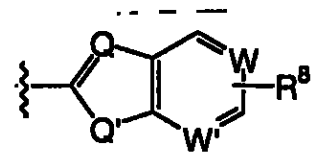
R^1 representa $-(\text{CH}_2)_a-\text{R}^3$; $((\text{CH}_2)_b\text{O})_c-\text{R}^3$; $-(\text{CH}_2)_d-\text{R}^{3'}$; $-(\text{CH}_2)_e-\text{O}-\text{R}^{3'}$; $-(\text{CH}_2)_f-\text{R}^{3'}$ (preferiblemente donde $e=2$ y $f=2$); R^3 o $\text{R}^{3'}$. Preferiblemente, R^1 representa $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$ o $-(\text{CH}_2)_b\text{O}-\text{CH}_3$. Más preferiblemente, R^1 es seleccionado entre *-iso*-Bu; $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-4$ -morfolinil; $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-1$ -(2-metil-5-nitroimidazolil); $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-1$ -(1,2,4-triazolil); y $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-\text{OC}(=\text{O})\text{NH-Ph}$.

R^2 representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S. Ejemplos preferidos del heterociclo son bencimidazolil (preferiblemente bencimidazol-2-il), imidazolil (preferiblemente imidazol-2-il), oxadiazolil (preferiblemente 1,3,4- oxadiazol-2-il), pirimidinil (preferiblemente pirimidin-2-il), tetrazolil (preferiblemente 1,2,3,4- tetrazol-5-il), piridinil (preferiblemente piridin-2-il o piridin-4-il), tiazolil (preferiblemente 1,3-tiazol-2-il), piridinaimidazolil (preferiblemente piridinaimidazol-2-il), benzoxazolil (preferiblemente 1,3-benzoxazol-2-il), indolil (preferiblemente indol-2-il). Para substitución opcional del heterociclo, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) substituyentes pueden

proporcionarse independientemente seleccionados entre nitro; carboxilato; -COOH; =O; -S(=O)-(alquil C₁₋₈), el alquil preferiblemente es metil, etil o alquil C₃₋₆; -S(=O)-(=O)-(alquil C₁₋₈), el alquil preferiblemente es metil, etil o alquil C₃₋₆; halógeno (preferiblemente F o Cl); fenil; -O(alquil C₁₋₈), preferiblemente -O-metil, -O-etil o -O(alquil C₃₋₆); -S(alquil C₁₋₈), preferiblemente -S- metil, -S-etil o -S(alquil C₃₋₆); OH; OCHF₂, OCH₂F, OCF₃; CHF₂, CH₂F, CF₃; -C(=O)NRR', donde R y R' son independientemente seleccionados entre H y alquil C₁₋₈ (preferiblemente metil, etil, propil, isopropil, o alquil C₂₋₆), o la estructura NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S; y

- R''-NH(CO) R''', donde R'' representa alquilenos C₁₋₈ (preferiblemente C₁ o C₂) y R''' representa alquil C₁₋₈ (preferiblemente C₁ o C₂).

En una realización preferida, R₂ representa



donde

- Q es CH o N;
- Q' es NH, O o S;
- W es CH o N;
- W' es CH o N; y

R^B representa alquil C₁₋₈ (preferiblemente alquil C₂₋₄, y más preferiblemente metil); O(cicloalquil C₃₋₈), preferiblemente O-ciclopropil, o O-ciclobutil o O-ciclopentil; O(alquil C₁₋₈), preferiblemente Ometil o O

(alquil C₂₋₄); Hal, preferiblemente Cl o F; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno (preferiblemente F); NRR', donde R y R' independientemente representan H o alquil C₁₋₃ (preferiblemente metil o alquil C₂₋₆ o alquil C₂₋₄), o NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido, preferiblemente C₃₋₈, que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S; H; COOR⁹ o COR⁹, R⁹ que representa H o alquil C₁₋₃ (preferiblemente metil, etil); o CH₂OH. Para substitución opcional del anillo heterocíclico representado por NRR', por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C₁₋₆ (preferiblemente alquil C₂₋₄, más preferiblemente metil); fenil; OCF₃-, OCHF₂; -O(alquil C₁₋₃), preferiblemente -O- metil, -O-etil o -O(alquil C₃₋₆); -C(=O)O(alquil C₁₋₃), preferiblemente -C(=O)O-metil, -C(=O)O-etil, -C(=O)O-fero-butil o -C(=O)O(alquil C₃₋₆); -C(=O)O-fenil; -O-fenil; -C(=O)(alquil C₁₋₃), preferiblemente -C(=O)-metil, -C(=O)-etil o -C(=O)(alquil C₃₋₆); -C(=O)OH; -S(alquil C₁₋₃), preferiblemente -S-metil, -S-etil o -S(alquil C₃₋₆); OH; halógeno (p.e., F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C₁₋₆ (preferiblemente alquil C₂₋₄, más preferiblemente metil, más preferiblemente R=R'=metil); y nitro.

R³ representa H; alquil C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido, preferiblemente C₃₋₈, que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida (p.e., fenil) que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5- a 10- miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S. Preferiblemente, el cicloalquil contiene heteroátomos y es seleccionado entre morfolinil (4-morfolinil), piperazinil (preferiblemente 1-piperazinil), tetrazolil

19

(preferiblemente 1,2,3,4-tetrazol-2-il), imidazolil (p.e., 1-imidazolil) y triazolil (p.e., 1-(1,2,4-triazolil)). Ejemplos preferidos del alquil C_{1-6} son preferiblemente alquil C_{2-4} , metil y butil (p.e., isobutil), los ejemplos preferidos de la estructura de anillos heterocíclicos son imidazopiridazina (más preferiblemente 6-imidazo[1,2-*b*]piridazina) y imidazolil (más preferiblemente 1-imidazolil). Para sustitución opcional de anillo de cicloalquil, aril o heterocíclico por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-6} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil) y nitro.

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

Preferiblemente, la estructura de anillos heterocíclicos es seleccionada entre imidazopiridazina (más preferiblemente 6-imidazo[1,2-*b*]piradizina) y imidazolil (más preferiblemente 1-imidazolil). Para sustitución opcional de la estructura de anillos heterocíclicos aromáticos, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-6} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil) y nitro.

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

Para R^4 y R^5 , o bien:

- (i) R^4 es H; alquil C_{1-8} ; cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; Z^2 -(alquil C_{1-8})aril, donde Z^2 representa O o un enlace, y el aril es C_{6-10} , opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos C_{5-10} que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; aril C_{6-10} opcionalmente sustituido; un heterociclo de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; (alquil C_{1-8})-R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bicíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; -C(=O)O(alquil C_{1-8}) opcionalmente sustituido; -C(=O)O-fenil opcionalmente sustituido; -C(=O)(alquil C_{1-8}) opcionalmente sustituido; -C(=O)-fenil opcionalmente sustituido; o -NHC(=O)R⁶; y R⁵ es H; alquil C_{1-8} ; cicloalquil C_{3-8} opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; (alquil C_{1-8})aril donde el aril es C_{6-10} y opcionalmente sustituido; aril C_{6-10} opcionalmente sustituido; o una estructura de anillos heterocíclicos opcionalmente sustituida de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o
- (ii) la estructura -NR⁴R⁵ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , -NR⁴R⁵ que es opcionalmente sustituida.

Para R⁴ en la opción (i), preferiblemente el alquil C_{1-8} o el alquil C_{1-8} en Z^2 -(alquil C_{1-8})aril o el alquil C_{1-8} en (alquil C_{1-8})-R o el alquil C_{1-8} en -C(=O)O(alquil C_{1-8}) o el alquil C_{1-8} en -C(=O)(alquil C_{1-8}) es

seleccionado entre alquil C_{2-6} , metil, etil, propil (p.e., isopropil), butil (p.e., isobutil o *tert*-butil) y pentil. Preferiblemente, donde aril C_{6-10} es mencionado, el aril es fenil. Preferiblemente, Z^2 -(alquil C_{1-3})aril representa Z^2 -(alquil C_{1-3})benzodioxol. Preferiblemente, para R^4 , donde se menciona una estructura de anillos heterocíclicos, esta es seleccionada entre furil (p.e., 2-furil), tetrahydrofuranil (c.a., tetrahydro-2-furanil), tienil (p.e., 2-tienil), morfolinil (e.a., 4 morfolinil), isoxazolil (p.e., 4-isoxazolil o 5-isoxazolil), dioxoimidazolidinil (p.e., 2,5-dioxoimidazolidinil), pirazinil, dioxotetrahydropurinil (p.e., 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-il), benzofuranil (p.e., 2-benzofuranil), piridil (p.e., 2-piridil o 3-piridil), quinolil (p.e., 4-quinolil), pirrolidinil (p.e., 2-pirrolidinil), piperazinil (p.e., 1-piperazinil), imidazopiridazinil (p.e., imidazol[1,2-*b*]piridazinil) y tetrazolil (p.e., tetrazol-2-il, 1,2,3,4-tetrazol-2-il). Preferiblemente, para Z^2 -(alquil C_{1-3})aril, el aril es opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos seleccionada entre furan, tetrahydrofuran, tiofeno, morfolina, isoxazol, dioxoimidazolidina (p.e., 2,5-dioxoimidazolidina), pirazina, dioxotetrahydropurina (p.e., 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purina), benzofuran, piridina, quinolina, pirrolidina, piperazina, imidazopiridazina (p.e., imidazo[1,2-*b*]piridazina) y tetrazol (p.e., 1,2,3,4-tetrazol). Preferiblemente, el cicloalquil C_{3-6} es seleccionado entre ciclopropil, cicloalquil C_{4-6} y ciclopentil. Para substitución opcional del cicloalquil, aril, heterociclo o la estructura de anillos heterocíclicos, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-6} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil); fenil; -O(alquil C_{1-6}), preferiblemente -O- metil, -O-etil o -O(alquil C_{3-6}); -C(=O)O(alquil C_{1-6}), preferiblemente -C(=O)O-metil, -C(=O)O-etil o -C(=O)O(alquil C_{3-6}); -C(=O)O-fenil; -O-fenil]; -C(=O) (alquil C_{1-6}), preferiblemente -C(=O)-metil, -C(=O)-etil o -C(=O)(alquil C_{3-6}); -S(alquil C_{1-6}), preferiblemente -S- metil, -S-etil o -S(C_{3-6} alquil); OH; halógeno (p.e., F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C_{1-6} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil, más preferiblemente $R=R'$ =metil); y nitro.

Para opción (ii), el anillo heterocíclico C_{3-6} es preferiblemente seleccionado entre piperidinil (p.e., 1- piperidinil), piperazinil (p.e., 1- piperazinil), morfolinil (p.e., 4-morfolinil) y tetrazolil (p.e., 1,2,3,4- tetrazol-2-il). Preferiblemente, la estructura de anillos C_{6-10} , es seleccionada entre ciclohexil y un anillo benzo. Para substitución opcional de $-NR^4R^5$, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) substituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-6} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil); fenil; OCF_3 ; $OCHF_2$; $-O$ (alquil C_{1-6}), preferiblemente $-O$ -metil, $-O$ - etil o $-O$ (alquil C_{3-6}); $-C(=O)O$ (alquil C_{1-6}), preferiblemente $-C(=O)O$ -metil, $-C(=O)O$ -etil, $-C(=O)O$ -*terc*-butil o $-C(=O)O$ (alquil C_{3-6}); $-O$ -fenil; $-C(=O)$ (alquil C_{1-6}), preferiblemente $-C(=O)$ -metil, $-C(=O)$ -etil o $-C(=O)$ (alquil C_{3-6}) ; $-C(=O)OH$; $-S$ (alquil C_{1-6}), preferiblemente $-S$ - metil], $-S$ -etil o $-S$ (alquil C_{3-6}); OH ; halógeno (p.e., F, Cl o Br), NRR' donde R y R'son independientemente H o alquil C_{1-6} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil, más preferiblemente $R=R'$ =metil); y nitro.

Para R^6 y R^7 , o bien:

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

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

Para R^6 en la opción (ii), preferiblemente alquil C_{1-12} es seleccionado entre alquil C_{1-8} , alquil C_{2-8} , metil, propil (p.e., isopropil), butil (p.e., isobutil o *terc*-butil), pentil y adamantil (p.e., 1- adamantil). Para alquil C_{1-8} en (alquil C_{1-8})aril o (alquil C_{1-8})R, el alquil es seleccionado entre alquil C_{2-8} , metil, propil (e.g., isopropil), butil (p.e., isobutil o *terc*-butil) y pentil. Preferiblemente, donde aril C_{6-10} es mencionado, el aril es fenil. Preferiblemente, $Z^2-(alquil\ C_{1-8})aril$ representa $Z^2-(alquil\ C_{1-8})benzodioxol$. Preferiblemente, donde un heterociclo de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros es mencionado, este es seleccionado entre benzofuril (p.e., benzofur-2-il), furil (p.e., 2-furil), tetrahidrofuranil (p.e., tetrahydro-2-furanil), tienil (p.e., 2-tienil), morfolinil 4-morfolinil), isoxazolil (p.e., 4-isoxazolil o 5-isoxazolil), dioxoimidazolidinil 0 (p.e., 2,5-dioxoimidazolidinil), pirazinil, dioxotetrahidropurinil (p.e., 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-il), benzofuranil (p.e., 2-benzofuranil), piridil (p.e., 2-piridil o 3- piridil), quinolil (p.e., 4-quinolil), pirlolidinil (p.e., 2-pirlolidinil), piperazinil (p.e., 1-piperazinil), imidazopiridazinil (p.e., imidazo[1,2-*b*]piridazinil) y tetrazolil (p.e., tetrazol-2-il, 1,2,3,4-tetrazol-2-il). Preferiblemente, el cicloalquil C_{3-8} es seleccionado entre ciclopropil, cicloalquil C_{4-8} y ciclopentil. Para sustitución opcional del cicloalquil, alquilaril, aril o heterociclo, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-8} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil); fenil; OCF_3 ; $OCHF_2$; $-O(alquil\ C_{1-8})$, preferiblemente $-O-metil$, $-O-etil$] o $-O(alquil\ C_{3-8})$; $-C(=O)O(alquil\ C_{1-8})$, preferiblemente $-C(=O)O-metil$, $-C(=O)O-etil$, -

$C(=O)O$ -*tert*-butil o $-(=O)O$ (alquil C_{3-6}); $-C(=O)O$ -fenil; $-O$ -fenil; $-C(=O)$ (alquil C_{1-3}), preferiblemente $-C(=O)$ -metil, $-C(=O)$ -etil o $-C(=O)(C_{3-6}$ alquil); $-C(=O)OH$; $-S$ (alquil C_{1-3}), preferiblemente $-S$ -metil, $-S$ -etil o $-S$ (alquil C_{3-6}); OH ; halógeno (p.e., F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C_{1-3} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil, más preferiblemente $R=R'$ =metil); y nitro.

Para opción (ii), el anillo heterocíclico C_{3-6} es preferiblemente seleccionado entre piperidinil (p.e., 1-piperidinil), piperazinil (p.e., 1-piperazinil), morfolinil (p.e., 4-morfolinil) y tetrazolil (p.e., 1,2,3,4-tetrazol-2-il). Preferiblemente, la estructura de anillos C_{6-10} es seleccionada entre ciclohexil y anillo benzo. Para sustitución opcional de $-NR^6R^7$, por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C_{1-3} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil); fenil; OCF_3 ; $OCBF_2$; $-O$ (alquil C_{1-3}), preferiblemente $-O$ -metil, $-O$ -etil o $-O$ (alquil C_{3-6}); $-C(=O)O$ (alquil C_{1-3}), preferiblemente $-C(=O)O$ -metil, $-C(=O)O$ -etil o $-C(=O)O$ (alquil C_{3-6}); $-O$ -fenil; $-C(=O)$ (alquil C_{1-3}), preferiblemente $-C(=O)$ -metil, $-C(=O)$ -etil o $-C(=O)(C_{3-6})$; $-S$ (alquil C_{1-3}), preferiblemente $-S$ -metil, $-S$ -etil o $-S$ (alquil C_{3-6}); OH ; halógeno (p.e., F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C_{1-3} (preferiblemente alquil C_{2-4} , más preferiblemente metil, más preferiblemente $R=R'$ =metil); y nitro.

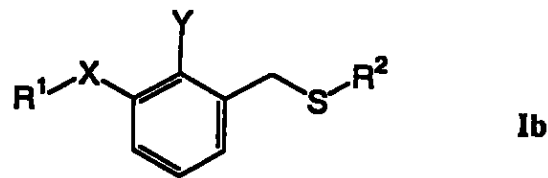
En la fórmula I, a representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 1 o 2); cada b independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 1 o 2); c representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 1 o 2); c' representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 1 o 2); d representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 1 o 2); cada e independientemente representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 1 o 2); f representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 0 o 2); y g representa cero o representa 1, 2, 3, 4 o 5 (preferiblemente 1 o 2).

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

Donde se menciona sustitución opcional de aril, el sustituyente pueden ser seleccionado entre alquil C₁₋₆ (preferiblemente alquil C₂₋₄, y más preferiblemente metil); (cicloalquil C₃₋₆), preferiblemente O- ciclopropil, o O-ciclobutil o O-ciclopentil; O(alquil C₁₋₆), preferiblemente O metil o O(alquil C₂₋₄); Hal, preferiblemente Cl o F; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno (preferiblemente F); NRR', donde R y R' independientemente representa H o alquil C₁₋₆ (preferiblemente metil o alquil C₂₋₆ o alquil C₂₋₄) , o NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente sustituido, preferiblemente C₃₋₆, que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S; H-, COOR" o COR", R" que representa H o alquil C₁₋₆ (preferiblemente metil, etil); o CH₂OH. Para sustitución opcional del anillo heterocíclico representado por NRR', por lo menos uno (p.e., uno, dos o tres) sustituyentes pueden proporcionarse independientemente seleccionados entre alquil C₁₋₆ (preferiblemente alquil C₂₋₄, más preferiblemente metil); fenil; OCF₃; OCHF₂; -O(alquil C₁₋₆), preferiblemente -O-metil, -O- etil o -O(alquil C₃₋₆); -C(=O)O(alquil C₁₋₆), preferiblemente -C(=O)O-metil, -C(=O)O-etil, -C(=O)O-*tert*-butil o -C(=O)O(alquil C₃₋₆); -C(=O)O-fenil; -O-fenil; -C(=O) (alquil C₁₋₆), preferiblemente -C(=O)-metil, -C(=O)-etil o -C(=O) (alquil C₃₋₆) ; -C(=O)OH; -S(alquil C₁₋₆), preferiblemente -S-metil, -S-etil o -S(alquil C₃₋₆); OH; halógeno (p.e., F, Cl o Br), NRR' donde R y R' son independientemente H o alquil C₁₋₆ (preferiblemente alquil C₂₋₄, más preferiblemente metil, más preferiblemente R=R'=metil); y nitro.

En una realización, a es 1, 2 o 3; b es 2; c' es 1, 2, 3, 4 o 5; d es 1, 2 o 3; e es 2; f es 1, 2 o 3; y - es g es 1 o 2.

Otra realización tiene la estructura general Ib



donde:

X es S, S(=O), S(=O)₂ o O.

Y es alquil C₁₋₆, O(alquil C₁₋₆), Hal; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal.

R¹ es -(CH₂)_a-R³, -((CH₂)₂O)_a-R³, -(CH₂)_a-R³, (CH₂)_aC(=O)R³, -(CH₂)_aC(=O)R³, -((CH₂)₂O)_a, (CH₂)_r-R³.

R³ es alquil C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o una estructura de anillos heterocíclico mono- o bi-cíclico de 5- a 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo.

R³ es -Z-M donde Z representa O, S o NH y M representa H, una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi- cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de

carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; o una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida que contiene opcionalmente, 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o -Z-M representa -C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁹, -NC(=O)NR⁶R⁹ o -NC(=O)R⁶.

Para R⁶ y R⁷, o bien:

- (i) R⁶ es H; alquil C₁₋₁₂; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; (alquil C₁₋₈)aril opcionalmente substituido donde el aril es C₆₋₁₀; (alquil C₁₋₈)R opcionalmente substituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; o R representa un cicloalquil C₃₋₁₃ mono-, bi- o tri-cíclico; aril C₆₋₁₀ opcionalmente substituido; un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; o -C(=O)-O-Ar, donde Ar representa aril C₆₋₁₀ opcionalmente substituido; y

R⁷ es H; o

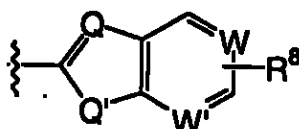
- (ii) la estructura -NR⁶R⁷ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y

contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; $-NR^6R^7$ que es opcionalmente substituido.

En una variación de las realizaciones de arriba, X es S o O; R^1 es $-(CH_2)_2R^3$, $-(CH_2)_2R^3$, $-CH_2C(=O)R^3$ o $-CH_2C(=O)R^3$; y R^3 es C_{3-8} cicloalquil opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; una estructura de anillos aromáticos C_{6-10} opcionalmente substituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclico de 5- a 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S.

En otra variación de las realizaciones de arriba, R^1 es seleccionado entre *iso*-Bu, $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$, $-(CH_2CH_2)$ -4-morfolinil, $-(CH_2CH_2O)_5CH_3$, $-(CH_2CH_2)$ -1-(2-metil-5-nitro-imidazolil), $-(CH_2CH_2)$ -1-(1,2,4-triazolil), y $-(CH_2CH_2)-OC(=O)NH-Ph$.

Aún en otra variación de las realizaciones de arriba, R^2 representa

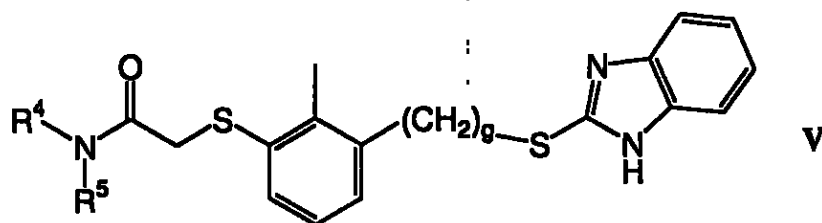
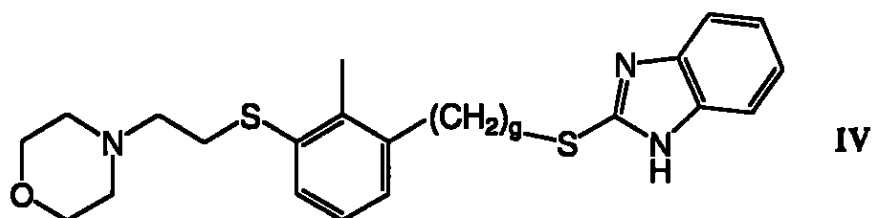
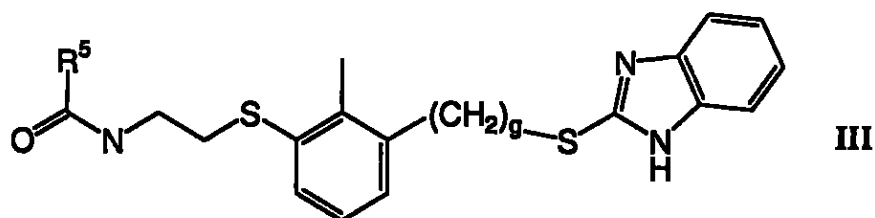
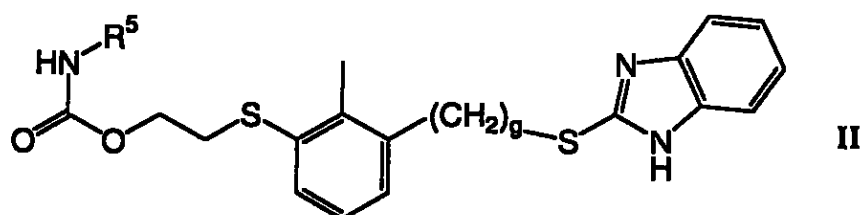


donde:

- Q es CH o N;
- Q' es NH, O o S
- W es CH o N;
- W' es CH o N; y

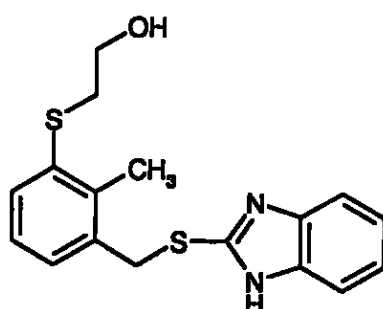
R^8 es alquil C_{1-8} ; O(cicloalquil C_{3-8}); O(alquil C_{1-8}); Hal; $CHal_3$, $CHHal_2$, CH_2Hal , $OCHal_3$, $OCHHal_2$ o OCH_2Hal , donde Hal representa halógeno; NRR' , donde R y R' independientemente representan H o alquil C_{1-8} , o NRR' representa un anillo heterocíclico C_{3-8} opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S; H; $COOR^9$ o COR^9 , R^9 que representa H o C_{1-8} alquil; o CH_2OH .

Los compuestos preferidos son seleccionado entre los compuestos II, III, IV y V



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

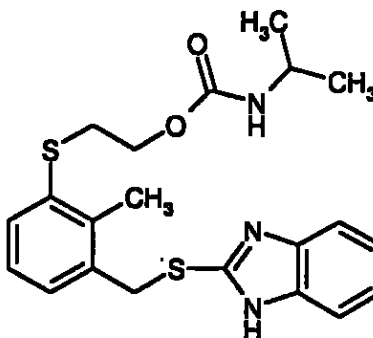
Compuesto 1



Ion molecular del espectro de masa: $M+H=331$

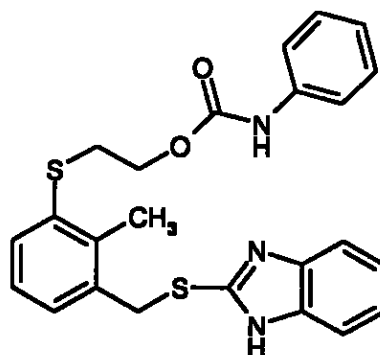
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-1-etanol

Compuesto 2



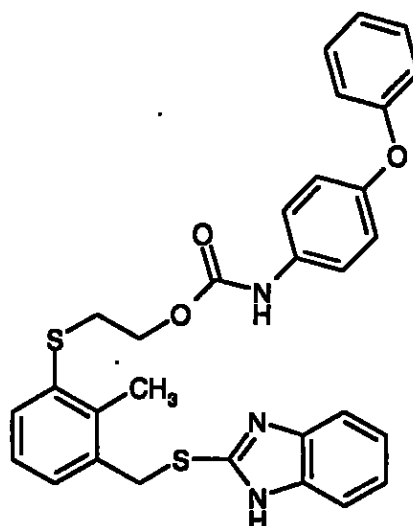
Ion molecular del espectro de masa: $M+H=417$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil isopropilcarbarnato

Compuesto 3

Ion molecular del espectro de masa: $M+H=450$

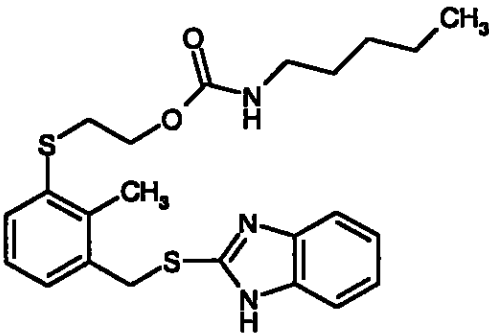
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil
fenilcarbamato

Compuesto 4**RMN**

^1H RMN (dmso- d_6) ppm 2.42 (s, 3H), 3.26 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.22 (t, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.95-7.68 (m, 16H), 9.57(s, 1H, NH), 12.61 (s, 1H, NH).

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-fenoxifenilcarbamato

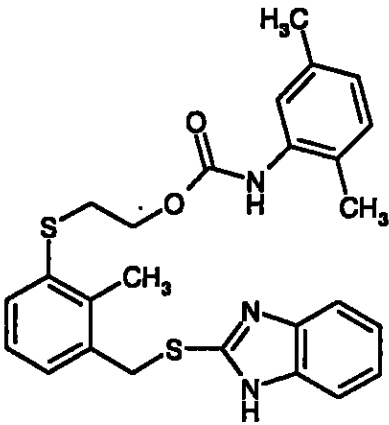
Compuesto 5



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

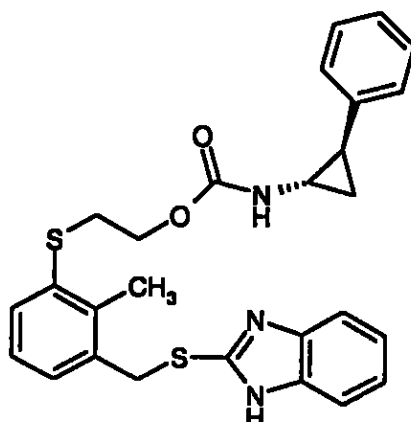
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil pentilcarbamato

Compuesto 6



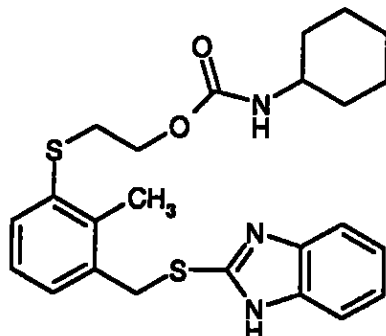
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 479$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2,5-dimetilfenilcarbamato

Compuesto 7

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

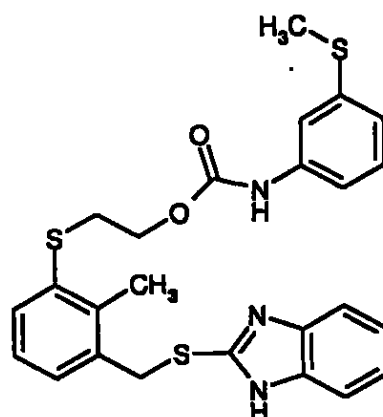
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil
(1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropilcarbarnato

Compuesto 8

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

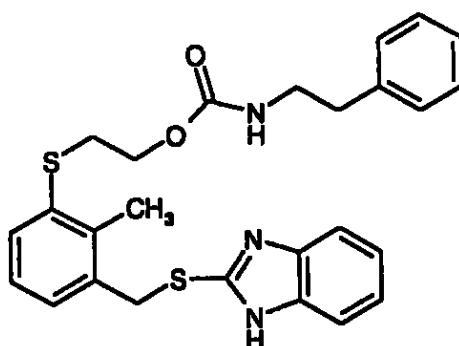
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil
ciclohexilcarbarnato

26

Compuesto 9

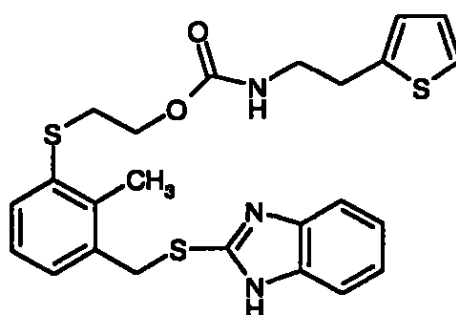
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 496$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-(metilsulfanyl)fenilcarbamato

Compuesto 10

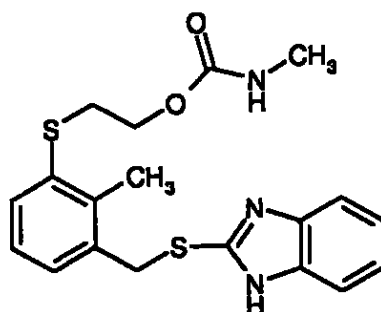
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 478$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil - fenetilcarbamato

Compuesto 11

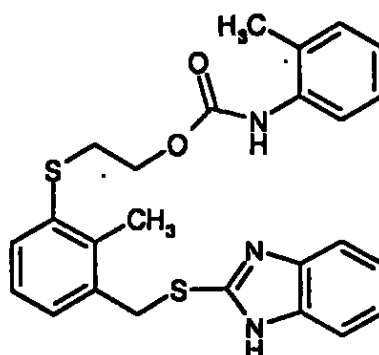
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 484$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil} sulfanil)etil 2-(2-tienil)etilcarbamato

Compuesto 12

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

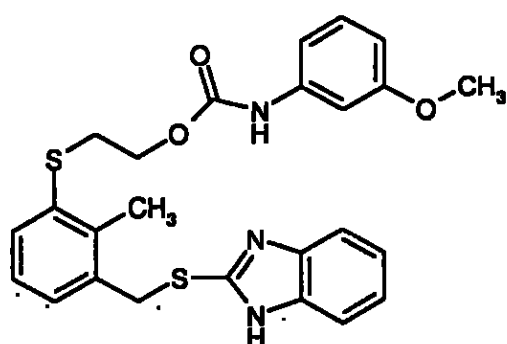
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil} sulfanil)etil metilcarbamato

Compuesto 13

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 464$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2-metilfenilcarbarnato

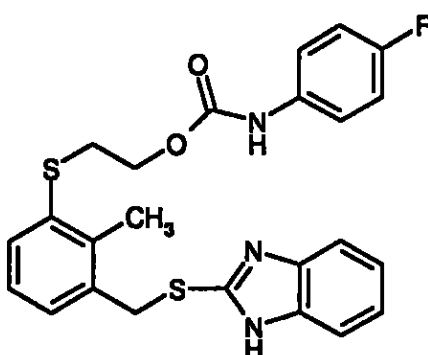
Compuesto 14



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 480$

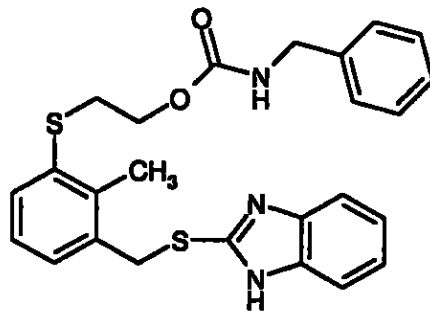
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-metoxifenilcarbarnato

Compuesto 15



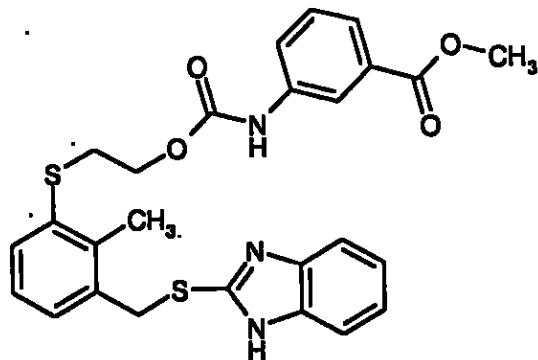
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 468$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-fluorofenilcarbarnato

Compuesto 16

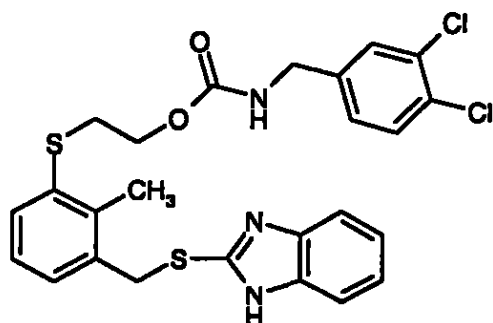
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 464$

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

Compuesto 17

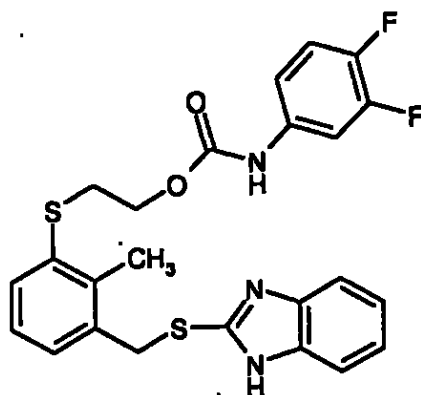
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 508$

metil 3-({[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etoxi]carbonil}amino)benzoato

Compuesto 18

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 532$

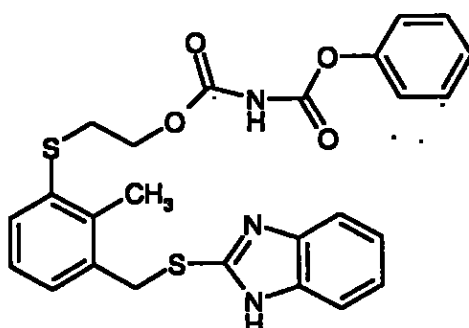
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,4-diclorobencilcarbamato

Compuesto 19

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

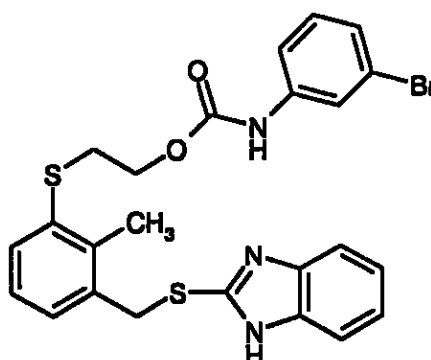
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,4-difluorobencilcarbamato

31

Compuesto 20

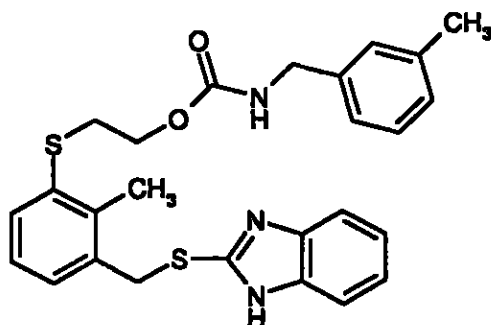
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 494$

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

Compuesto 21

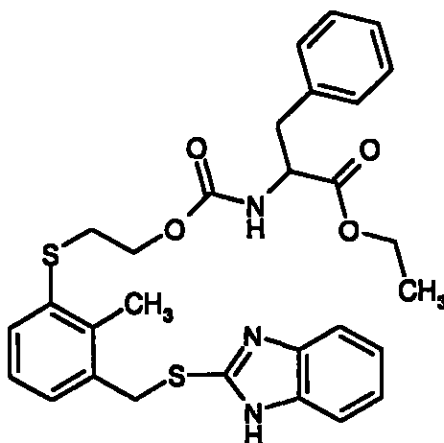
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 529$

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

Compuesto 22

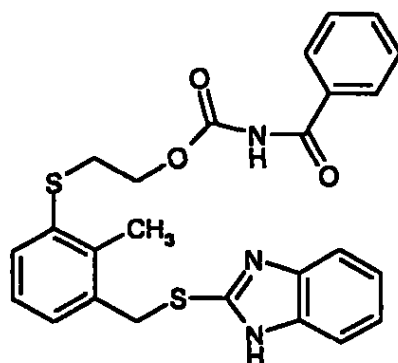
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 478$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-metilbencilcarbamato

Compuesto 23

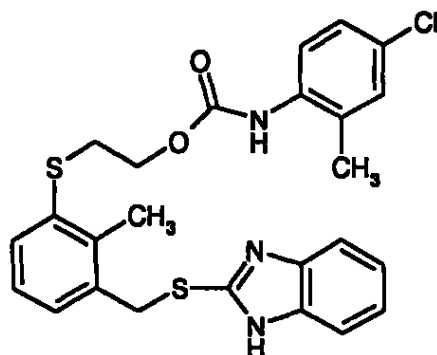
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 550$

etil 2-({[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanyl)etoxi]carbonil}amino)-3-fenilpropanoato

Compuesto 26

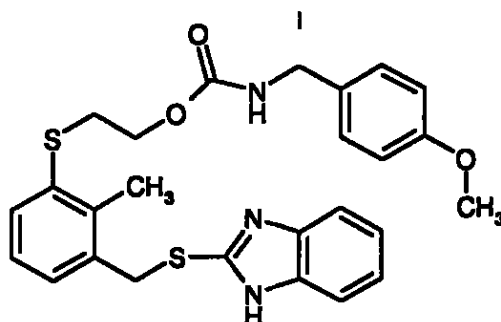
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 492$

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

Compuesto 27

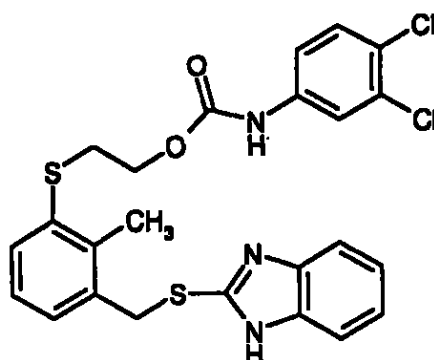
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 499$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil 4-cloro-2-metilfenilcarbarnato

Compuesto 28

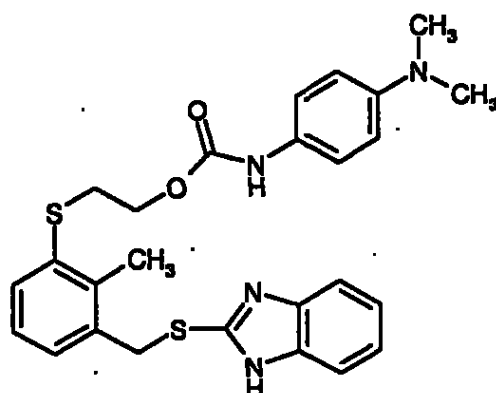
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 494$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-metoxibencilcarbarnato

Compuesto 29

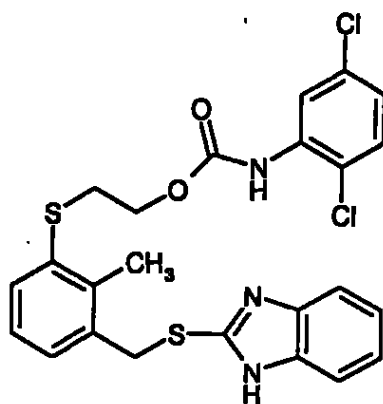
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 518$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,4-diclorofenilcarbarnato

Compuesto 30

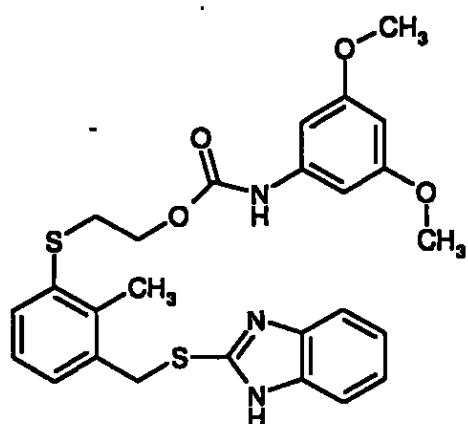
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 493$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-(dimetilamino)fenilcarbamato

Compuesto 31

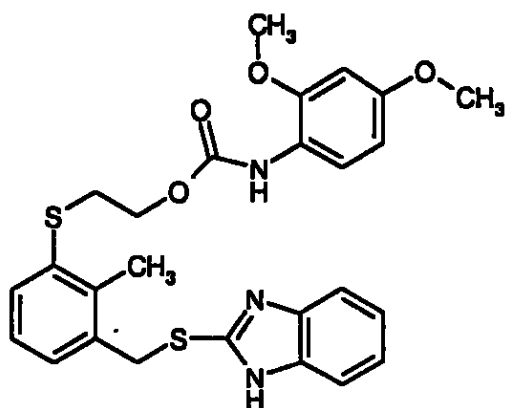
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 518$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2,5-diclorofenilcarbamato

Compuesto 32

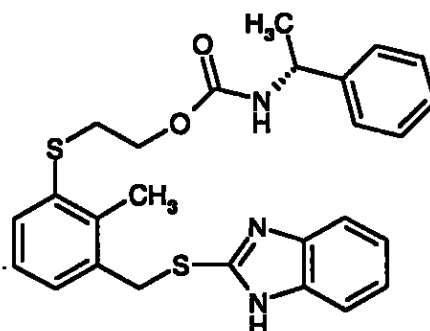
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 510$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,5-dimetoxifenilcarbamato

Compuesto 33

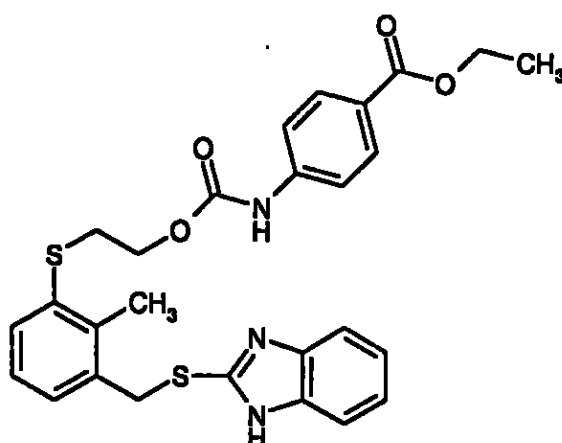
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 510$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil} sulfanil)etil 2,4-dimetoxifenilcarbamato

Compuesto 34

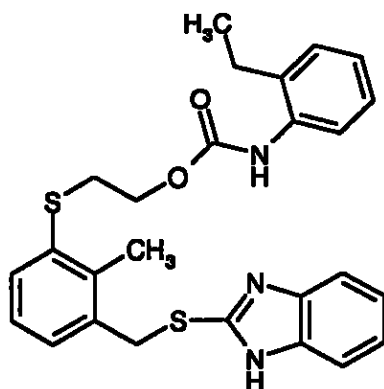
Ion molecular del espectro de masa: $M+H=478$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil (1*R*)-1-feniletilcarbamato

Compuesto 35

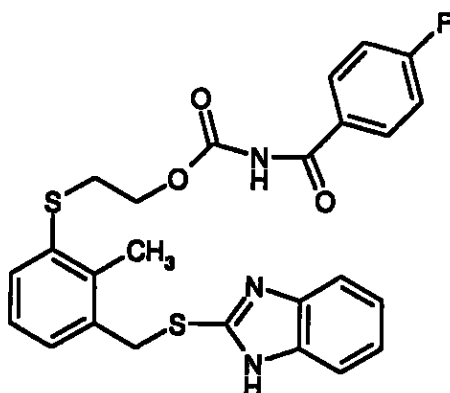
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 522$

etil 4-({[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)etoxi]carbonil}amino)benzoato

Compuesto 36

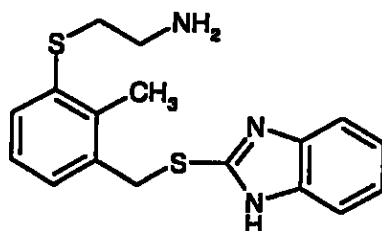
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 478$

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

Compuesto 37

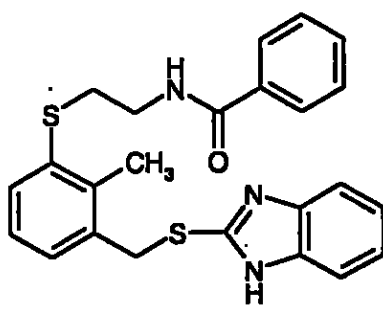
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 496$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-fluorobenzoilcarbamato

Compuesto 38

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 330$

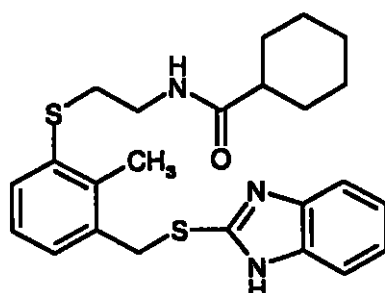
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etilamina

Compuesto 39

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

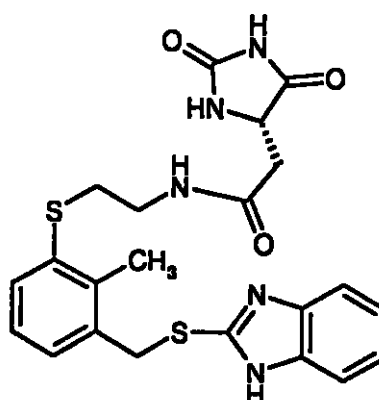
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]benzamida

41

Compuesto 40

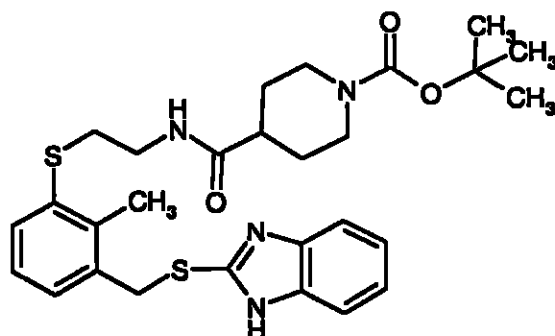
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 440$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil]ciclohexanocarboxamida

Compuesto 41

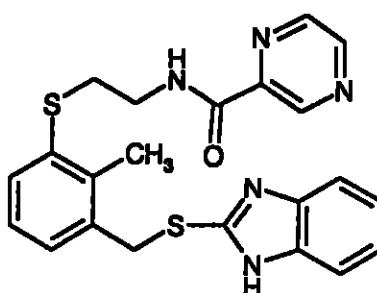
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 470$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil]-2-[(4*S*)-2,5-dioxoimidazolidinil]acetamida;

Compuesto 42

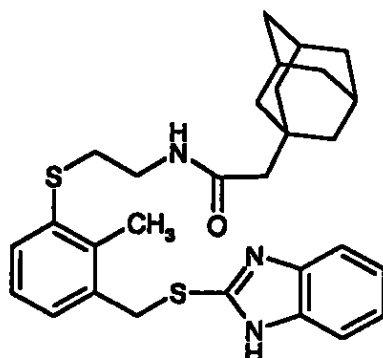
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 541$

tert-butil 4-([2-([3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilulfanil)metil]-2-metilfenil] sulfanil)etil]amino)carbonil)-1-piperidinacarboxilato

Compuesto 43

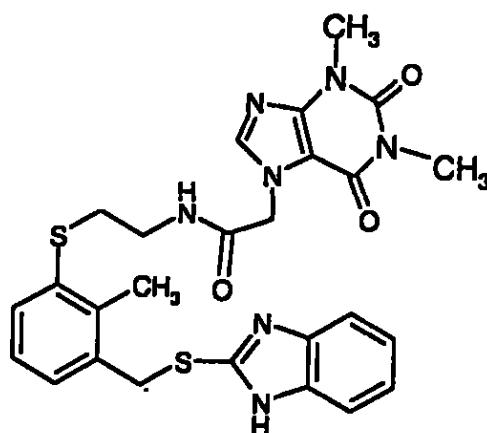
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 436$

N-[2-([3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilulfanil)metil]-2-metilfenil] sulfanil)etil] -2-pirazinacarboxamida

Compuesto 44

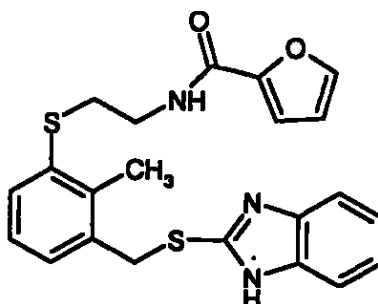
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 506$

2-(1 -adamantil) *N*-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil] acetamida

Compuesto 45

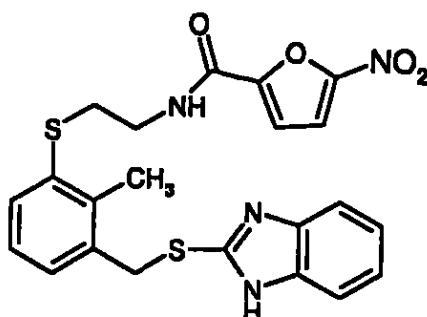
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 550$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil] -2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)acetamida

Compuesto 46

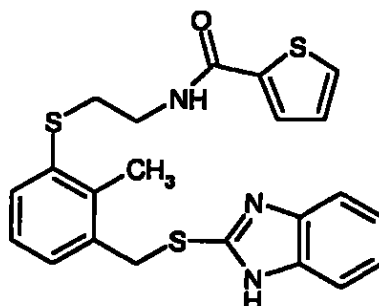
Ion molecular del espectro de masa: $M+H=424$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil]-2-furamida

Compuesto 47

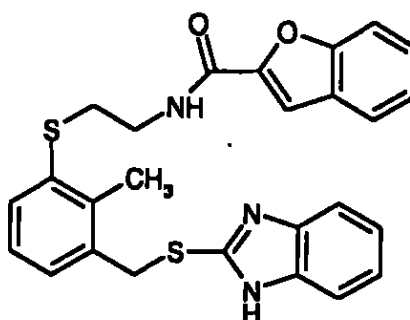
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 469$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil]-5-nitro-2-furamida

Compuesto 48

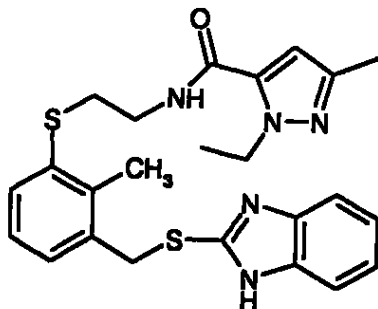
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 440$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-2-tiofenocarboxamida

Compuesto 49

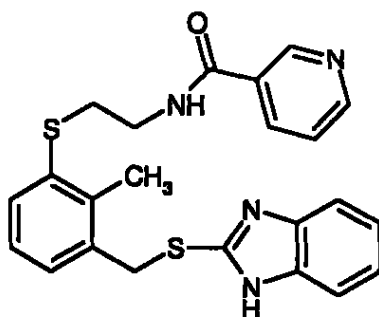
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 474$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-1-benzofuran-2-carboxamida

Compuesto 50

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 466$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida

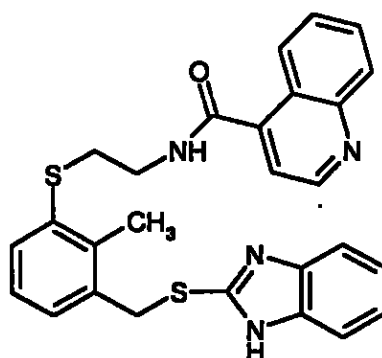
Compuesto 51

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 435$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-2-metilfenil nicotinamida

47

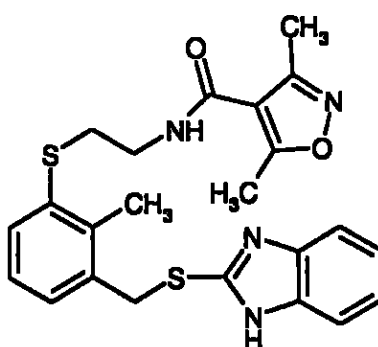
Compuesto 52



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 485$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-4-quinolinacarboxamida

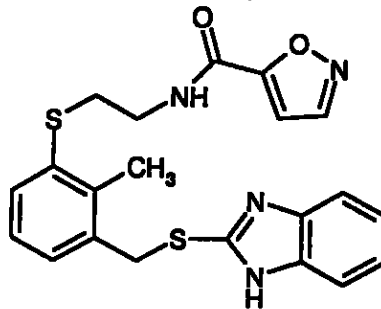
Compuesto 53



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

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil] - 3,5- dimetil-4-isoxazolcarboxamida

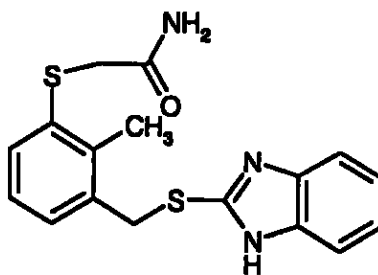
Compuesto 54



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 425$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)etil] -5-isoxazolcarboxamida

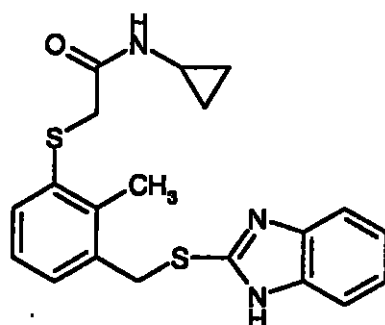
Compuesto 55



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 344$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)acetamida

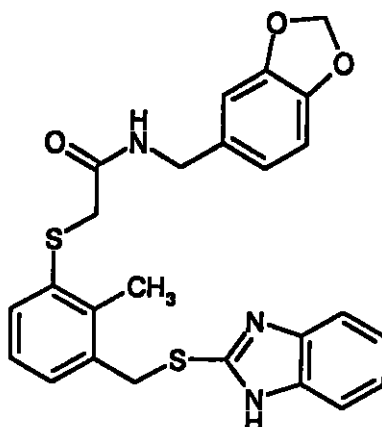
Compuesto 56



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 384$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil) -*N*-ciclopropilacetamida

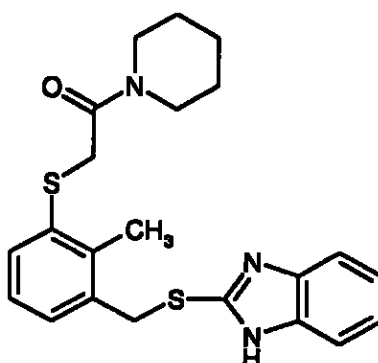
Compuesto 57



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 478$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)acetamida

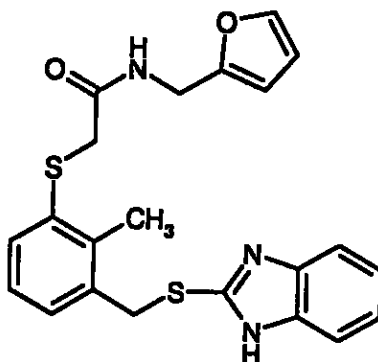
Compuesto 58



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

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)-1-(1-piperidinil)-1-etanona

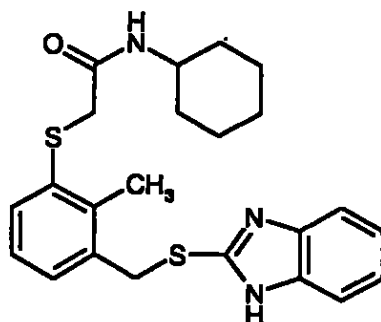
Compuesto 59



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 424$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)-*N*-(2-furilmetil)acetamida

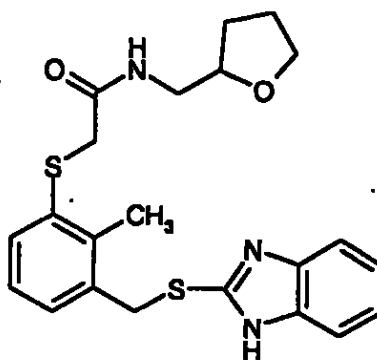
Compuesto 60



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

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)-*N*-ciclohexilacetamida

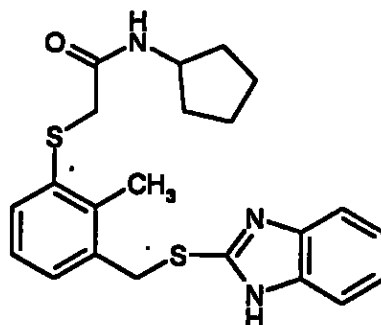
Compuesto 61



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 428$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil)-*N*-(tetrahidro-2furanilmetil)acetamida

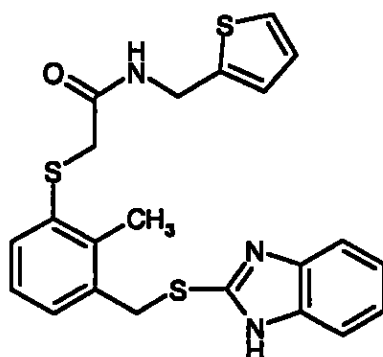
Compuesto 62



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

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-ciclopentilacetamida

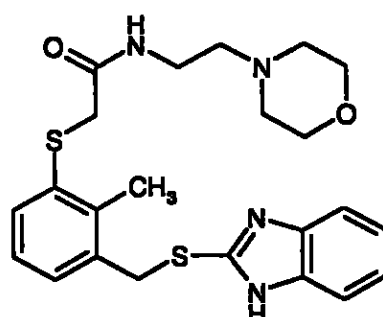
Compuesto 63



Ion molecular del espectro de masa: $M+H=440$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(2-tienilmetil)acetamida

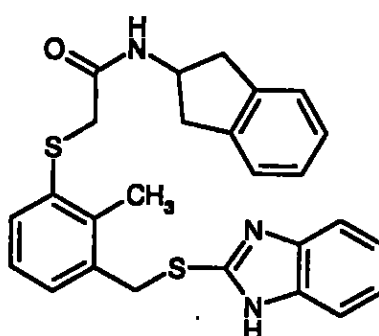
Compuesto 64



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 457$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*- [2-(4-morpholinyl)etil] acetamida

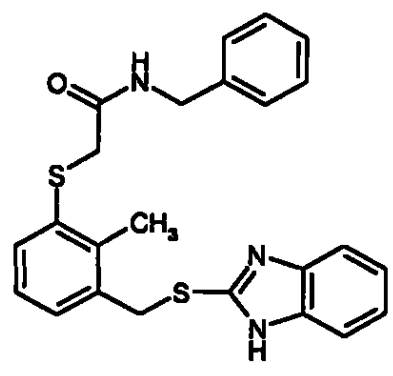
Compuesto 65



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 460$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*- (2,3-dihidro-1*H*- inden -2-yl)acetamida

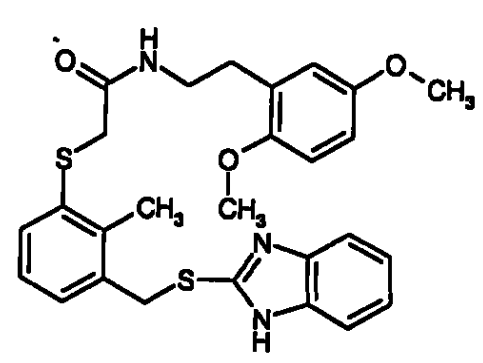
Compuesto 66



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

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-bencilacetamida

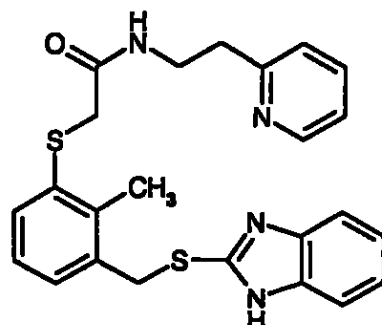
Compuesto 67



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 508$

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-il sulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(2,5-dimetoxifenil)acetamida

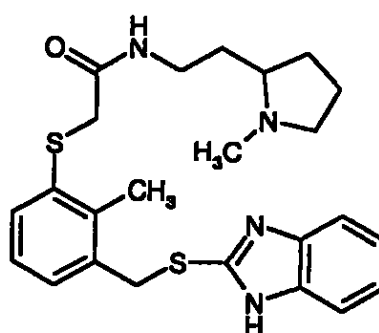
Compuesto 68



¹H RMN (dmso-d₆) ppm 2.42 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.10-7.16 (m, 7H); 7.56 (m, 1H), 7.66 (n, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 12.61 (s, 1H, NH).

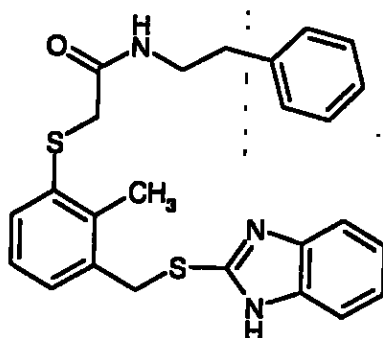
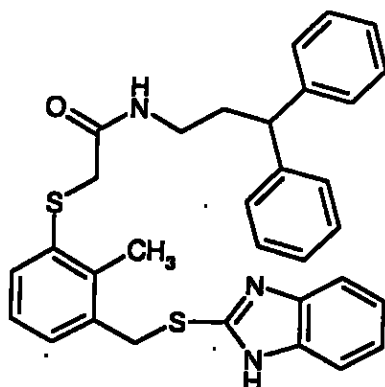
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-metilfenil} sulfanil)-N-[2-(2-piridinil)etil] acetamida

Compuesto 69



Ion molecular del espectro de masa: M+H= 455

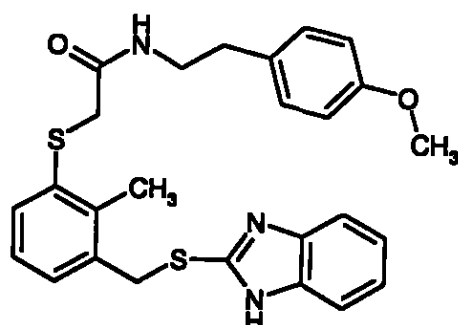
2-({3-[1H-Benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-metilfenil} sulfanil)-N-[2-(2-pirrolidinil)etil] acetamida



2-({3-[1(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-*N*-fenetilacetamida

57

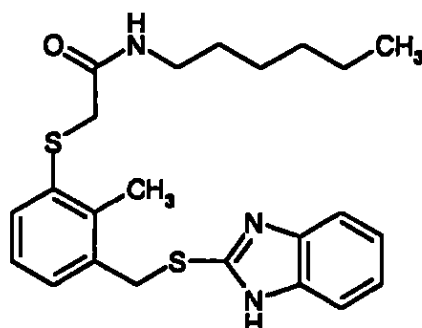
Compuesto 72



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 479$

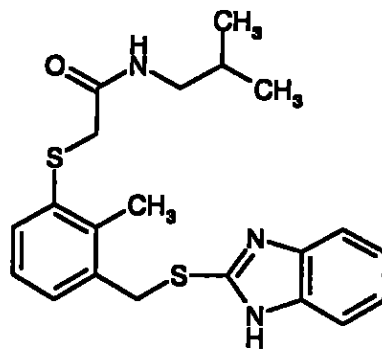
2-({3-[1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenil)sulfanil)-*N*-(4-metoxifenil)acetamida

Compuesto 73



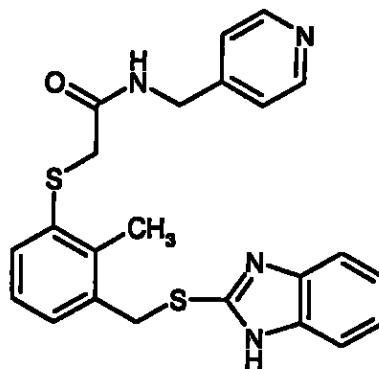
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 429$

2-({3-[1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenil)sulfanil)-*N*-hexilacetamida

Compuesto 74

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 401$

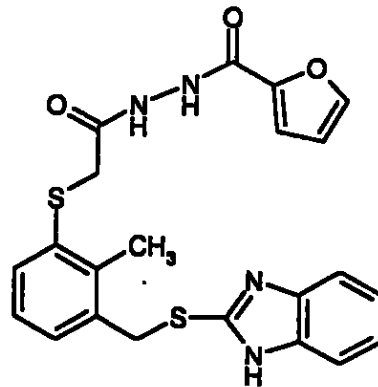
2-({3-[(1*H*-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-isobutilacetamida

Compuesto 75

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 436$

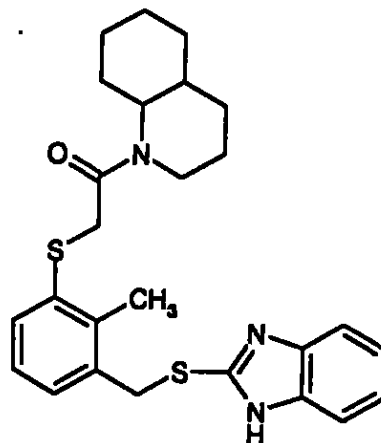
2-({3-[(1*H*-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(4-piridinilmetil)acetamida

Compuesto 76

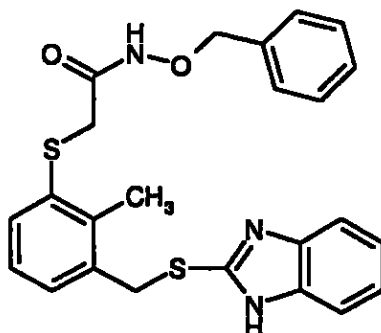


N'-[2-({3-[1*H*-Benzimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenil) sulfanil]acetil]-2-furohidrazida

Compuesto 77

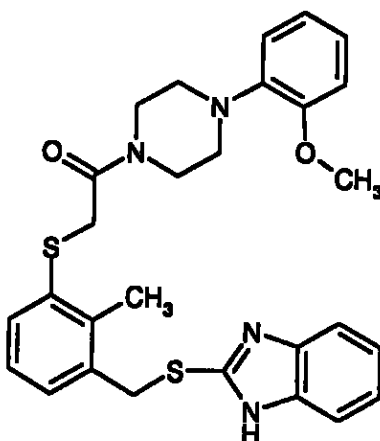


Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 467$
2-({3-[(1 *H*-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil } sulfanil)-1-octahidro-1(2*H*)- quinolinil-1-etanona

Compuesto 78

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 450$

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sufanil)-
N-(benciloxi)acetamida

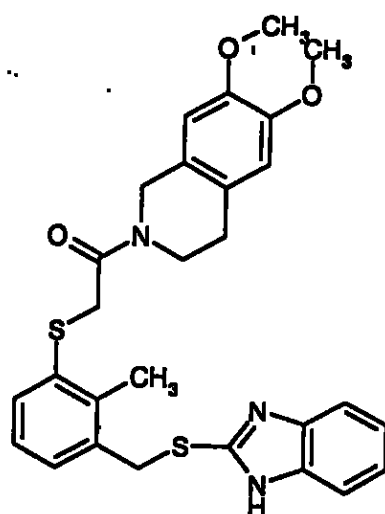
Compuesto 79

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 519$

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-1-[4-(2-
metoxifenil)-1-piperazinil]-1-etanona

61

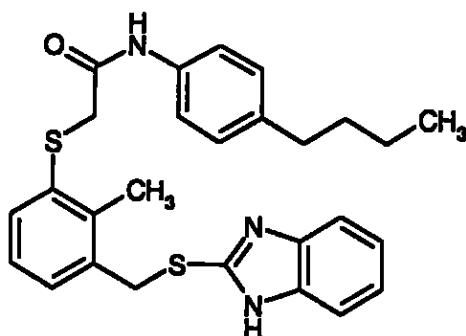
Compuesto 80



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 521$

2-({3-[(1*H*-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil]-1-etanona

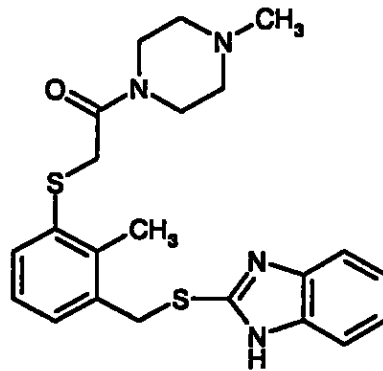
Compuesto 81



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

2-({3-[(1 *H*-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(4-butilfenil)acetamida

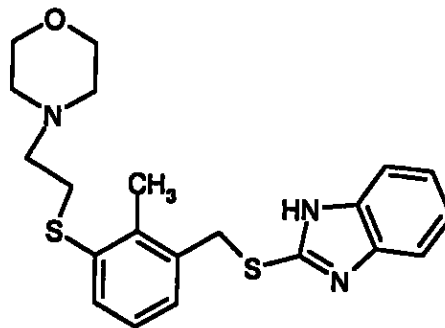
Compuesto 82



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 427$

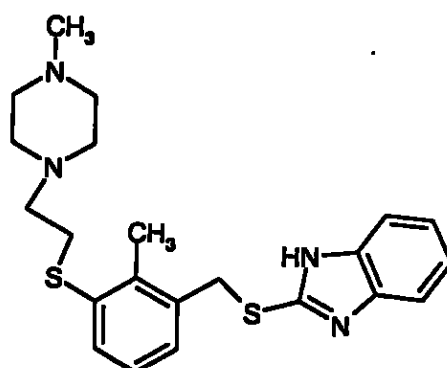
2-((3-((1 *H*-Bencimidazol-2-il sulfanil) metil)-2-metilfenil) sulfanil)-1-(4-metil- piperazinil)-1-etanona

Compuesto 83



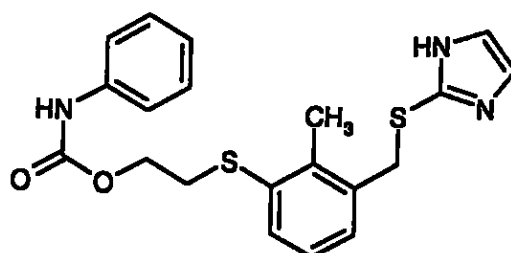
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 400$

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

Compuesto 84

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

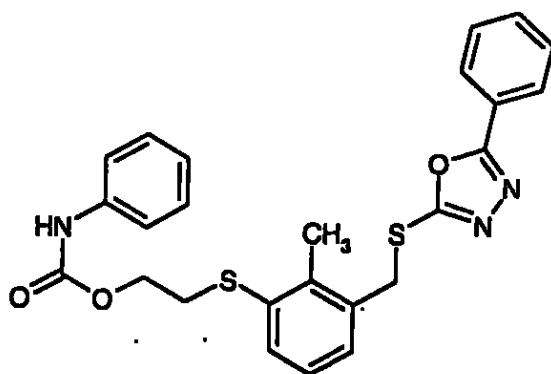
2-[(2-metil-3-[[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]sulfanil] bencil)sulfanil]- 1H-bencimidazol

Compuesto 85

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

2-[(3-[(1H-imidazol-2-ilsulfenil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)etil fenilcarbarnato

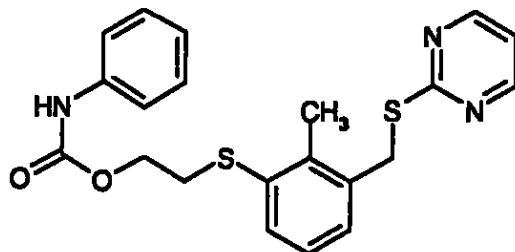
Compuesto 86



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 478$

2-[(2-[(2-metil-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)sulfanil]etil} fenil)sulfanil]etil fenilcarbarnato

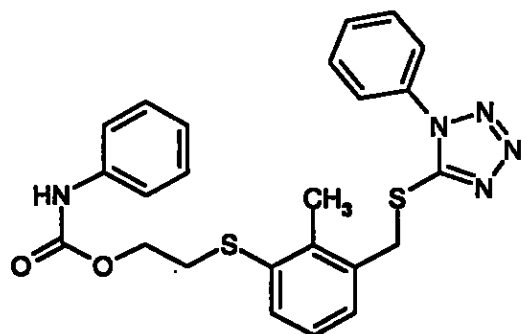
Compuesto 87



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

2-[(2-metil-3-[(2-pirimidinil)sulfanil]etil} fenil)sulfanil]etil fenilcarbarnato

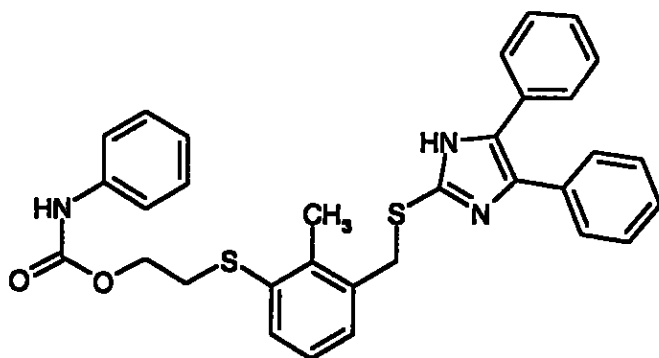
Compuesto 88



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 478$

2-[(2-metil-3-([(1-fenil-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)sulfanil]metil})
fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato

Compuesto 89



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 552$

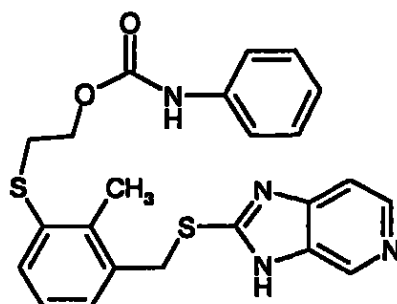
2-[(3-[(4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)sulfanil]metil)-2-metilfenil)sulfanil]etil
fenilcarbamato

28

69

66

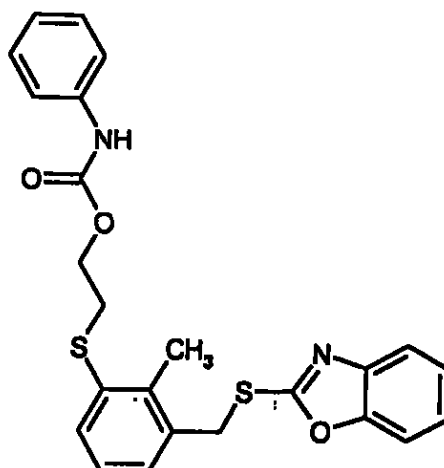
Compuesto 90



Ion molecular del espectro de masa: $M+H=451$

2-([3-[(3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)sulfanil]metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil
fenilcarbarnato

Compuesto 91



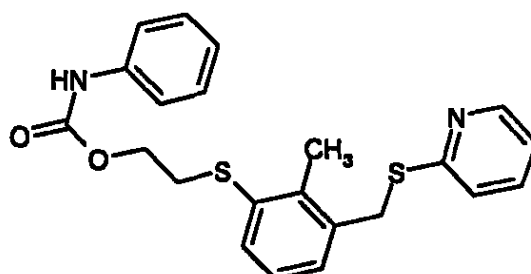
Ion molecular del espectro de masa: $M+H=451$

2-([3-[(1,3-benzoxazol-2-il)sulfanil]metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil
fenilcarbarnato

90
70

87

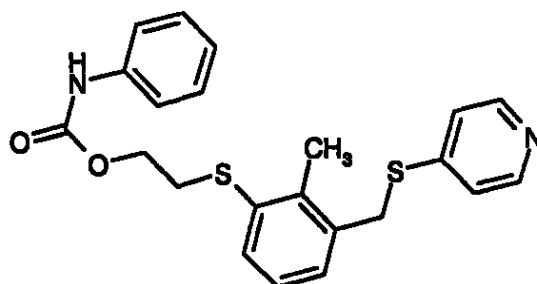
Compuesto 92



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 411$

2-({2-metil-3[(2-piridinilsulfanil)metil]fenil}sulfanil)etil fenilcarbamato

Compuesto 93



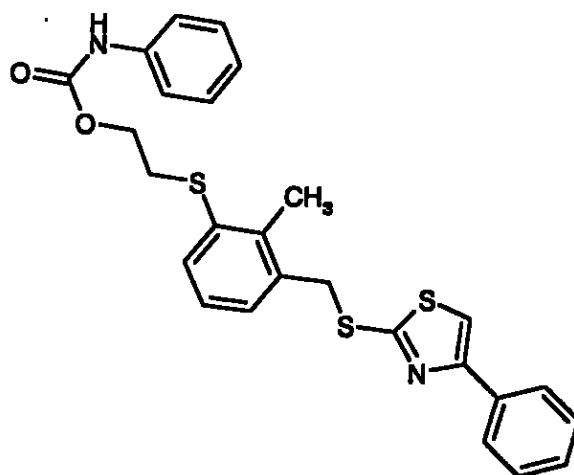
Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 411$

2-([2-metil-3-[(4-piridinilsulfanil) metil]fenil]sulfanil)etil fenilcarbamato

91
21

68

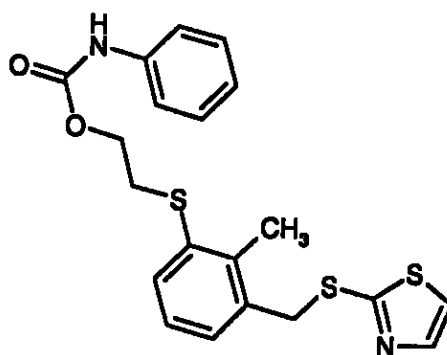
Compuesto 94



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 493$

2-[(2-metil-3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]metil) fenil)sulfanil]etil
fenilcarbarnato

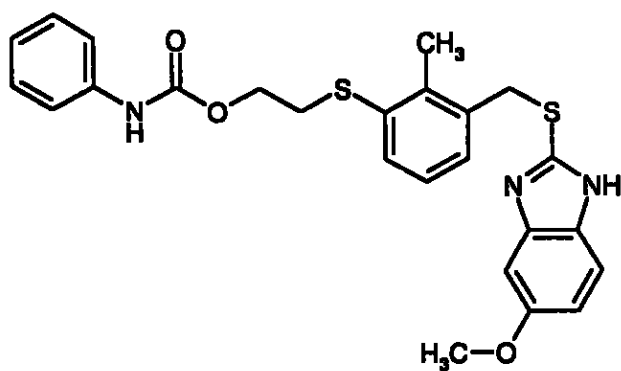
Compuesto 95



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

2-[(2-metil-3-[(1,3-tiazol-2-il)sulfanil]metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbarnato

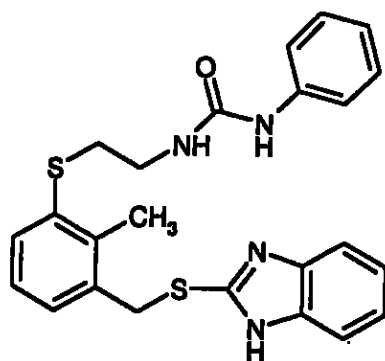
Compuesto 96



Ion molecular del espectro de masa: $M+H=480$

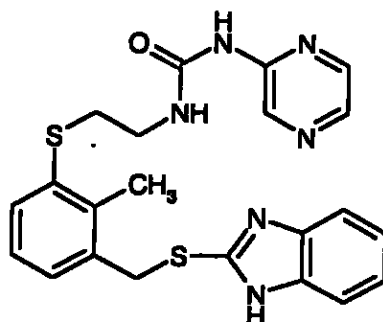
2-[(3-[(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]metil]-2-metilfenil)sulfanil]etil fenilcarbamato

Compuesto 97



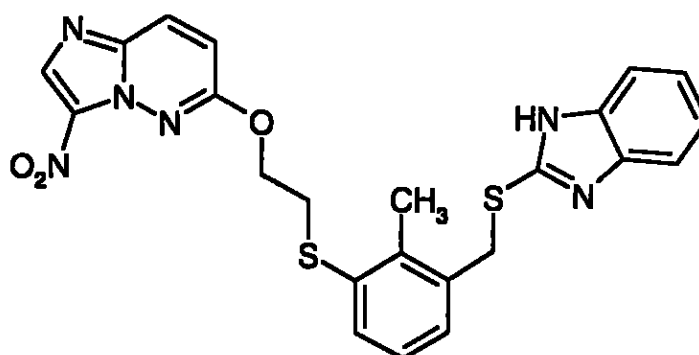
Ion molecular del espectro de masa: $M+H=449$

N-[2-[(3-[(1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]metil]-2-metilfenil)sulfanil]etil]-N'-fenilurea

Compuesto 98

Ion molecular del espectro de masa: $M+H=451$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-*N'*-(2-pirazinil)urea

Compuesto 99

Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 493$

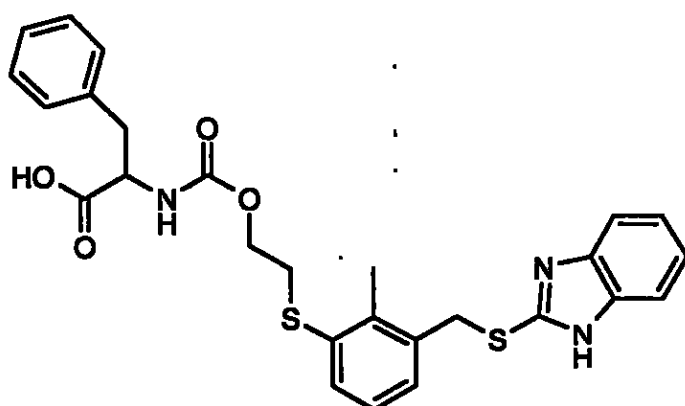
6-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etoxi]-3-nitroimidazol[1,2-*b*]piridazina

94

74

74

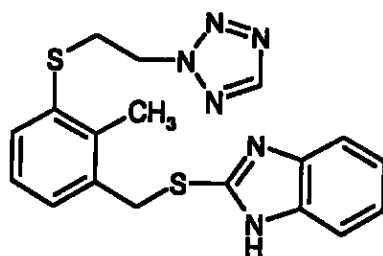
Compuesto 100



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 522$

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil]etoxi]carbonilfenilalanina

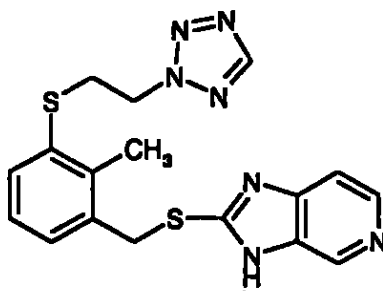
Compuesto 101



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

2-[(2-metil-3-{[2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil} bencil)sulfanil]-1*H*-bencimidazol

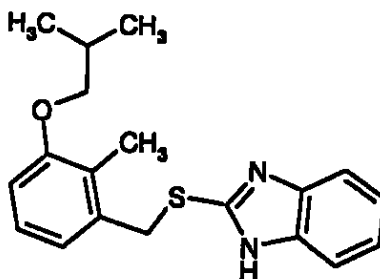
Compuesto 102



Ion molecular del espectro de masa: $M+H=384$

2-[(2-metil-3-[[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil] bencil)sulfanil]-3H-imidazol[4,5- c]piridina

Compuesto 103

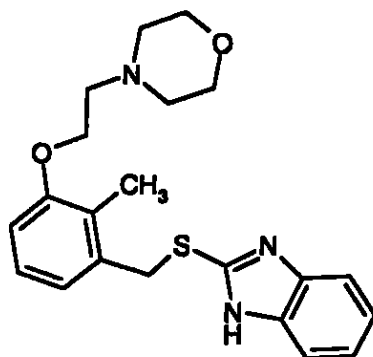


RMN

400 MHz ^1H -RMN (CHCl_3 - d) ppm 1.03 (d, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]-1H-Bencimidazol

Compuesto 104

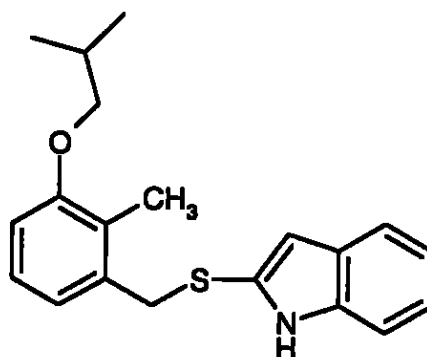


RMN

500 MHz ^1H -RMN (CHCl_3 - d) ppm 2.30 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 4.13 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

2-((2-metil-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]encil)sulfanil)-1*H*-Bencimidazol

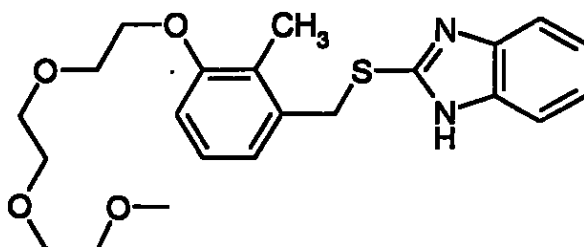
Compuesto 105



Ion molecular del espectro de masa: $[M-H]^- = 324$

2-((3-isobutoxi-2-metilencil)sulfanil)- 1*H*-indol

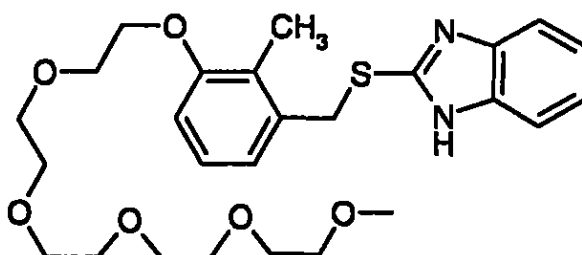
Compuesto 106



Ion molecular del espectro de masa: $M+Na= 439$

2-[(3- {2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}-2-metilbencil)sulfanil]-1H-Bencimidazol

Compuesto 107



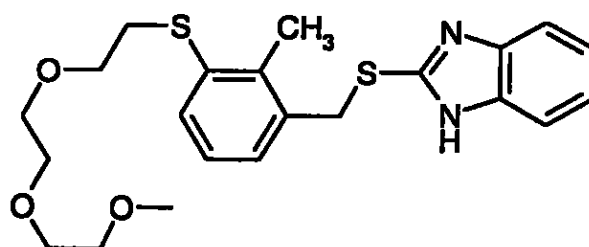
Ion molecular del espectro de masa: $M+Na= 527$

2-[(2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-iloxi)bencil]sulfanil]- 1H-Bencimidazol

92

78 20

Compuesto 108

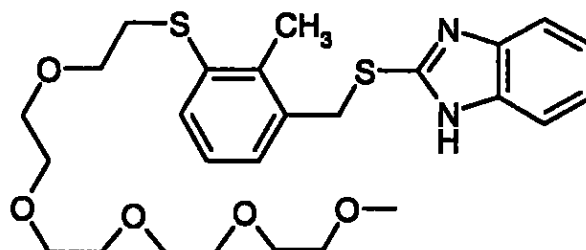


RMN

500 MHz ¹H-RMN (CHCl₃-d) ppm 2.43 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.52- 3.55 (m, 2H), 3.56-3.68 (m, 8H), 4.55 (s, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19- 7.23 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.50- 7.55 (m, 2H).

2-[[3-({2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}sulfanyl)-2-metilbencil]sulfanyl]- 1H-Bencimidazol

Compuesto 109



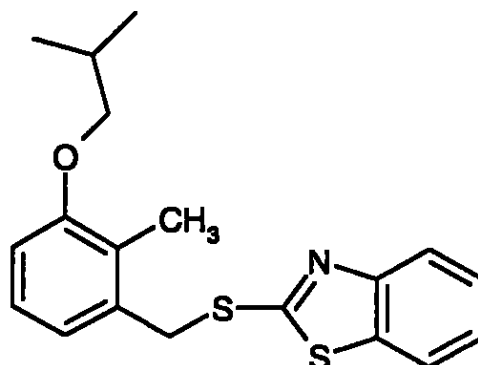
Ion molecular del espectro de masa: M+Na= 543

2- {[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec- 1 -ilsulfanyl)bencil]sulfanyl}
- 1H- Bencimidazol

98

78 79

Compuesto 110

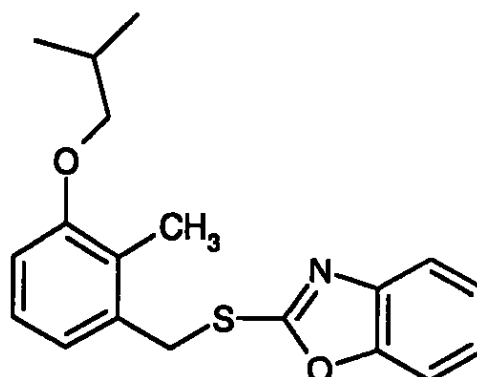


RMN

600 MHz ^1H -RMN (CHCl_3 - d) ppm 1.05 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.73 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]- 1,3-benzotiazol

Compuesto 111

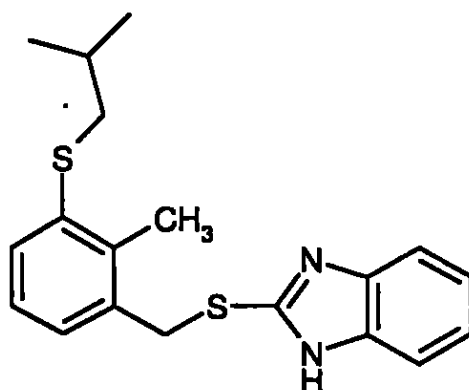


RMN

600 MHz ^1H -RMN (CHCl_3 - d) ppm 1.10 (d, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.76 (d, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]- 1,3-benzoxazol

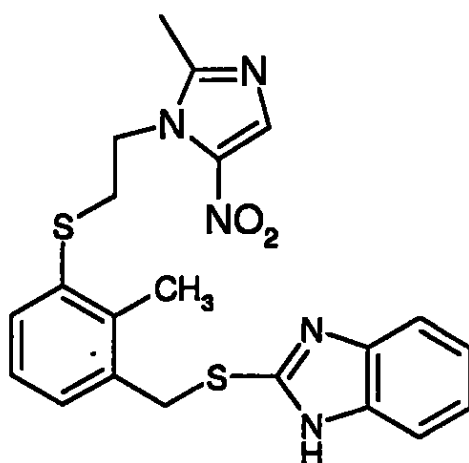
Compuesto 112



Ion molecular del espectro de masa: $M^+ H = 343$

2-((3-(isobutylsulfanyl)-2-metilbencil)sulfanyl)- 1H-bencimidazol

Compuesto 113



RMN

300 MHz ^1H -RMN (CHCl_3 - d_4) ppm 2.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.89 (amplio, >3H intercambiable con D_2O), 7.02 (t, 1H), 7.09- 7.19 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.36- 7.49 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

2-[(2-metil-3-[[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfanyl]bencil)sulfanyl]- 1H-bencimidazol

~~78~~ 81 ~~100~~



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

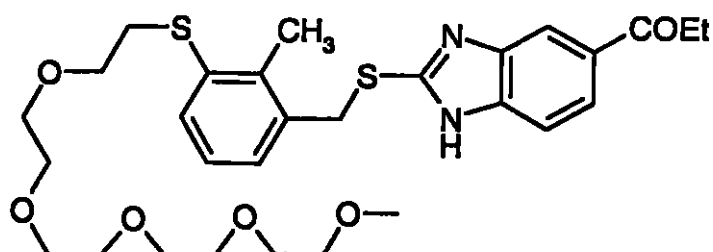
CC1=CC=C(C(=C1)SCC2=CC=CC=C2C(=O)OCC)SCC3OCCOCCOCCOCC3

**etil 2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ilsulfanil) bencil]
sulfanil}-1*H*-bencimidazol-5-carboxilato**

101

79 82

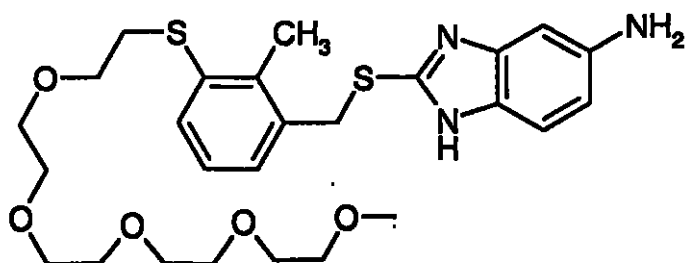
Compuesto 116



Ion molecular del espectro de masa: $M^+ Na = 599$

1-(2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il)sulfanil]bencil]sulfanil)-1H-Bencimidazol-5-il)-1-propanone

Compuesto 117



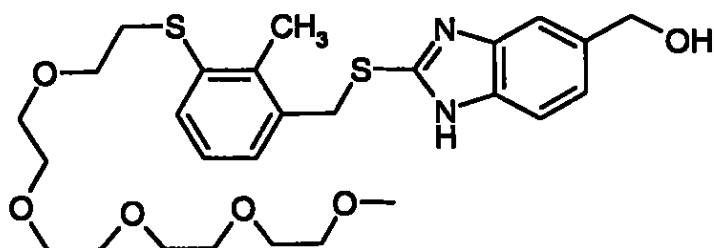
Ion molecular del espectro de masa: $M^+ Na = 558$

2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il)sulfanil]bencil]sulfanil)-1H-Bencimidazol-5-amina

12

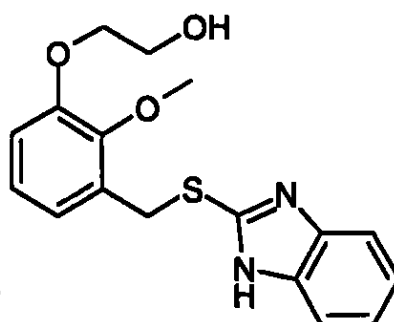
83

80

Compuesto 118

Ion molecular del espectro de masa: $M^+ Na^+ = 573$

(2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ilsulfanil)encil]sulfanil]-1H-benzimidazol-5-il)metanol

Compuesto 119

Ion molecular del espectro de masa: $[M-H]^- = 329$

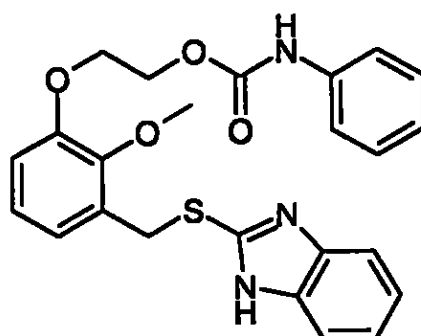
2-{3-[(1H-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metoxifenoxi}-1-etanol

103

81

34

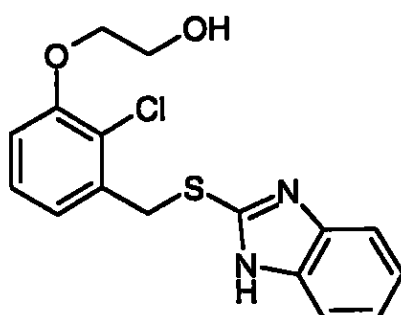
Compuesto 120



Ion molecular del espectro de masa: $M+H= 450$

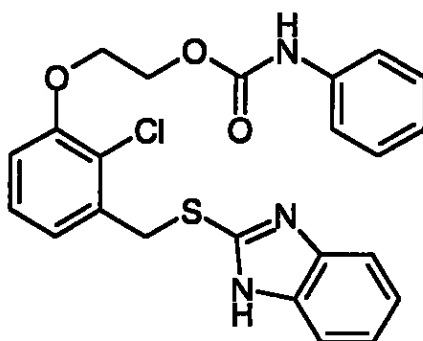
2-{3-[(1H-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metoxifenoxi}etil
fenilcarbamato

Compuesto 121



Ion molecular del espectro de masa: $M+ H= 355$

2-{3-[(1H-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi} -1-etanol

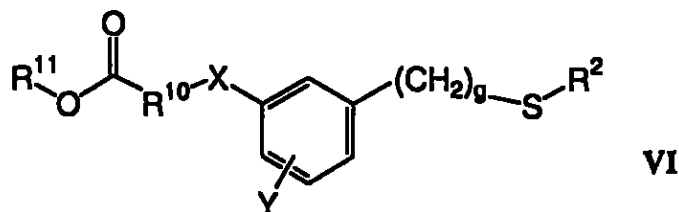
Compuesto 122

Ion molecular del espectro de masa: $M^+ H = 454$

2-{3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}etil
fenilcarbamato

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

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse por un proceso que comprende cualquiera de los pasos (a) a (h) que siguen a continuación:

(a) Reducción del compuesto VI

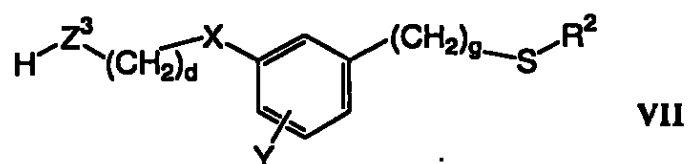
VI

en donde R^{10} representa $(CH_2)_4$ o $-(CH_2)_6-$ y R^{11} representa H o alquil C_{1-6} ;

165

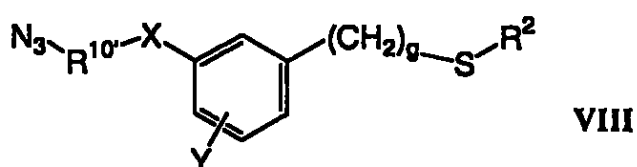
36

(b) Reacción del compuesto VII con R^6-NCO



donde Z^3 representa O o NH; o

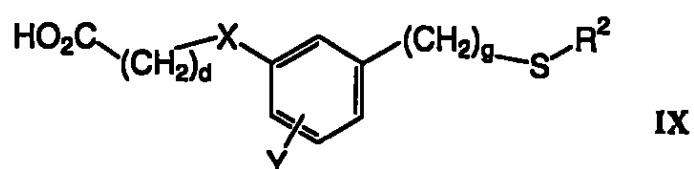
(c) Reacción del compuesto VIII



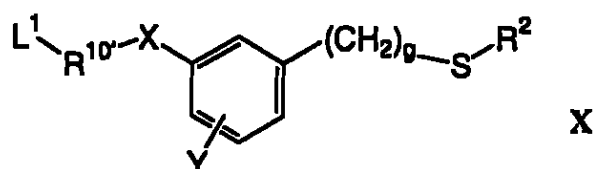
donde R^{10} representa un enlace, $(CH_2)_d$ o $(CH_2)_r-O-(CH_2)_g$; o

(d) Reacción del compuesto VII con R^6-COOH ; o

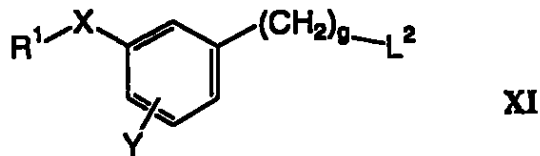
(e) Reacción del compuesto IX con NHR^4R^5 ; o



(f) Reacción del compuesto X con NHR^4R^5



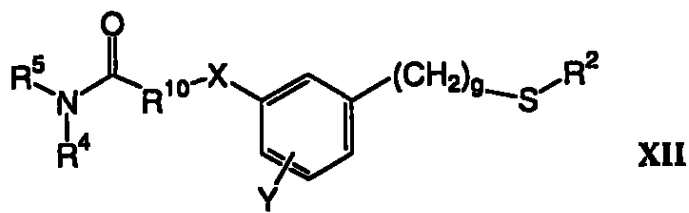
donde L^1 representa un grupo saliente y R^{10} representa $(CH_2)_d$ o $(CH_2)_{r-1}-O-(CH_2)_s$; o



(g) Reacción del compuesto XI con R^2-SH

Donde L^2 representa un grupo saliente; o

(h) Reducción del compuesto XII



donde R^{10} representa $(CH_2)_d$ o $-(CH_2)_{r-1}-O-(CH_2)_s$.

Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxil o amino en los reactivos de inicio o en los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. De esta forma, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la adición y subsecuente remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por

158

86 89

Acido 3-amino-2-metilbenzóico, 11.3 g, se disolvió en H₂O (100 mL) y se agregó HCl conc. (15mL) a 0°C, se agregó NaNO₂ (5.5g) en H₂O (40mL) a la suspensión de arriba por 30 min. La sal diazonio de arriba se guardó a 0°C y se agregó lentamente (por 40 min) a una solución de tioglicolato de metilo, 8.48 g en 50 mL de MeOH a 60°C. Durante la adición, el pH del medio de reacción se mantuvo alrededor de 5 ~ 6 agregando Na₂CO₃ sat. muy cuidadosamente. Después de finalizada la adición, la reacción se calentó a 60 a 70 °C por 45 min adicionales. La mezcla se enfrió a 0 °C y pH se ajustó a ~ 1 con HCL conc. y se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el solvente se evaporó para producir 17.4 g de ácido 3-[(2-metoxi-2-oxoetil)sulfanil]-2-metilbenzóico crudo.

Metil 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]acetato

Acido 3-[(2-metoxi-2-oxoetil)sulfanil]-2-metilbenzóico, 15.4 g, se disolvió en 120 mL de TBF y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó lentamente solución de borano-THF, 130 mL (1M en THF). La reacción se agitó por 1 hora, luego se apagó con agua helada, se extrajo con EtOAc, se secó sobre NaSO₄, se purificó por cromatografía flash (sílica gel, CH₂Cl₂/EtOAc=20/1) para producir 5 gramos de metil 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil] acetato.

Metil 2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]acetato

Metil 2-[[3-(hidroximetil)-2-metilfenil]sulfanil]acetato, 4.4 g se disolvió en 220 mL de cloruro de metileno, se trató con cloruro de tionilo, 5 mL, y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Los solventes se evaporaron para producir 4.3 g de metil 2-[[3-(clorometil)-2-etilfenil]sulfanil] acetato como un aceite ligeramente carnoso.

Metil 2-({3-[(1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil)acetato

2-mercaptobencimidazol, 2 g, se disolvió en una solución de agua 10 mL, metanol 30 mL, y NaOH 0.53 g, y se enfrió en un baño de hielo. Una solución de 3.2 g de metil 2-({3-(clorometil)-2-metilfenil}sulfanil) acetato en metanol 50 mL se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre 600 mL de CH_2Cl_2 y 300 mL de Na_2CO_3 al 5%, la capa orgánica se colectó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para producir 3.1 g de metil 2-({3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)acetato como un sólido amarillo claro.

2-({3-[(1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil)-1-etanol

Metil 2-({3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil) acetato, 5.7 g, se disolvió en 100 mL de THF y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hidruro de litio aluminio, 0.5 g por porciones bajo ca 5 min. Después de 30 min la reacción se apagó con sal Glauber ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). Filtración y evaporación produjo 2-({3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-1-etanol, 4.1 g.

Espectro de masa; $\text{M}+\text{H}=331$.

2-({3-[(1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil)etil fenilcarbamato

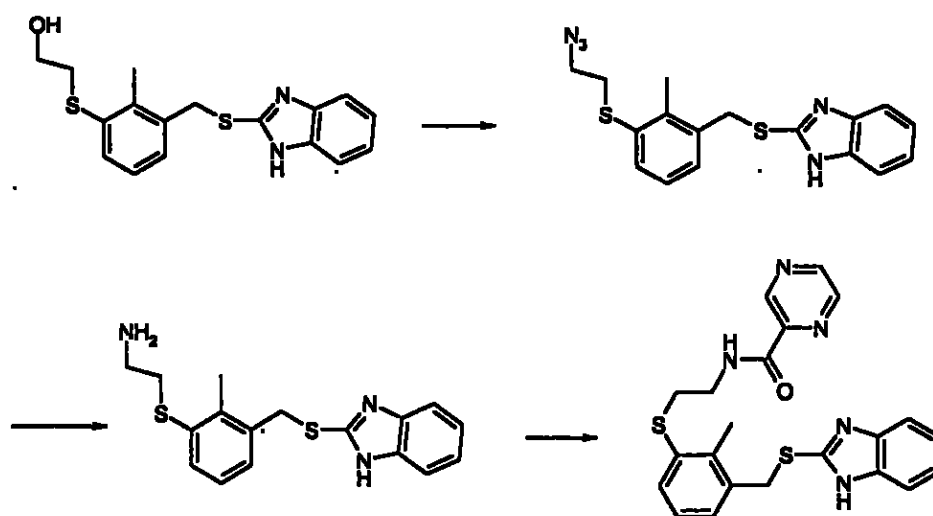
100

88 92

100 mg de 2-({3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenil)sulfanil)-1-etanol se disolvió en 2 mL de DMF, y se agregó 35 mg isocianato de fenilo, la mezcla se agitó por 18 horas a temperatura ambiente, y se concentró in vacuo. Purificación por HPLC de fase reversa dio 60 mg de 2-({3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenil)sulfanil)etil fenilcarbamato como un sólido blanco.

Espectro de masa; M+H=450.

Esquema 2



2-({3-[(2-Azidoetil)sulfanil]-2-metilbencil}sulfanil)-1*H*-Bencimidazol

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-1-etanol, 0.165 g, trifenilfosfina, 0.184 g, y azida de sodio, 0.13 g, se combinaron con agitación en 4 mL de DMF en un baño de hielo, se agregó tetrabromuro de carbono, 0.25 g, y la reacción se dejó proceder por 18 horas. Se agregó 20 mL de cloruro de metileno, la suspensión resultante se filtró, los sólidos se lavaron con cloruro de metileno y el filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. Purificación del residuo por cromatografía flash (sílica gel,

111
92

89

EtOAc/Hexano=1:5) dio 2-({3-[(2-azidoetil)sulfanil]-2-metilbencil} sulfanil)- 1H-bencimidazol, 0.85 g.

Espectro de masa; M+H=356

2-({3-[(1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil) etilamina

2-({3-[(2-azidoetil)sulfanil]-2-metilbencil}sulfanil)-1H-bencimidazol, 0.42 g se agregó a una suspensión de 0.3 g hidruro de litio aluminio en 10 mL de THF sobre un baño de hielo. Después de 45 minutos, la reacción se apagó con Na₂SO₄·10H₂O hasta que cesó la evolución de H₂.

La mezcla se filtró, se evaporó, se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con HCl 1N. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se evaporó para producir 275 mg de 2-({3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil) etilamina como un sólido blanco.

Espectro de masa; M+H=330

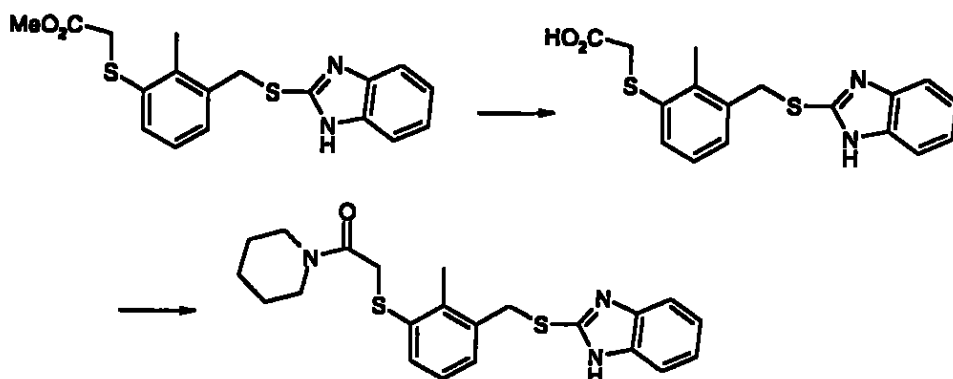
N-[2-({3-[1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil) etil]-2-pirazincarboxamida

A una solución de 2({3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etilamina (658 mg), ácido 2-pirazinacarboxílico (248 mg), diisopropiletilamina (1mL) y DMF (8 mL) se agregó HBTU (829 mg). La mezcla resultante se agitó toda la noche. La mezcla se transfirió a un embudo sep. y se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con Salmuera sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó

por HPLC de fase reversa, columna C18 (10-100% MeCN/H₂O) para producir *N*-[2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)etil]-2-pirazinacarboxamida 600 mg, como un sólido blanco.

Espectro de masa M+H=436.

Esquema 3



Acido 2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil) acético

Metil 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2 metilfenil}sulfanil) acetato, 0.68 g, se disolvió en 14 mL de MeOH y se trató con exceso de LiOH se disolvió en 2 mL de H₂O por 1 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre 100 mL de Na₂CO₃ al 5% y 100 mL de EtOAc. La capa acuosa se colectó y el pH se ajustó a aproximadamente 4 con HCl 4M. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/THF 2:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MeSO₄ y se evaporaron para producir ácido 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil) metil]-2-metilfenil}sulfanil) acético como un sólido blanco, 0.5 g.

113

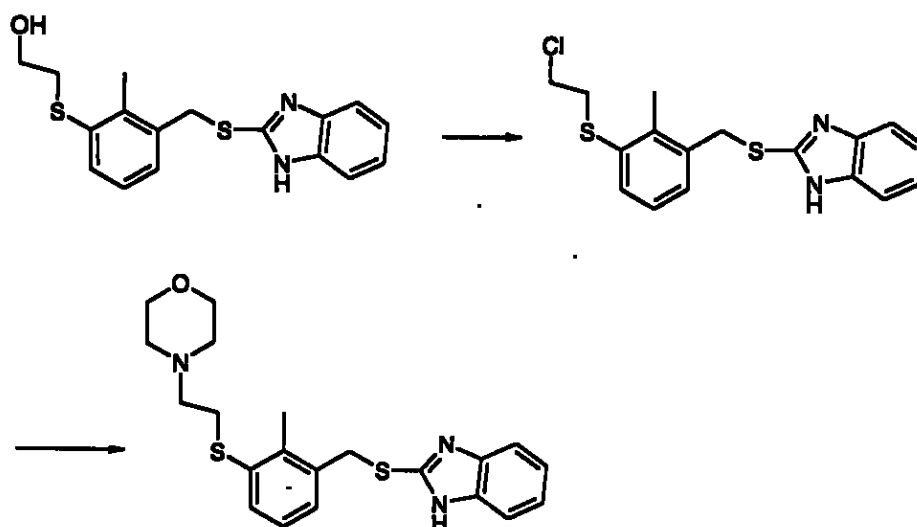
91 94

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-1-(1-piperidinil)-1-etanona

100 mg de 2-({3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil) ácido acético se disolvieron en 2 mL de DMF, 30 mg piperidina y se agregó 120 mg de HBTU. La mezcla se agitó por 18 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ al 5%, NaCl saturado, se secó sobre MeSO₄, y se evaporó para producir 2-({3[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-1-(1-piperidinil)-1-etanona, 110 mg.

Espectro de masa; M+H=412.

Esquema 4



2-({3-[(2-Cloroetil)sulfanil]-2-metilbencil}sulfanil)-1*H*-Bencimidazol

114

92 95

0.38 g 2-({3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenil)sulfanil)-1 etanol se combinó con 5 mL de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. Se agregó exceso de SOCl₂. El baño frío se removió. La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se concentró in vacuo, y se obtuvo 0.39 g 2-({3-[(2-cloroetil)sulfanil]-2-metilbencil}sulfanil)-1*H*-bencimidazol crudo.

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

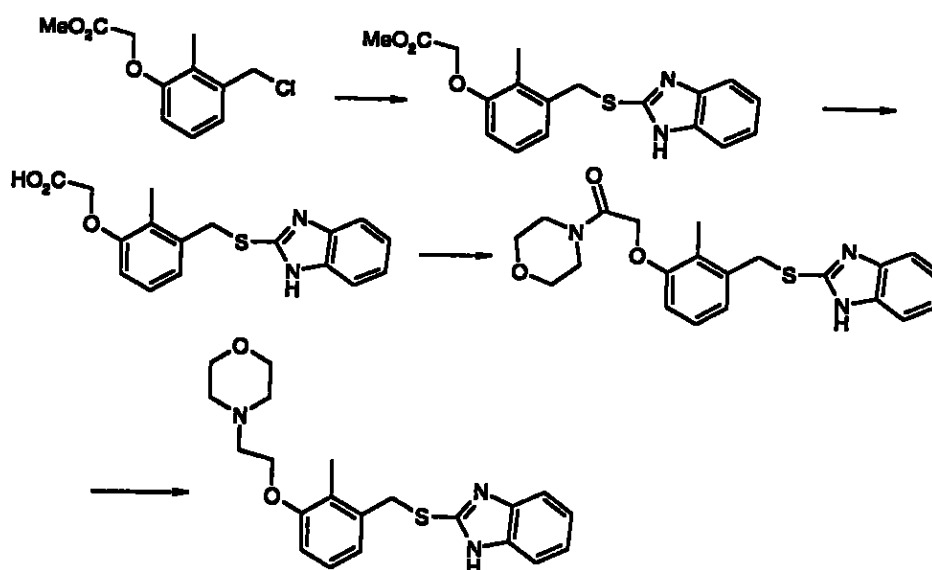
2-({3-[(2-Cloroetil)sulfanil]-2-metilbencil}sulfanil)-1*H*-bencimidazol, 0.202 g, 1.3 mL de morfolina, 3 mL de DMF, y 1 mL de DMSO se combinaron y se calentó a 80 °C por 1 día. Se diluyó a 100 mL con acetato de etilo. Se lavó con agua, salmuera (2X), se secó sobre MgSO₄, se evaporó para producir un aceite espeso. Se purificó via HPLC preparativa para producir 2-[(2-metil-3-[(2-(4-morfolinil)etil)sulfanil]bencil)sulfanil]-1*H*-Bencimidazol como un polvo fino, 0.12 g.

Espectro de masa; M+H=400.

El compuesto 113 puede prepararse por un esquema similar usando 2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol en lugar de morfolina.

El compuesto 114 puede prepararse por un esquema similar usando, 1*H*-triazol en lugar de morfolina.

Esquema 5



Metil 2-{3-[1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi}acetato

2-Mercaptobencimidazol, 2 g, se disolvió en una solución de 10 mL de agua, 30 mL de metanol, y 0.53 g de NaOH, y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó una solución de 3.2 g de metil 2 [3-(clorometil)-2-metilfenoxi]acetato en 50 mL de metanol y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre 600 mL de CH₂Cl₂ y 300 mL de Na₂CO₃ al 5%, la capa orgánica se colectó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para producir 3.1 g de metil 2-{3-[1H-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi} acetato como un claro amarillo sólido.

Acido 2-{3-[1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi} acético

Metil 2-{3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi} acetato, 0.68 g. se disolvió en 14 mL de MeOH y se trató con exceso de LiOH se disolvió en 2 mL de H₂O por 1 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre 100 mL de Na₂CO₃ al 5% y 100 mL de EtOAc. La capa acuosa se colectó y el pH se ajustó a aproximadamente 4 con HCl 4M. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo/THF 2:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para dejar el ácido 2-{3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi} acético como un sólido blanco, 0.5 g.

2-{3-[1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi}-1-(4-morfolinil)-1-etanona

100 mg de ácido 3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi} acético se disolvieron en 2 mL de DMF, 30 mg de morfolina y se agregaron 120 mg de HBTU. La mezcla se agitó por 18 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ al 5%, NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir 2-{3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi}-1-(4-morfolinil)-1-etanona, 110 mg.

2-{(2-Metil-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]bencil)sulfanil}-1*H*-bencimidazol

2-{3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil]metil}-2-metilfenoxi}-1-(4-morfolinil)-1-etanona, 0.7 g, se disolvió en 20 mL de THF. 0.2 g hidruro de litio aluminio se agregó, y la mezcla se calentó a 70 °C por 45 minutos. Se agregó Na₂SO₄·10H₂O, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, acetato de etilo) para

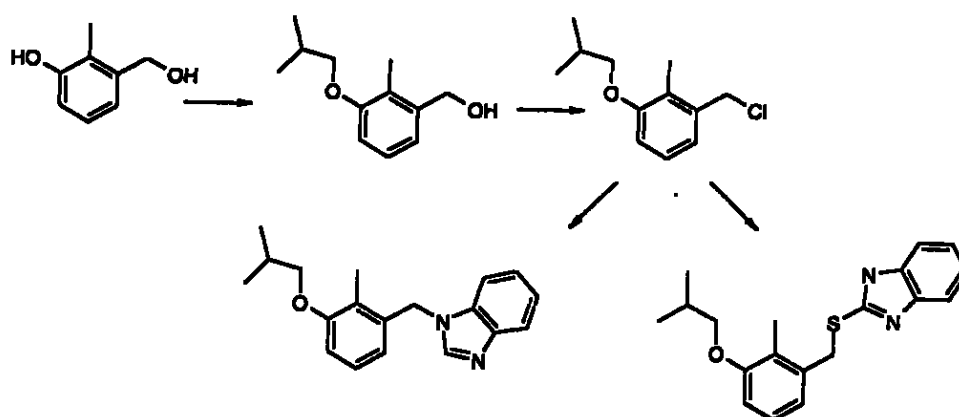
115

95

98

producir 2-({2-metil-3-[2-(4-morfolinil) etoxilbencil] sulfanil)-1H-bencimidazol como una espuma blanca, 0.42 g.

Esquema 6



(3-Isobutoxi-2-metilfenil)metanol

2-Metil-3-hidroxiometilfenol [preparado mediante reducción por hidruro de litio aluminio de ácido 2-metil-3-hidroxibenzóico], 1 g, bromuro de isobutilo, 1.6 mL, y K₂CO₃, 3 g, se combinaron en 10 mL de DMF y se agitó a 70 °C por 1 día. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir (3-isobutoxi-2-metilfenil)metanol como un sólido ceroso amarillo, 1.15 g.

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

0.5 g (3-isobutoxi-2-metilfenil)metanol se disolvió en 3 mL de CH₂Cl₂, y se agregó cuidadosamente 0.7 mL de SOCl₂. La mezcla se agitó por 30 min., luego se concentró para producir 1-(clorometil)-3-

148

99

99

isobutoxi-2-metilbenceno crudo. La muestra de cloruro crudo se disolvió en 3 mL de DMF, y se agregaron 0.26 g de bencimidazol y 0.6 g de K_2CO_3 . La suspensión se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MeSO_4$, y se evaporó para producir un residuo que se purificó por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/Hexano 20-50%. Se obtuvo así 1-(3-isobutoxi-2-metilbenzy)-1H-bencimidazol como un sólido blanquecino, 0.6g.

Espectro de masa; $M+H=295$.

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]-1H-bencimidazol

2-Mercaptobencimidazol, 2g, se disolvió en una solución de 10 mL de agua, 30 mL de metanol, y 0.53 g de NaOH, y se enfrió en un baño de hielo. Una solución de 3.2 g de 1-(clorometil)-3-isobutoxi-2-metilbenceno en 50 mL de metanol se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre 600 mL de $CHCl_3$ y 300 mL de Na_2CO_3 al 5%, la capa orgánica se colectó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para producir 3.1 g de 2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]-1H-bencimidazol como un sólido amarillo claro.

El compuesto 105 puede hacerse por un esquema similar usando de 2-mercaptoindol en lugar de 2-mercaptobencimidazol.

El compuesto 110 puede hacerse por un esquema similar usando 2-mercaptobenzotiazol en lugar de 2-mercaptobencimidazol.

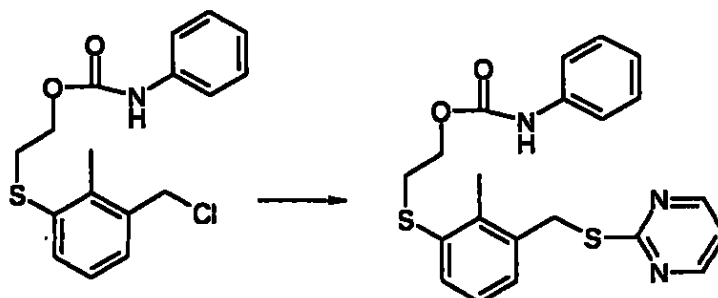
El compuesto 111 puede hacerse por un esquema similar usando 2-mercaptobenzoxazol en lugar de 2-mercaptobencimidazol.

769

100

97

Esquema 7



2-((2-Metil-3-((2-pirimidinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato

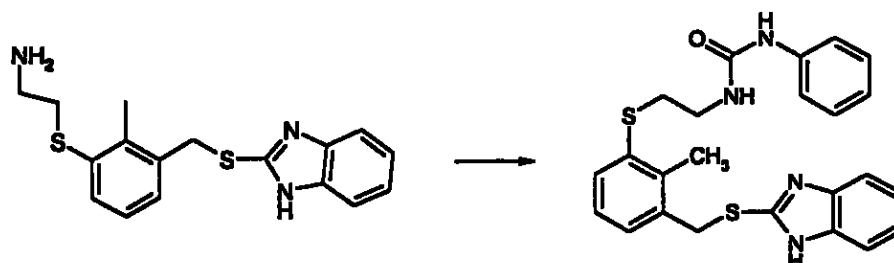
A una solución de 135 mg de 2-((3-(clorometil)-2-metilfenil)sulfanil)etil fenilcarbamato en 2 mL de DMF se agregó 65 mg de 2-tiopirimidina y 600 mg de K_2CO_3 . La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 1.5 hrs. La mezcla se diluyó a 25 mL con acetato de etilo, se lavó con 15 mL de agua, 2 X 15mL de KOH 1N, 15mL de salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$. La evaporación dio un aceite espeso. Purificación por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo/hexano 10-30% dio 2-((2-metil-3-((2-pirimidinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil)etil fenilcarbamato como un sólido ceroso, 130 mg.

Espectro de masa; $M+H=412$.

123
(0)

98

Esquema 8

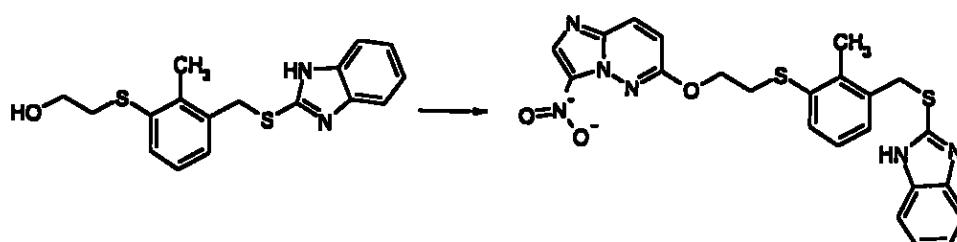


N-[2-((3-((1H-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil)etil]-N'-fenilurea

100 mg del 2-((3-[1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil)-1-etanamina se disolvió en 2 mL de DMF y se agregó 36 mg de isocianato de fenilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se evaporó, y el compuesto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase reversa para producir N-[2-((3-[1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil)etil]-N'-fenilurea como un polvo blanco, 85 mg.

Espectro de masa; M+H=449.

Esquema 9



121

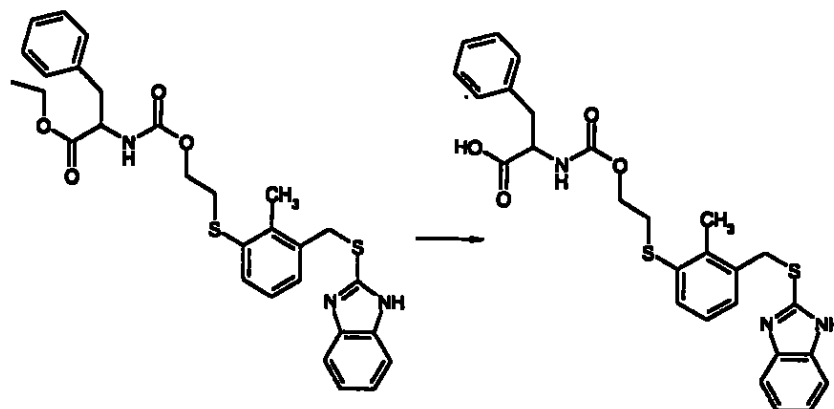
102

99

6-[2-{{3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)etoxi]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazina

A una solución de 330 m- de 2-{{3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-metilfenil}sulfanil)-1-etanol en 30 mL de DMF se agregó 160 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%), la suspensión se agitó por 30 min, luego se agregaron 199 mg de 6-cloro-3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazina (Kobe, J, Stanovnik, B, Tisler, Miha. *Tetrahedron* (1968), 24(1), 239). Después de agitar la suspensión toda la noche a ta, se agregó 5 mL de agua cuidadosamente, luego la mezcla se concentró bajo vacío para dejar un residuo sólido carnalito. El residuo se agitó con acetona y se filtró, el filtrado se concentró y los sólidos resultantes se lavaron con etanol caliente para producir 6-[2-{{3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)etoxi]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]piridazina como un polvo carnalito claro, 140 mg.

Esquema 10

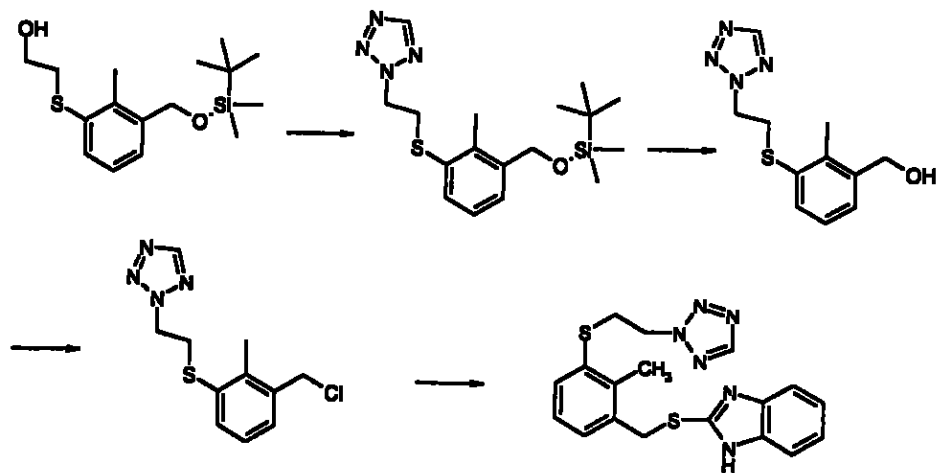


N-[[2-({3-[1H-Benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil }sulfanil)etoxi]carbonil]fenilalanina

25 mg de etil 2-({[2-({3-[1H-benzimidazol-9-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}-sulfanil)etoxi]carbonil}amino)-3-fenilpropanoato se combinó con 0.1 mL de KOH 1M, y 0.5 mL de dioxano para producir una solución transparente. Después de agitación por 1 hr a temperatura ambiente la reacción se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo tres veces con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre M_2SO_4 y se evaporó para producir un aceite transparente. Trituración con eter/hexano dio N-[[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil } sulfanil)etoxi]carbonil] fenilalanina como un sólido blanco: 20 mg.

Espectro de masa, $M+H=522$.

Esquema 11



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

2-([3-([tert-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil]sulfanil)-1-
etanol, 1.2 g, trifenilfosfina, 1.6 g, y tetrazol, 0.42 g, se combinaron en
10 mL de THF para producir una solución transparente. La mezcla se
enfrió a 0 °C, y se agregó 0.94 mL de dietilazodicarboxilato. La
reacción se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente mientras
estuvo en agitación toda la noche. Evaporación y purificación por
cromatografía flash, sílica gel, hexano : acetato de etilo 9:1, dio 2-(2-
([3-([tert-butil(dimetil)silil]oxi) metil]-2-metilfenil]sulfanil)etil)-2H-1,2,3,4-
tetraazol como un aceite, 770 mg.

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

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

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

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

124

102 105

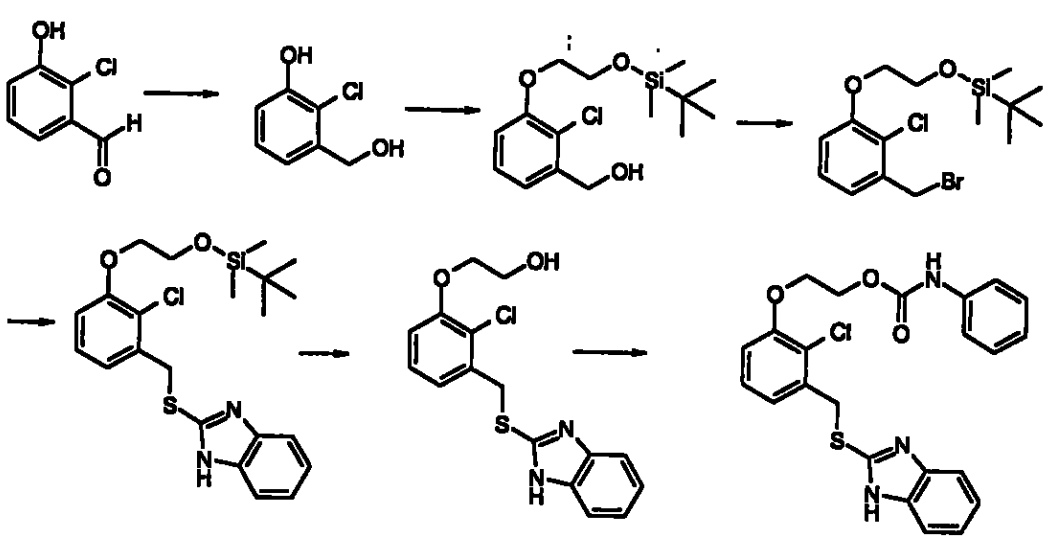
sequedad dio 2-(2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2H- 1,2,3,4-tetraazol, 105 mg.

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

2-(2-[[3-(clorometil)-2-metilfenil]sulfanil]etil)-2H-1,2,3,4-tetraazol, 105 mg, se disolvió en 2 mL de DMF, 1 g de K₂CO₃ y se agregaron 100 mg de 2-tiobencimidazol y la suspensión se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó. Purificación por cromatografía flash, sílica gel, acetato de etilo : hexano 1.5:1 dio 1H-bencimidazol-2-il 2-metil-3-[[2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-il)etil]sulfanil]bencil sulfuro como un sólido blanquecino, 70 mg.

Espectro de masa; M+H=383.

Esquema 12



L25

105 106

2-Cloro-3-(hidroximetil)fenol

2 g de 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (Ginsburg, D. *J.Amer. Chem.Soc.* 1951(73), 702) se disolvió en 30 mL de THF 10 mL de metanol / 20 mL de KOH 1N. Se agregó 1g de NaBH₄. Después de agitación a temperatura ambiente por 1.5 hrs, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con eter (2X). La capa acuosa se acidificó con HCl conc., y se extrajo con acetato de etilo (2X). La capa de acetato de etilo combinada se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para producir 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol como un sólido blanco, 2.02 g.

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

2-Cloro-3-(hidroximetil)fenol, 0.317 g, K₂CO₃, 0.264 g, y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano, 0.429 mL, se combinaron en 10 mL de acetonitrilo. La suspensión se sometió a reflujo por 18 hrs, y se agregó 0,2 mL adicionales de 2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano. Después del reflujo de la mezcla por 24 hrs adicionales, esta se filtró, y se evaporó para producir un residuo crudo. Purificación por cromatografía de columna (hexano : acetato de etilo 8:2) dio [3-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-clorofenil]metanol como un aceite transparente, 0.42 g.

{2-[3-(Bromometil)-2-clorofenoxi]etoxi}(*tert*-butil)dimetilsilano

N-bromosuccinimida, 0.47 g, se disolvió en 20 mL de cloruro de metileno y se enfrió a 0 °C. Dimetilsulfuro, 0.213 mL, se agregó lentamente y la mezcla se agitó por 30 minutos a 0 °C. Se agregó una solución de 0.42 a [3-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-clorofenil]metanol en 5 mL de cloruro de metileno, y la reacción se dejó

126

104

107

proceder a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se concentró para producir {2-[3-(bromometil)-2-clorofenoxi]etoxi}(terc-butil)dimetilsilano crudo, 0.56 g, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

2-[[3-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-clorobencil] sulfanil]-1H-bencimidazol

0.5 g de {2-[3-(bromometil)-2-clorofenoxi]etoxi}(terc-butil)dimetilsilano se combinó con 0.2 g bencimidazol y 4 mL de NaOH 1 M en 12 mL de etanol. La solución se agitó por 2.5 hrs, y el etanol se evaporó para producir una mezcla. Dilución con acetato de etilo, extracción con agua, y luego NaCl sat. dio una solución transparente. La solución se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir 2-[[3-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-clorobencil]sulfanil]-1H-bencimidazol como una espuma blanca, 0.53 g.

2-{3-[1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}-1-etanol

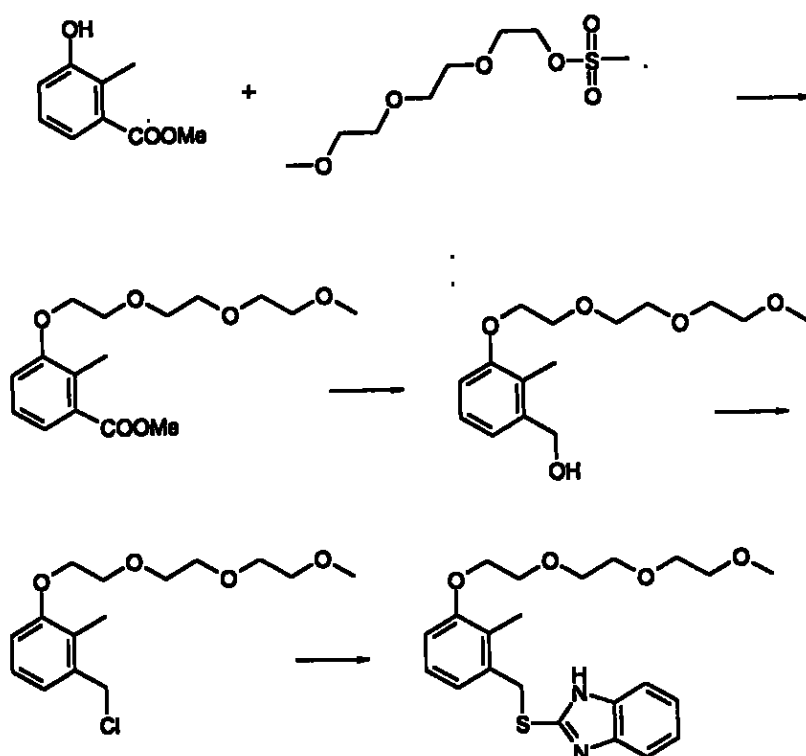
0.53 g de 2-[[3-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-clorobencil]sulfanil]-1H-bencimidazol se disolvió en 10 mL de TBF y se agregó 0.52 mL de fluoruro de tetrabutilamonio acuoso 2.73 M. La solución se agitó por 2 hrs, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl sat., se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para producir 2-{3-[1H-bencimidazol-2-il sulfanil) metil]-2-clorofenoxi}-1-etanol 0.4 g como un aceite espumoso blanco.

2-{3-[1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}etil fenilcarbamato

0.4 g de 2-(3-[1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}-1-
etanol se disolvió en 5 mL de cloroformo y se agregó 0.15 mL de
isocianato de fenilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2
hrs, se diluyó con cloroformo, se lavó con agua, y NaCl sat. La solución
se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para producir 2-(3-[1*H*-
bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi)etil fenilcarbamato 0.52g
como un sólido blanco.

Los compuestos 119 y 120 pueden hacerse por una ruta similar,
pero usando 2-metoxi- 3-(hidroximetil)fenol (ver Chemistry Letters,
1986,871) en lugar de 2-cloro-3-(hidroximetil)fenol.

Esquema 13



Metil 2-metil-3-[2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi]benzoato

Metil 2-metil-3-hidroxibenzoato [Fringuelli, F.; Mancini, V.; Tatiechi, A. *Tetrahedron*, 1969, 25, 4249] (0.5 g) se disolvió en 10 mL de MeCN, se agregó K₂CO₃ anhidro (1 g) seguido por 2-[2-(2-metoxietoxi) etoxi]etil metanosulfonato [preparado por reacción del correspondiente alcohol con cloruro de metanosulfonilo] (1.09 g). La mezcla se dejó reaccionar a reflujo durante la noche, se enfrió, se filtró, y se colectó hasta sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH (ac) diluido y salmuera. La capa orgánica se colectó, se secó, y se evaporó procurando 0.56g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

2-Metil-3-[2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi]bencil alcohol

Una solución de Metil 2-metil-3-[2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi) etoxi]benzoato (2.1 mmol) en THF (10 mL) se agregó suavemente a una suspensión agitada de LiAlH₄ (4.5 mmol) en 20 mL de THF, luego se calentó a reflujo por 2 horas. La reacción se apagó con 0.25 mL de agua, 0.5 mL de NaOH 2M, y 0.25 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo por otra hora y luego se filtró para remover los sólidos. El filtrado se evaporó procurando 0.28 g del compuesto del título.

2-Metil-3-[2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi]bencil cloruro

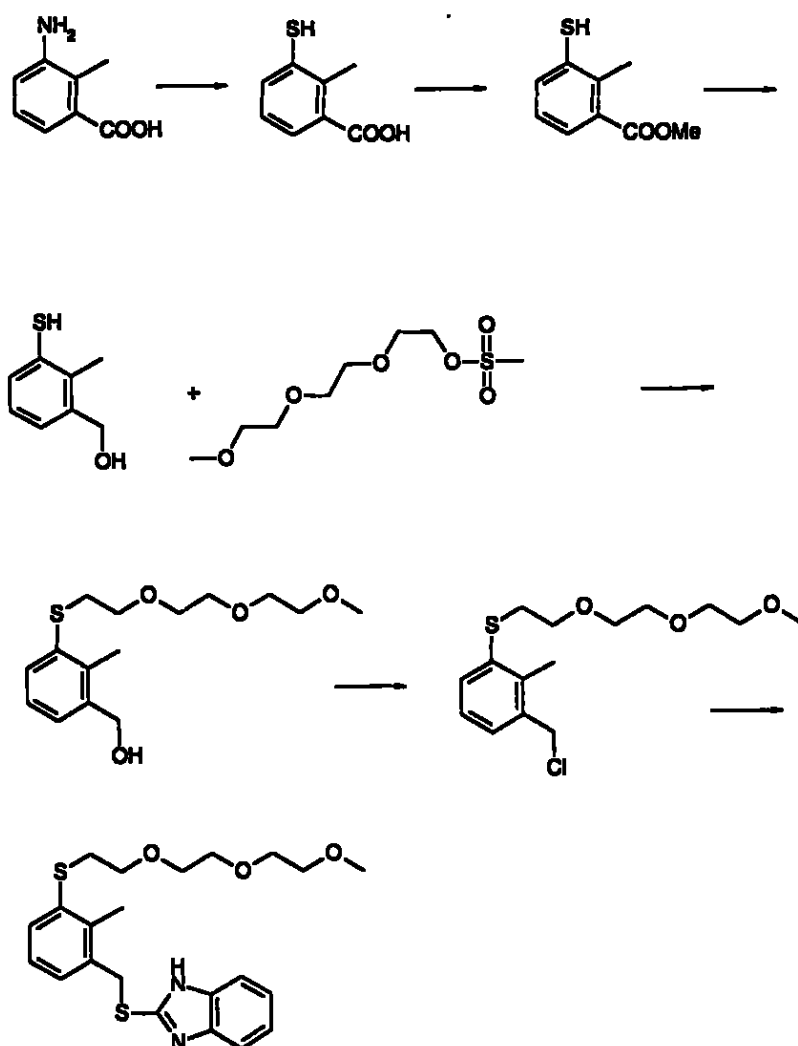
2-Metil-3-[2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi]bencil alcohol (1.1 mmol) se disolvió 5 mL de CH₂Cl₂ y se trató con 0.2 mL de SOCl₂ por 30 min a temperatura ambiente. El solvente y el exceso de reactivo se evaporaron dejando un producto cuantitativo del compuesto del título que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

2-[[3-[2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etoxi]-2-metilbencil] sulfanil]-1H-bencimidazol

2-mercaptobencimidazol (0.18 g, 1.18 mmol), suspendido en 3 mL de MeOH, se trató con NaOH 2 M (1.3 mL, 2.6 mmol) y se dejó formar una solución. Se agregó 2-Metil-3-[2-(2-(2-metoxietoxi) etoxi) etoxi] bencil cloruro (0.33 g, 1.08 mmol) y se reaccionó por 18 h a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre agua y CH₂Cl₂ (4 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, y se evaporaron. LC preparativa de fase reversa produjo 15 mg (26%) del compuesto del título.

El compuesto 107 puede prepararse por un esquema similar pero reemplazando 2-[2-(2- metoxietoxi) etoxi]etil metanosulfonato con 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il metanosulfonato.

Esquema 14



Acido 2-Metil-3-mercapto-benzóico

Acido 3-Amino-2-metilbenzóico ,11.3 g, se disolvió en H₂O (100 mL) y HCl conc. 15 mL) se agregó a 0 °C. Se agregó NaNO₂ (5.5g) en H₂O (40 mL) a la suspensión de arriba por 30 min. La sal diazonio de arriba se guardó a 0 °C y se agregó lentamente (por 40 min) a una solución de etilxantogenato de potasio (14 g) mientras el pH se ajustaba continuamente a 8 con Na₂CO₃. La mezcla se agitó por 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente , y se vació sobre a mezcla de 300 mL de HCl conc. y 700 mL de agua helada. El precipitado se colectó, se tomó en agua (300 mL) y se trató con NaOH (6 g) a reflujo por 20 h. La mezcla se vació sobre a mezcla de 40 mL de HCl conc. en 300 mL de agua helada y se extrajo con 3 x 500 mL de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron produciendo 7 g del compuesto del título como cristales amarillos (que se oxidó lentamente al disulfuro correspondiente después de un tiempo).

2-Metil-3-mercapto-metilbenzoato

Acido 2-Metil-3-mercapto-benzóico (14.7 g) se disolvió en 250 mL de MeOH y se agregó unas pocas gotas de H₂SO₄ conc. La mezcla se calentó a reflujo por 48 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de que la mayor parte de MeOH se evaporara. El residuo se disolvió en Et₂O y se lavó con 4 x 50 mL de H₂O y 50 mL de salmuera. La capa orgánica se colectó, se secó, y se evaporó dejando 14.8 g del compuesto del título como un aceite amarillo viscoso (que se oxidó lentamente al disulfuro correspondiente después de un tiempo).

2-Metil-3-mercapto-bencilalcohol

Una solución de 2-Metil-3-mercapto-metilbenzoato (2.0 g) en THF (5 mL) se agregó por gotas a una suspensión de LiAlH_4 (1.32 g) en TBF (100 mL) bajo condiciones secas e inertes. La mezcla se calentó a reflujo por 2 h y luego se apagó con 2 mL de agua, 4 mL de NaOH 2 M, y otros 2 mL de agua. Después de reflujo por otra hora, los sólidos se filtraron y se lavaron con THF y metanol. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se dividió entre HCl 2M y EtOAc. La capa orgánica se colectó, se secó, y se evaporó para producir 1.9 g de 2-Metil-3-mercapto-bencilalcohol, contaminado con el correspondiente disulfuro como un aceite. Este material pudo ser usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

2-Metil-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etiltilio)bencil alcohol

Una mezcla de 2-Metil-3-mercapto-bencilalcohol y su disulfuro (50 mg, 0.325 mmol monómero) en dioxano/agua (4/1) (1 mL) y una pequeña cantidad de HCl conc. se reaccionó con PPh_3 (26 mg, 0.1 mmol) por 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. Los solventes se removieron y el residuo se tomó en MeCN (1 mL) y se reaccionó con Et_3N (290 mL, 2.08 mmol) y 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil metanosulfonato [preparado por reacción del correspondiente alcohol con cloruro de metanosulfonilo] (0.30 g, 1.24 mmol) por 3 días a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se colectó, se secó, y se tomó hasta sequedad. El producto se purificó en sílica gel (pentano/ Et_2O ; 6/4 a 0/10) procurando 50 mg del compuesto del título como un aceite incoloro.

2-Metil-3-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etiltilio]bencil cloruro

152

116

113

2-Metil-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etiltio)bencil alcohol (0.17 mmol) se disolvió en 2 mL de CH_2Cl_2 y se trató con 0.1 mL de SOCl_2 por 30 min a temperatura ambiente. El solvente y el exceso de reactivo se evaporaron dejando un producto cuantitativo del compuesto del título que se usó inmediatamente en el siguiente paso.

2-[[3-({2-[2-(2-Metoxietoxi)etoxi]etil)sulfanil]-2-metilbencil}sulfanil]-1H-benzimidazol

2-Mercaptobenzimidazol (0.33 g, 2.16 mmol), suspendido en 6 mL de MeOH, se trató con NaOH 2 M (2.6 mL) y se dejó formar una solución. 2-Metil-3-[2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etiltio]bencil cloruro (0.58 g, 1.80 mmol) se agregó y se reaccionó por 18 h a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el residuo se dividió entre agua y CH_2Cl_2 (4 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, y se evaporaron. LC preparativa de fase reversa produjo 0.47 g del compuesto del título.

El compuesto 109 puede prepararse por un esquema similar pero reemplazando 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil metanosulfonato con 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il metanosulfonato.

El compuesto 112 puede prepararse por un esquema similar pero reemplazando 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil metanosulfonato con bromuro de isobutilo.

El compuesto 115 puede prepararse por un esquema similar pero reemplazando 2-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]etil metanosulfonato con 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il metanosulfonato, y 2-mercaptobenzimidazol reemplazado con 5-carboetoxi-2-mercaptobenzimidazol.

El compuesto 116 puede prepararse por un esquema similar pero reemplazando 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil metanosulfonato con 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il metanosulfonato, y 2-mercaptobencimidazol reemplazado con 5-(propan-1-one)-2-mercaptobencimidazol.

El compuesto 117 puede prepararse por un esquema similar pero reemplazando 2-[2-(2-etoxietoxi)etoxi]etil metanosulfonato con 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il metanosulfonato, y 2-mercaptobencimidazol reemplazado con 5-amino-2-Mercaptobencimidazol.

El compuesto 118 puede prepararse por un esquema similar pero reemplazando 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil metanosulfonato con 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-il metanosulfonato, y 2-mercaptobencimidazol reemplazado con 5-(hidroximetil)-2-mercaptobencimidazol.

La Tabla 1 muestra cuales compuestos pueden hacerse por cada uno de los Esquemas 1 a 14 o por esquemas que sean similares a los esquemas 1 a 14, pero que difieren en uno o más reactivos como será fácilmente aparente a una persona experta en la técnica teniendo en cuenta el compuesto final.

Tabla 1

<u>ESQUEMA</u>	<u>COMPUESTO NO.</u>
1	1-37
2	38-54
3	55-82
4	83,84,113,114
5	104
6	103,105,110,111
7	85,96
8	97,98
9	99
10	100
11	101,102
12	119,122
13	106,107
14	108,109,112,115-118

ENSAYOS

Ensayo por Microdilución

El ensayo de microdilución prueba la actividad anti-*H. pylori* de los compuestos. En este ensayo se determinan las MICs (Concentraciones Inhibitorias Mínimas) contra cuatro cepas de *H. pylori*, incluyendo ATCC 43504, que presentan susceptibilidades diferentes a antibióticos conocidos. Las pruebas se realizaron en placas de microtitulación de 24-pozos en las que se distribuyó el medio, el inóculo, y las soluciones antibióticas en los pozos. Se prepararon diluciones en serie en las placas de 24-pozos que contenían un volumen total de 2 mL de medio por pozo. Los cultivos se

resuspendieron en caldo Brucella (OD₆₀₀ de 0.6) y 50 µl de estos cultivos se inocularon en cada pozo para producir una concentración final de 10⁷ células por mL (OD₆₀₀ de menos que 0.03, que es la misma que en el control no inoculado). Las placas se inocularon luego por dos días y la cantidad de crecimiento se registró (OD₆₀₀) con un lector de placas (Molecular Devices, Sunnyvale, California). Las placas se incubaron en una atmósfera controlada microaerofílica (O₂ 5%, CO₂ 10% y N₂ 85%) que aseguraba el óptimo crecimiento de las cepas bacteriales y una alta reproducibilidad de los resultados.

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

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

Ensayos de Selectividad

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

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

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

ejemplo como un tableta o cápsula, que contiene entre 100mg y 1g del compuesto de la invención.

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

(a)

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

(b)

<u>Tableta III</u>	<u>Mg/tableta</u>
Compuesto X.	50
Lactosa Ph. Eur.	229
Croscarmelosa sodio	12.0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de Magnesio	3.0

(c)

<u>Tableta I</u>	<u>Mg/tableta</u>
Compuesto X.	1.0
Lactosa Ph. Eur.	92
Croscarmelosa sodio	4.0
Polivinilpirrolidona	2.0
Estearato de Magnesio	1.0

(d)

<u>Cápsula</u>	<u>Mg/cápsula</u>
Compuesto X.	10
Croscarmelosa sodio	389
Polivinilpirrolidona	100
Estearato de Magnesio	1.

(e)

<u>Inyección I</u>	<u>(50 mg/mL</u>
Compuesto X.	5.0% p/v
Solución acuosa isotónica	a 100%

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

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

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

134

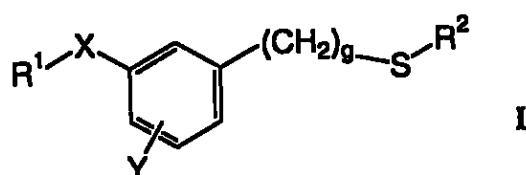
117

120

aproximadamente la erradicación o supresión de una infección pre-existente por *Helicobacter pylori* el huésped.

REIVINDICACIONES:

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



en donde:

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

Y es alquil C₁₋₆; O(cicloalquil C₃₋₆); O(alquil C₁₋₆); Hal; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno; NRR', donde R y R' independientemente representan H o alquil C₁₋₆, o NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S; H; COOR'' o COR'', R'' que representa H o alquil C₁₋₆; o CH₂OH;

R¹ es (CH₂)_a-R³; -((CH₂)_bO)_c-R³; -(CH₂)_d-R³; -(CH₂)_eC(=O)R³; -(CH₂)_dC(=O)R³; -((CH₂)_e-O)_c-(CH₂)_f-R³; R³ o R³;

174

R² es un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S;

R³ es H; alquil C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida, que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5- a 10- miembros opcionalmente substituidos que contienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S;

R^{3'} es -Z-M donde Z representa O, S o NH y M representa H, una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi- cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituida que contienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, o una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o -Z-M representa -C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁷R, -OC(=O)NR⁶R⁹, -NC(=O)NR⁶R⁹ o -NC(=O)R⁸;

Para R⁶ y R⁷, o bien:

- (i) R⁶ es H; alquil C₁₋₁₂; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; (alquil C₁₋₈)aril opcionalmente substituido donde el aril es C₆₋₁₀; (alquil C₁₋₈)R opcionalmente substituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S o R representa un cicloalquil C₃₋₁₃ mono-, bi- o tri-cíclico; aril C₆₋₁₀ opcionalmente substituido; un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros**

1-#1

118

122

opcionalmente substituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o $-C(=O)O-Ar$, donde Ar representa aril C_{6-10} opcionalmente substituido; y R^7 es H; o

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

a representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

cada b independientemente representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

c representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

c' representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

d representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

cada e independientemente representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5;

f representa un entero 1, 2, 3, 4 o 5; y

g representa cero o un entero 1, 2, 3, 4 o 5.

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde:

a es 1, 2 o 3;

b es 1, 2;

c' es 1, 2, 3, 4 o 5;

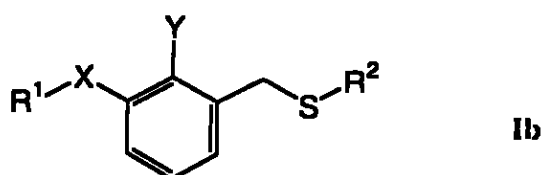
d es 1, 2 o 3

e es 2;

f es 1, 2 o 3; y

g es 1 o 2.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, que tiene la estructura general Ib



donde:

X es S, S(=O), S(=O)₂ o O.

Y es alquil C₁₋₆, O(alquil C₁₋₆), Hal; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal.

R¹ es -(CH₂)_a-R³, -((CH₂)₂O)_a-R³, -(CH₂)_a-R³, (CH₂)_aC(=O)R³, -(CH₂)_dC(=O)R³, -((CH₂)₂O)_d, (CH₂)_f-R³.

R³ es alquil C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o una estructura de anillos heterocíclico mono- o bi-cíclico de 5- a 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo.

R³ es -Z-M donde Z representa O, S o NH y M representa H, una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi- cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de

carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; o una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida que contiene opcionalmente, 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o -Z-M representa -C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁸, -NC(=O)NR⁶R⁸ o -NC(=O)R⁸.

Para R⁶ y R⁷, o bien:

- (i) R⁶ es H; alquil C₁₋₁₂; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; (alquil C₁₋₈)aril opcionalmente substituido donde el aril es C₆₋₁₀; (alquil C₁₋₈)R opcionalmente substituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; o R representa un cicloalquil C₃₋₁₃ mono-, bi- o tri-cíclico; aril C₆₋₁₀ opcionalmente substituido; un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente substituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; o -C(=O)-O-Ar, donde Ar representa aril C₆₋₁₀ opcionalmente substituido; y

R⁷ es H; o

- (ii) la estructura -NR⁶R⁷ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S por ciclo; -NR⁶R⁷ que es opcionalmente substituido.

1424

122

125

O una sal o saolvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde:

X es S o O;

R¹ es -(CH₂)₂R³, -(CH₂)₂R³, -CH₂C(=O)R³ o -CH₂C(=O)R³; y

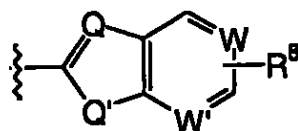
R³ es cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente substituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; una estructura de anillos aromáticos C₅₋₁₀ opcionalmente substituida que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclicos de 5- a 10-miembros opcionalmente substituida que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

Reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R¹ es seleccionado entre -iso-Bu, -(CH₂CH₂O)₃CH₃, -(CH₂CH₂)-4-morfolinil, -(CH₂CH₂O)₅CH₃, -(CH₂CH₂)-1-(2-metil-5-nitro-imidazolil), -(CH₂CH₂)-1-(1,2,4-triazolil), y -(CH₂CH₂)-OC(=O)NH-Ph.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

Reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde R² representa



donde:

145

123 126

Q es CH o N;

Q' es NH, O o S;

W es CH o N;

W' es CH o N; y

R⁸ es alquil C₁₋₈; O(cicloalquil C₃₋₈); O(alquil C₁₋₈); Hal; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno; NRR', donde R y R' independientemente representan H o alquil C₁₋₈, o NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S, donde el anillo heterocíclico contiene por lo menos un átomo de carbono y contiene no más de un O y no más de un S; H; COOR⁹ o COR⁹, R⁹ que representa H o C₁₋₈ alquil; o CH₂OH.

7. Un compuesto de la Reivindicación 1, donde R¹ es -(CH₂)_n-CH₃ o -((CH₂)_bO)_c-CH₃.

8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, donde R³ es seleccionado entre -4-morfolinil, 1-(2-metil-5-nitro-imidazolil), -1-(1,2,4-triazolil) y -OC(=O)NH-Ph.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde g, es 1.

10. Un compuesto de la Reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado entre: .

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-1-etanol;

105

127

127

- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil isopropilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil fenilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-fenoxifenilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil pentilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2,5-dimetilfenilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil (1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil ciclohexilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-(metilsulfanyl)fenilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil -fenetilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2-(2-tienil)etilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil metilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2-metilfenilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-metoxifenilcarbarnato
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-fluorofenilcarbarnato;
- 2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil bencilcarbarnato;
- metil 3-({[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etoksi]carbonil)amino)benzoato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,4-diclorobencilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,4-difluorofenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil fenildicarbonimidoato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-bromofenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-metilbencilcarbarnato;

etil 2-([2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanyl)etoksi]carbonil)amino)-3-fenilpropenoato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,5-dimetil-4-isoxazolilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3-acetilfenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil benzoilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-cloro-2-metilfenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-metoxibencilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,4-diclorofenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-(dimetilamino)fenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2,5-diclorofenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 3,5-dimetoxifenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2,4-dimetoxifenilcarbarnato;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil (1*R*)-
1-feniletilcarbamato;
etil 4-({[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-
metilfenil}sulfanil)etoksi]carbonil}amino)benzoato;
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2-
etilfenilcarbamato;
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-
fluorobenzoilcarbamato;
2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etilamina;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]benzamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]ciclohexanocarboxamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-2-
[(4*S*)-2,5-dioxoimidazolidinil]acetamida;
terc-butil 4-({[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]amino}carbonil)-1-piperidinacarboxilato;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-2-
pirazinacarboxamida;
2-(1 -adamantil) *N*-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-
metilfenil} sulfanil)etil] acetamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-2-
(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7*H*-purin-7-il)acetamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-2-
furamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-5-
nitro-2-furamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-2-
tiofenocarboxamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-1-
benzofuran-2-carboxamida;
N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-1-
etil-3-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]
nicotinamida;

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil]-4-
quinolinacarboxamida;

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil] –
3,5- dimetil-4-isoxazolcarboxamida;

N-[2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil] –5-
isoxazolcarboxamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil) –*N*-
ciclopropilacetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(1,3-
benzodioxol-5-ilmetil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-1-(1-
piperidinil)-1-etanona;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(2-
furilmetil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-
ciclohexilacetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-
(tetrahidro-2furanilmetil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-
ciclopentilacetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*- (2-
tienilmetil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*- [2-(4-
morpholiny)etil] acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*- (2,3-
dihidro-1*H*- inden -2-yl)acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-
bencilacetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(2,5-dimetoxifenetil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-[2-(2-piridinil)etil] acetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-*N*-[2-(pirrolidinil)etil]acetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-*N*-(3,3-difenilpropil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-*N*-fenetilacetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil }sulfanil)-*N*-(4-metoxifenetil)acetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil }sulfanil)-*N*-hexilacetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-isobutilacetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(4-piridinilmetil)acetamida;

N'-[2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} Isulfanil)acetil]-2-furohidrazida;

2-({3-[(1 *H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil } sulfanil)-1-octahidro-1(2*H*)-quinolinil-1-etanona;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sufanil)-*N*-(benciloxi)acetamida;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-1-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-etanona;

2-({3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}sulfanil)-1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2(1*H*)-isoquinolinil]-1-etanona;

2-({3-[(1 *H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-*N*-(4-butilfenil)acetamida;

2-({3-[(1 *H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-1-(4-metil-piperazinil)-1-etanona;

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

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

2-[(3-[(1H-imidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-[(2-metil-3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)sulfanil]metil)fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(2-pirimidinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)sulfanil]metil)fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

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

2-[(3-[(3H-imidazol[4,5-c]piridin-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(3-[(1,3-benzoxazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(2-piridinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(4-piridinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]metil)fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil]fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(3-[(5-metoksi-1H-bencimidazol-2-il)sulfanil]metil)-2-metilfenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

N-[2-[(3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil]etil]-N'-fenilurea;

N-[2-[(3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil]etil]-N'-(2-pirazinil)urea;

6-[2-[(3-[(1H-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil]etoksi]-3-nitroimidazol[1,2-b]piridazina ;

2-[(2-metil-3-[[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil] bencil)sulfanil]-1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-3-[[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil] bencil)sulfanil]-3H-imidazol[4,5- c]piridina;

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]-1H-Bencimidazol;

2-[(2-metil-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]bencil)sulfanil]-1H-Bencimidazol;

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]- 1H-indol;

2-[(3- {2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}-2-metilbencil)sulfanil]-1H-Bencimidazol;

2-[(2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-iloxi)bencil]sulfanil]- 1H-Bencimidazol;

2-[(3-[(2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil]sulfanil)-2-metilbencil]sulfanil]- 1H-Bencimidazol;

2- [(2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec- 1 -ilsulfanil)bencil]sulfanil]- 1H- Bencimidazol;

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]- 1,3-benzotiazol;

2-[(3-isobutoxi-2-metilbencil)sulfanil]- 1,3-benzoxazol;

2-[(3-(isobutilsulfanil)-2-metilbencil]sulfanil]- 1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-3-[[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]sulfanil] bencil)sulfanil]- 1H-bencimidazol;

2-[(2-metil-3-[[2-1H1,2,4-triazol-1-il)etil]sulfanil]bencil)sulfanil]-1H-bencimidazol;

etil 2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ilsulfanil) bencil] sulfanil]-1H- bencimidazol-5-carboxilato;

1-(2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1- ilsulfanil)bencil] sulfanil]-1H- Bencimidazol-5-il)-1-propanona;

2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ilsulfanil)bencil] sulfanil]- 1H- Bencimidazol-5-amina;

(2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ilsulfanil)bencil]sulfanil]- 1H-bencimidazol-5-il)metanol;

2-{3-[(1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metoxifenoxi}-1-etanol;

2-{3-[(1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metoxifenoxi}etil fenilcarbamato;

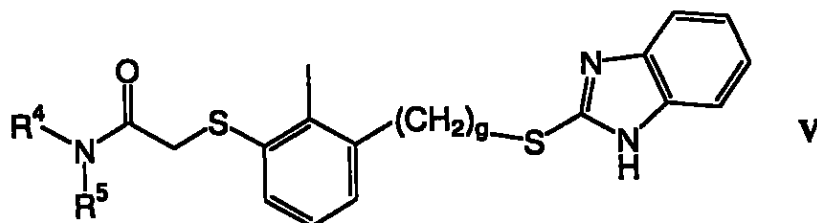
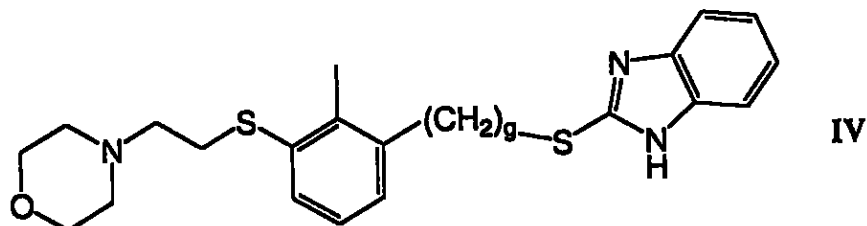
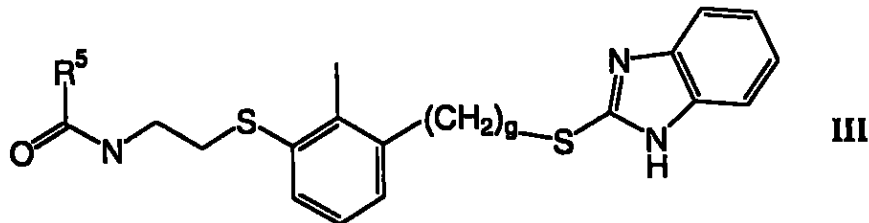
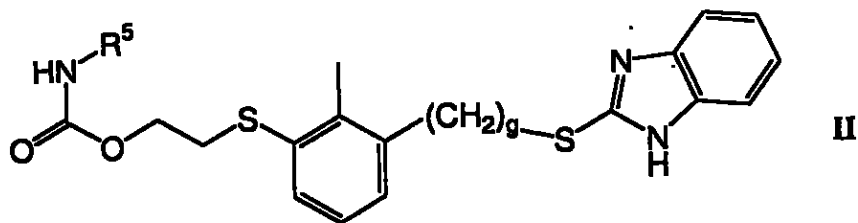
2-{3-[(1H-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}-1-etanol; y

2-{3-[(1*H*-Bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}etil
fenilcarbarnato

N- {[2-[(3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-
Metilfenil)sulfanil]etoxi]carbonil}fenilalanina;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el
compuesto es seleccionado entre :compuestos II, III, IV y V



donde,

Para R^4 y R^5 , o bien:

- (i) R^4 es H; alquil C_{1-8} ; cicloalquil C_{3-5} opcionalmente sustituido y
opcionalmente fusionado a un anillo benzo; Z^2 - (alquil C_{1-8}) aril,
donde Z^2 representa O o un enlace, y el aril es C_{6-10} ,
opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a una

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

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

- (ii) la estructura $-NR^4R^5$ representa un anillo heterocíclico C_{3-8} que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C_{6-10} , $-NR^4R^5$ que es opcionalmente sustituido;

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 para uso como un medicamento.

13

136

183

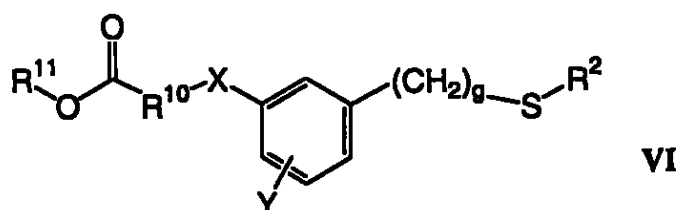
13. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 en la manufactura de un medicamento, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección por *Helicobacter pylori* en un mamífero huésped.

15. Un método para tratar o prevenir terapéuticamente la infección por *Helicobacter pylori* en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11.

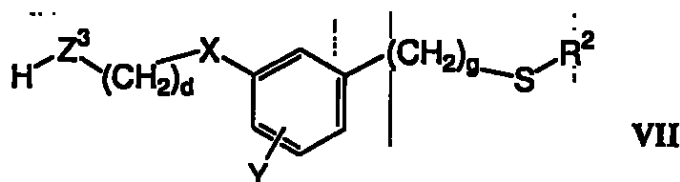
16. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el proceso comprende los pasos de:

(a) Reducción del compuesto VI



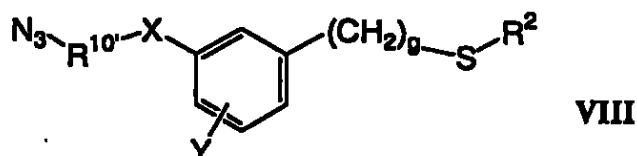
en donde R^{10} representa $(CH_2)_d$ o $-(CH_2)_e-$ y R^{11} representa H o alquil C_{1-8} ;

(b) Reacción del compuesto VII con R^8-NCO



donde Z^3 representa O o NH; o

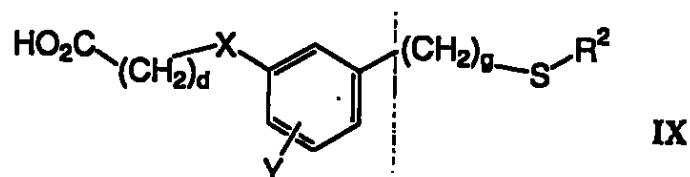
(c) Reacción del compuesto VIII



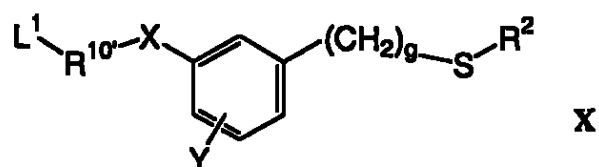
donde R^{10} representa un enlace, $(CH_2)_d$ o $(CH_2)_f-O-(CH_2)_g$; o

(d) Reacción del compuesto VII con R^6-COOH ; o

(e) Reacción del compuesto IX con NHR^4R^5 ; o

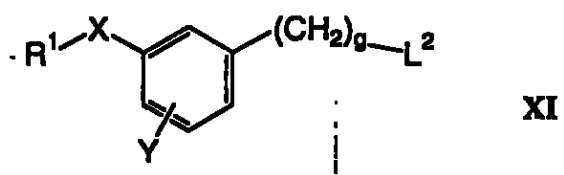


(f) Reacción del compuesto X con NHR^4R^5



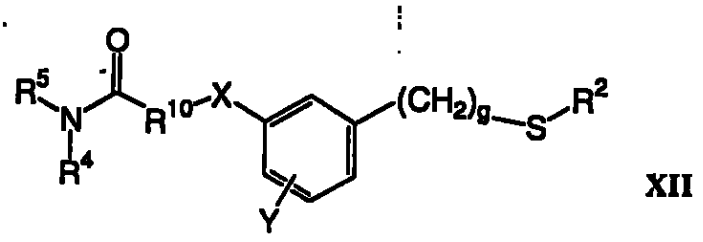
donde L^1 representa un grupo saliente y R^{10} representa $(CH_2)_d$ o $(CH_2)_f-O-(CH_2)_g$; o

(g) Reacción del compuesto XI con R^2-SH



Donde L² representa un grupo saliente; o

(h) Reducción del compuesto XII



donde R¹⁰ representa (CH₂)₄ o -(CH₂)₄₋₁-O-(CH₂)₆-.

donde,

Para R⁴ y R⁵, o bien:

- (i) R⁴ es H; alquil C₁₋₈; cicloalquil C₃₋₅ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; Z²-(alquil C₁₋₈)aril, donde Z² representa O o un enlace, y el aril es C₆₋₁₀, opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos heterocíclicos C₅₋₁₀ que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; aril C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; un heterociclo de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; (alquil C₁₋₈)-R, donde R representa una estructura de anillos heterocíclicos mono- o bi-cíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y

S; -C(=O)O(C₁₋₈ alquil) opcionalmente sustituido; -C(=O)O-fenil opcionalmente sustituido; -C(=O)(alquil C₁₋₈) opcionalmente sustituido; -C(=O)-fenil opcionalmente sustituido; o -NC(=O)R⁸ y

R⁵ es H; alquil C₁₋₈; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; (alquil C₁₋₈)aril donde el aril es C₆₋₁₀ y opcionalmente sustituido; aril C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; o una estructura de anillos heterocíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituida que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o

- (ii) la estructura -NR⁴R⁵ representa un anillo heterocíclico C₃₋₈ que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S y opcionalmente fusionado a una estructura de anillos C₆₋₁₀, -NR⁴R⁵ que es opcionalmente sustituido;

R⁶ es H; alquil C₁₋₁₂; cicloalquil C₃₋₈ opcionalmente sustituido y opcionalmente fusionado a un anillo benzo; (alquil C₁₋₈)aril opcionalmente sustituido donde el aril es C₆₋₁₀; (alquil C₁₋₈)R, opcionalmente sustituido, donde R representa un heterociclo mono- o bi-cíclicos de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S o R representa un cicloalquil C₃₋₁₃ mono-, bi- o tri-cíclico; aril C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; un heterociclo mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos independientemente seleccionados entre O, N y S; o -C(=O)-O-Ar, donde Ar representa aril C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; y

R¹⁰ es (CH₂)_d o -(CH₂)_{k-1}-O-(CH₂)_e-.

Se retiraron los folios
159 y 160 correspondientes
a la tarjeta para el archivo
temático y a la tarjeta para el
archivo de propietario. Debe tenerse en cuenta
que no existe el folio 158.
del 202010 Nov 28/00.

NO PUBLICAR 140

ANTES DE

9 MAYO 2001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 00 - 84360

(51) INT. CL.: A61K 31/10

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 07-11-00

(71) SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9904044-8

(72) INVENTOR/ES: Joseph Abedi; Daniel Carcanague; Thomas Kühler; Youe-Kong Shue y Mark Wuonola

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 09-11-99

(33) PAÍS: SE

(74) REPRESENTANTE LEGAL: JOSE ANTONIO LLOREDA

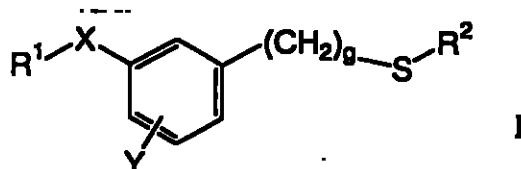
(54) TÍTULO:

"COMPUESTOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

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



en donde:

X es S; SO₂; NH; N(alkil C₁₋₆); O o CH₂;

Y es alkil C₁₋₆; O(cicloalkil C₃₋₆); O(alkil C₁₋₆); Hal; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno; NRR', donde R y R' independientemente representan H o alkil C₁₋₆, o NRR' representa un anillo heterocíclico C₃₋₆ opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales independientemente seleccionados entre O, N y S; H; COOR'' o COR'', R'' que representa H o alkil C₁₋₆; o CH₂OH;

R¹ es (CH₂)_n-R³; -((CH₂)_bO)_c-R³; -(CH₂)_d-R³; -(CH₂)_eC(=O)R³; -(CH₂)_fC(=O)R³; -((CH₂)_g-O)_h-(CH₂)_i-R³; R³ o R³;

R² es un heterocido mono- o bi-cíclico de 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-miembros

147
141

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

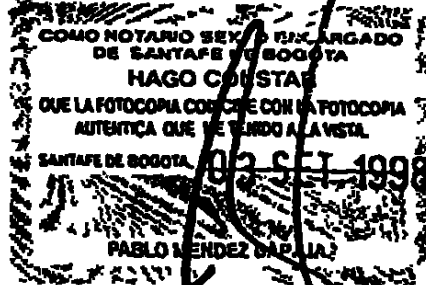
HACE CONSTAR

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

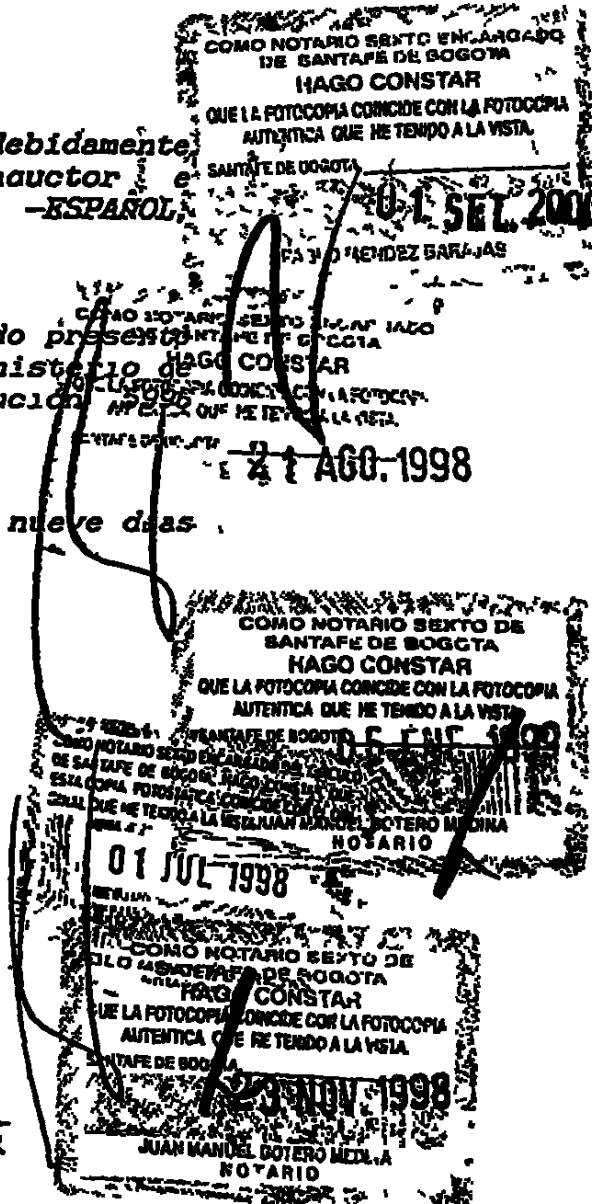
Para efectos de ésta certificación el interesado presentó
copia autenticada de la certificación del Ministerio de
Justicia acerca de la vigencia de la resolución
1982.

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

Neibon Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones



NSI/gcm





Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17 meses de noviembre de 1994.

JORGE LUIS SABOZAL SABOZAL

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA

01 SET 2000

PABLO MENDEZ BARAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA

17 AGO 1998

SANTAFE DE BOGOTA

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA

16 NOV 1998

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NO. 14310

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA

06 ENE 1999

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR

QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA

01 JUL 1998

PABLO MENDEZ BARAJAS

PABLO MENDEZ BARAJAS

168
143

TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

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

C E R T I F I C A :

Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, de 1998, es VIGENTE.

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

MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA

CTM./

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA
04 SET 2000
PABLO MENDEZ GARCIA

AGO. 1998

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA
01 JUL 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
PABLO MENDEZ GARCIA
COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA
23 NOV 1998
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

164
144

Astra Zeneca AB H 2194-ICO

REF: LLC-089-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

PRV

Patent-OCH Registreringsverket

CERTIFICACION

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

La solicitud se presentó originalmente en inglés.

(71) Solicitante: Astra AB, Södertälje SE

(21) Número de Solicitud de Patente. 9904044-6

(86) Fecha de presentación: 1999-11-09

Estocolmo. 2000-09-20

Por y en representación de la Oficina de Registros y patentes.

Anita Södervall (hay firma y sello)

Derechos: 170


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 20-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

165
145

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

Derechos: 250 Coronas

Estocolmo, 2000-09-28

Hay firma y Sello

CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha: 2000-10-02

No. 003252

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

Firmado y Sellado por

MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

No. 356198

Fecha: Octubre 13, 2000.

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

Jefe de Legalizaciones, Santafé de Bogotá D.C.

[Handwritten signature]
GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 25-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

810169

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 OCT 23 A P. 02

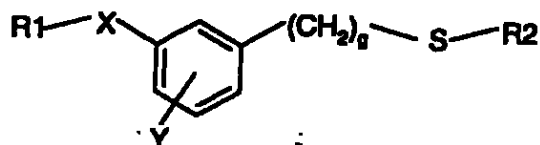
JEFE DE LEGACIÓN
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D. C.



REIVINDICACIONES

PRV99-11-09

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



donde:

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

Y = alquilo C1 a C6; O(cicloalquilo C3 a C8); O(alquilo C1 a C6); halo: CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno; N-R-R', donde R y R' representan independientemente H o alquilo C1 a C8, o N-R-R' representa un anillo heterocíclico C3 a C8 opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S; H; COOR'' o COR'', R'' que representan H o alquilo C1 a C6; o CH₂OH;

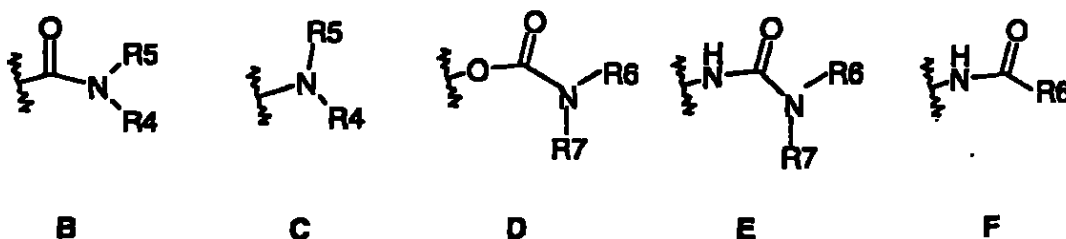
R1 = -(CH₂)_a-R₃; -((CH₂)_bO)_c-R₃; -(CH₂)_d-R₃'; -(CH₂)_e-O)_f-R₃'; R₃ o R₃';

R2 = un heterociclo de 5 a 10 miembros mono o bi-cíclico sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S;

R3 = H; alquilo C1 a C6; cicloalquilo C3 a C8 sustituido

opcionalmente, que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente a partir de O, N y S; estructura de anillo aromático C5 a C10 que se sustituye opcionalmente, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S; o una estructura de anillo heterocíclica o bicíclica o monocíclica de 5 a 10 miembros sustituida opcionalmente que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S;

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



Para R4 y R5, se aplica uno de los siguientes casos:

- (1) $R4 =$ H; alquilo C1 a C8; cicloalquilo C3 a C8 sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a un anillo benzo; $Z^2-(\text{alquilo C1 a C8})\text{arilo}$, donde Z^2 representa O o un enlace, y el arilo es C6 a C10,

sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a una estructura de anillo heterocíclico C5 a C10 que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S; sustituido opcionalmente anillo C6 a C10; un heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S; (alquilo C1 a C8)-R, donde R representa una estructura de anillo heterocíclica de 5 a 10 miembros mono o bicíclica sustituida opcionalmente que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S; sustituidos opcionalmente -C(O)O(alquilo C1-C8); sustituido opcionalmente -C(O)O-fenilo; sustituido opcionalmente -C(O)(alquilo C1-C8); sustituido opcionalmente -C(O)-fenilo; o F y

R5 = H; alquilo C1 a C8; cicloalquilo C3 a C8 sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a un anillo benzo; (alquilo C1 a C8)arilo, donde el arilo es C6 a C10, y sustituido opcionalmente; sustituido opcionalmente anillo C6 a C10; o una estructura de anillo heterociclo de 5 a 10 miembros sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S; o

(11) la estructura -N-R4-R5 representa un anillo heterocíclico C3 a C8 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan independientemente a partir de O, N y S y se fusionan opcionalmente en una estructura anular de C6 a C10, -N-R4-R5 que se sustituye

opcionalmente;

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

(i) R6 = H; alquilo C1 a C12; cicloalquilo C3 a C8 sustituido opcionalmente y fusionado opcionalmente a un benzo anillo; (alquilo C1 a C8)arilo sustituido opcionalmente, donde el arilo es C6 a C10 (alquilo C1 a C8)R sustituido opcionalmente, donde R representa un heterociclo mono o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S o R representa un cicloalquilo C3 a C13 mono o bi o tricíclico; sustituido opcionalmente arilo C6 a C10; un heterociclo de 5 a 10 miembros mono o bicíclico sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de O, N y S; o -C(O)-O-Ar, donde Ar representa opcionalmente C6 a C10 sustituido, y

R7 = H; o

(ii) la estructura -N-R6-R7 representa un anillo heterocíclico C3 a C8 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos mas que se seleccionan independientemente a partir de O, N y S, donde -N-R6-R7 se sustituye opcionalmente:

a representa un entero de 1 a 5;

cada b representa independientemente un entero de 1 a 5;

126
150

c representa un entero de 1 a 5;

c' representa un entero de 1 a 5;

d representa un entero 1 a 5;

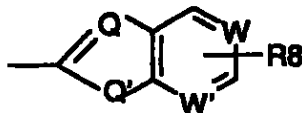
cada e representa independientemente un entero de 1 a 5;

f representa un entero 1 a 5; y

g representa un entero 1 a 5.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R1 se selecciona a de -iso-Bu; $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$; $-(CH_2CH_2)-4$ -morfolinilo; $-(CH_2CH_2O)_5CH_3$; $-(CH_2CH_2)-1-(2$ -metil-5-nitroimidazolil); $-(CH_2CH_2)-1-(1,2,4$ -triazolil); y $-(CH_2CH_2)-OC(=O)NH-Ph$.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde R2 representa



donde:

Q = CH o N;

Q' = NH, O o S;

W = CH o N;

W' = CH o N; y

R8 = alquilo C1 a C6; O(cicloalquilo C3 a C8); O(alquilo C1 a C6); halo: CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ o OCH₂Hal, donde Hal representa halógeno; N-R-R', donde R y R' representan independientemente H o alquilo C1 a C8, o N-R-R' representa un anillo heterocíclico C3 a C8 opcionalmente sustituido y que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos

174
151

seleccionados independientemente a partir de O, N y S; H; COOR₉ o COR₉, R₉ que representan H o alquilo C₁ a C₆; o CH₂OH.

4. Una composición de la reivindicación 1, donde R₁ = -(CH₂)_a-CH₃ o -((CH₂)_bO)_c-CH₃.

5. Una composición de la reivindicación 1, donde R₃' se selecciona a partir de -4-morfolinilo; -1-(2-metil-5-nitro-imidazolil); -1-(1,2,4-triazolil); y -OC(=O)NH-Ph.

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

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

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)-1-etanol;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil isopropilcarbamato;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil fenilcarbamato;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 4-fenoxifenilcarbamato;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil pentilcarbamato;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil} sulfanil)etil 2,5-dimetilfenilcarbamato;

172
152

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil (1S,2R)-2-fenilciclopropilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil ciclohexilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3-(metilsulfanil)fenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil fenetilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 2-(2-tienil)etilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil metilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 2-metilfenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3-metoxifenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 4-fluorofenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil benzilcarbamato;
metilo 3-({2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-
metilfenil)sulfanil)etoxilcarbonil}amino)benzoato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3,4-diclorobenzilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3,4-difluorofenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil fenil dicarbonimidoato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3-bromofenilcarbamato;

1372
153

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3-metilbenzilcarbamato;
etilo 2-({[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-
metilfenil}sulfanil)etoxi]carbonil}amino)-3-fenilpropanoato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3,5-dimetil-4-isoxazolilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3-acetilfenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil benzoilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 4-cloro-2-metilfenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 4-metoxibenzilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3,4-diclorofenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 4-(dimetilamino)fenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 2,5-diclorofenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 3,5-dimetoxifenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 2,4-dimetoxifenilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil (1R)-1-feniletilcarbamato;
etilo 4-({[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-
metilfenil}sulfanil)etoxi]carbonil}amino)benzoato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 2-etilfenilcarbamato;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil 4-fluorobenzoilcarbamato;
2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etilamina;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]benzamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]ciclohexanocarboxamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-2-[(4S)-2,5-dioxoimidazolidinil]acetamida;
tert-butilo 4-({[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-
2-metilfenil)sulfanil)etil]amino}carbonil)-1-
piperidinacarboxilato;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-2-pirazinacarboxamida;
2-(1-adamantil)-N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-
ilsulfanil)metil]-2-metilfenil)sulfanil)etil]acetamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-
7H-purin-7-il)acetamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-2-furamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-5-nitro-2-furamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-2-tiofenocarboxamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-1-benzofuran-2-carboxamida;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-1-etil-3-metil-1H-pirazola-5-carboxamida;

N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]nicotinamida;

N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-4-quinolinacarboxamida;

N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-3,5-dimetil-4-isoxazolacarboxamida;

N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-5-isoxazolacarboxamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-ciclopropilacetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-1-(1-piperidinil)-1-etanona;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(2-furilmetil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-ciclohexilacetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(tetrahidro-2-furanilmetil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-ciclopentilacetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(2-tienilmetil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-[2-(4-morfolinil)etil]acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(2,3-dihidro-1H-iden-2-il)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-benzilacetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(2,5-dimetoxifenetil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-[2-(2-piridinil)etil]acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(3,3,-difenilpropil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-fenetilacetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(4-metoxifenetil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-hexilacetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-isobutilacetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(4-piridinilmetil)acetamida;

N'-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)acetil]-2-furohidrazida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-1-octahidro-1(2H)-quinolinil-1-etanona;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(benziloxi)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-1-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]-1-etanona;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-1-[6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil]-1-

146
157

etanona;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-N-(4-butilfenil)acetamida;

2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;

2 - [(2 - m e t i l - 3 - { [2 - (4 -
morfolinil)etil}sulfanil}benzil)sulfanil]-1H-benzimidazola;

2 - [(2 - m e t i l - 3 - { [2 - (4 - m e t i l - 1 -
piperazinil)etil}sulfanil}benzil) sulfanil]-1H-benzimidazola;

2-({3-[(1H-imidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-{[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)sulfanil]metil}
fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(2-pirimidinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil)
etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-{[(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)sulfanil]
metil}fenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;

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

2-({3-[(3H-imidazol[4,5-c]piridin-2-ilsulfanil)metil]-2-
metilfenil)sulfanil)etil fenilcarbamato;

2-({3-[(1,3-benzoxazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(2-piridinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil)etil
fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-[(4-piridinilsulfanil)metil]fenil)sulfanil)etil
fenilcarbamato;

2-[(2-metil-3-{[(4-fenil-1,3-tiazol-2-
il)sulfanil]metil}fenil) sulfanil]etil fenilcarbamato;

127
158

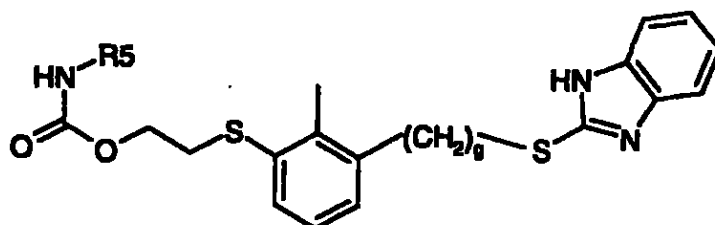
2-({2-metil-3-[(1,3-tiazol-2-ilsulfanil]metil}fenil)sulfanil]
etil fenilcarbamato;
2-[3-[(5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)sulfanil]metil]-2-
metilfenil)sulfanil]etil fenilcarbamato;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-N'-fenilurea;
N-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etil]-N'-(2-pirazinil)urea;
6-[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etoxi]-3-nitroimidazo[1,2-b]piridazina;
2-[(2-metil-3-{[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil}
benzil)sulfanil]-1H-benzimidazola;
2-[(2-metil-3-{[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-il)etil]sulfanil}
benzil)sulfanil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina;
2-[(3-isobutoxi-2-metilbenzil)sulfanil]-1H-benzimidazola;
2-[(2-metil-3-[2-(4-morfolinil)etoxi]benzil)sulfanil]-1H-
benzimidazola;
2-[(3-isobutoxi-2-metilbenzil)sulfanil]-1H-indola;
2-[(3-{2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi}-2-metilbenzil)
sulfanil]-1H-benzimidazola;
2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-iloxi)benzil]
sulfanil]-1H-benzimidazola;
2-[[3-({2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etil}sulfanil)-2-
metilbenzil] sulfanil]-1H-benzimidazola;
2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-
ilsulfanil)benzil] sulfanil]-1H-benzimidazola;
2-[(3-isobutoxi-2-metilbenzil)sulfanil]-1,3-benzotiazola;
2-[(3-isobutoxi-2-metilbenzil)sulfanil]-1,3-benzoxazola;
2-[[3-(isobutilsulfanil)-2-metilbenzil]sulfanil]-1H-
benzimidazola;

12/8
159

2-[(2-metil-3-{[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil]
sulfanil}benzil)sulfanil]-1H-benzimidazola;
2-[(2-metil-3-{[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]
sulfanil}benzil)sulfanil]-1H-benzimidazola;
etilo 2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadec-1-
ilsulfanil)benzil]sulfanil]-1H-benzimidazola-5-carboxilato;
1-(2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadec-1-ilsulfanil)
benzil]sulfanil]-1H-benzimidazol-5-il)-1-propanona;
2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadec-1-ilsulfanil)
benzil]sulfanil]-1H-benzimidazol-5-amina;
(2-[[2-metil-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadec-1-ilsulfanil)
benzil]sulfanil]-1H-benzimidazol-5-il)metanol;
2-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metoxifenoxi}-1-
etanol;
2-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-
metoxifenoxi}etil fenilcarbamato;
2-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}-1-
etanol: y
2-{3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-clorofenoxi}etil
fenilcarbamato;
N-[[2-({3-[(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)metil]-2-metilfenil}
sulfanil)etoxilcarbónil]fenilalanina;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

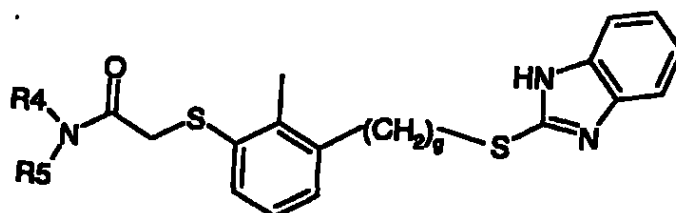
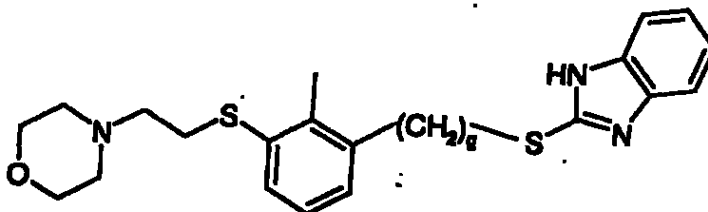
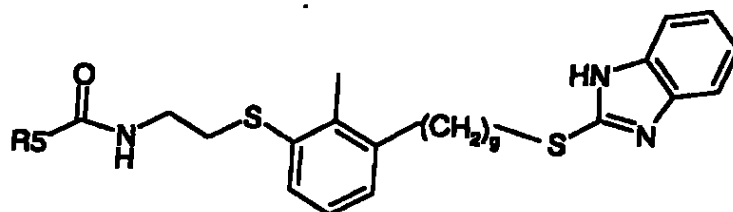
8. Una composición según la reivindicación 1 donde la composición se selecciona a partir de los compuestos II, III, IV y V



16

GABRIEL RUEDA *GR*
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCIÓN 5996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

174
160



9. Una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores que se utiliza en forma de medicamento.

10. Una formulación farmacéutica que incluye una composición de acuerdo con una de las anteriores reivindicaciones y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

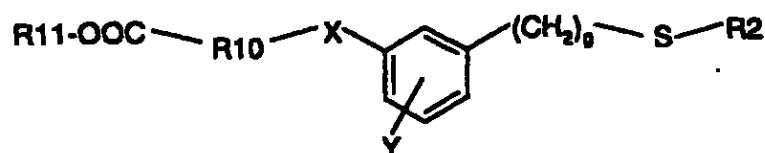
11. La utilización de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en la elaboración de un medicamento para tratamiento terapéutico y/o profiléctico de la infección *Helicobacter pylori* en huésped mamífero.

12. Un método de tratamiento terapéutico y/o prevención de la infección *Helicobacter pylori* en un mamífero, que

comprende la administración al paciente de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.

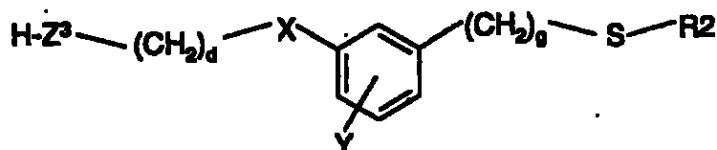
13. Un proceso para preparar una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, donde dicho proceso comprende:

(a) reacción del compuesto VI :



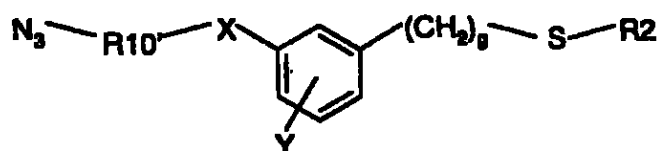
donde R10 representa $(\text{CH}_2)_d$ o $-(\text{CH}_2)_{f-1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_e-$ y R11 representa H o alquilo C1 a C6: o

(b) reacción del compuesto VII con R6-NCO



donde Z^3 representa O o NH : o

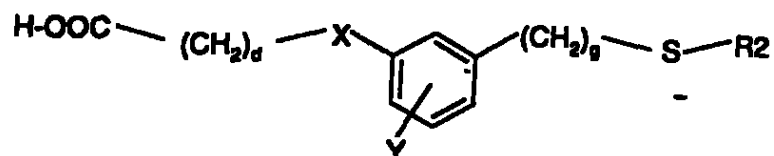
(c) reducción del compuesto VIII



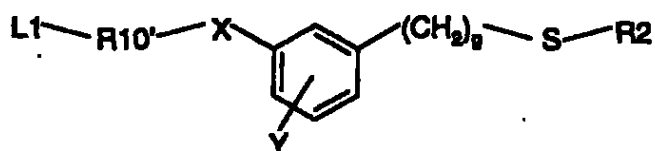
donde R10' representa un enlace, (CH₂)_d o -(CH₂)_r-O-(CH₂)_e-;
o

(d) reacción del compuesto VII con R6-COOH; o

(e) reacción del compuesto IX con NH-R4-R5; o

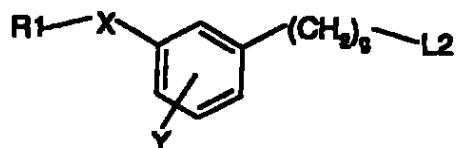


(f) reacción del compuesto X con NH-R4-R5



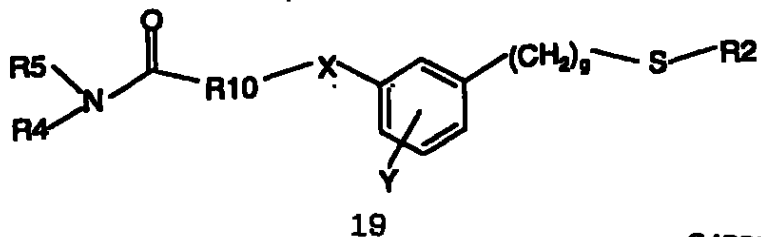
donde L1 representa un grupo saliente y R10' representa
(CH₂)_d o -(CH₂)_r-O-(CH₂)_e-; o

(g) reacción del compuesto XI con R2-SH



donde L2 representa un grupo saliente; o

(h) reducción del compuesto XII



GABRIEL RUEDA *[signature]*
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

1-8/2
163

donde R10 representa $(CH_2)_a$ o $-(CH_2)_{x-1}-O-(CH_2)_b-$.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Bogotá D.C., Octubre 19, 2000.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5996 DE NOV. 29-99
MINISTERIO DE JUSTICIA

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

JOSE LLORENDA CAMELCHO & C^{IA}

164

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.

(71) Sökande AstraZeneca AB, Södertälje SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 9904044-6
Patent application number

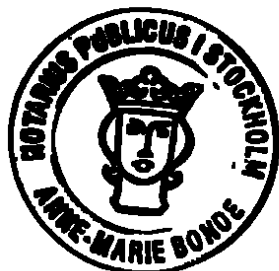
(86) Ingivningsdatum 1999-11-09
Date of filing

Stockholm, 2000-09-20

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

A. Södervall
Anita Södervall

Avgift
Fee 170:-



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm, Sweden, certify that

ANITA SÖDERVALL,

duly authorized to sign for

THE PATENT- AND REGISTRATION OFFICE,

has issued and signed the foregoing document.

Fee 250:- Stockholm, 2000-09-28
Crown In office:

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Address
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 888 02 88
08-888 02 88

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-10-02..... No: A...003252

Previa la confrontación correspondiente D/ FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por

Anna Marie Bouge, Obispo Polka,
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	<i>Siete</i> dólares US\$ <i>7</i>
Derechos Consulares	<i>Quince</i> dólares US\$ <i>15</i>



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 OCT 13 12:42 UL

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

30/10/2000

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

to the undersigned, Anna Marie Bouge, Polka, the City of Stockholm, Sweden, dated 10/10/2000.

only authorized to sign for

for issued and signed by the undersigned, Anna Marie Bouge, Polka, the City of Stockholm, Sweden, dated 10/10/2000.

COMPOUNDS

The present invention relates to compounds which have anti-*Helicobacter pylori* activity, ie compounds which can be administered to a mammalian patient therapeutically to treat
5 *Helicobacter pylori* infection in the patient. The invention also relates to pharmaceutical formulations, use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament, and processes for preparing the compounds.

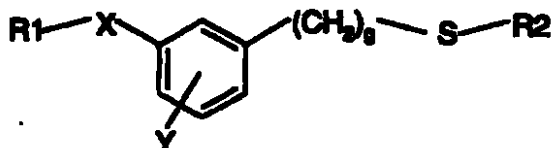
BACKGROUND TO THE INVENTION

Helicobacter pylori is a gram negative bacterium which infects the human gastric mucosa. Infection with the bacterium causes inflammation of the gastric mucosa. Peptic ulceration of the duodenum or stomach can develop as well as adenocarcinomas or lymphomas of the
15 stomach wall. Omeprazole (5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole) is active against *Helicobacter pylori* (see Vogt, K and Hahn, H (1998), "Bactericidal Activity of Lansoprazole and Omeprazole against *Helicobacter pylori* in vitro", Drug Res. 48(1), No. 6, 694-697), and is labile towards rearrangement in acidic media. Omeprazole is a sulfoxide. This sulfoxide is labile
20 towards rearrangement in acidic media and the rearrangement gives an intermediate, which is a potent proton pump inhibitor. Thus, the parent compound does not persist in the acidic environment of the stomach. Compounds related to omeprazole, where the sulphur atom is unoxidized are also active against *Helicobacter pylori*. However, these related compounds can undergo metabolic oxidation *in vivo* to give the corresponding sulfoxide, analogous to
25 omeprazole, and have a propensity towards rearrangement in acidic media *in vivo* [J. Med. Chem. 1988, 41, 1777-1788]. Analogues which are potent against *Helicobacter pylori*, but not acid labile and thus stable in acidic media are desirable. Such analogues could be administered to a mammalian patient therapeutically to treat *Helicobacter pylori* infection.

In addition, it would be preferable for such analogues to be selective for *Helicobacter pylori*, since this is desirable to avoid the disruption of the normal gastrointestinal flora, and to reduce the incidence of bacterial resistance development.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, the present invention provides compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof which are active against *Helicobacter pylori*, but lack the pyridine nitrogen of omeprazole and its analogues which is necessary for rearrangement in acidic media. Thus, the compounds of the invention are more stable in acid media. Formula I is as follows:-



wherein:-

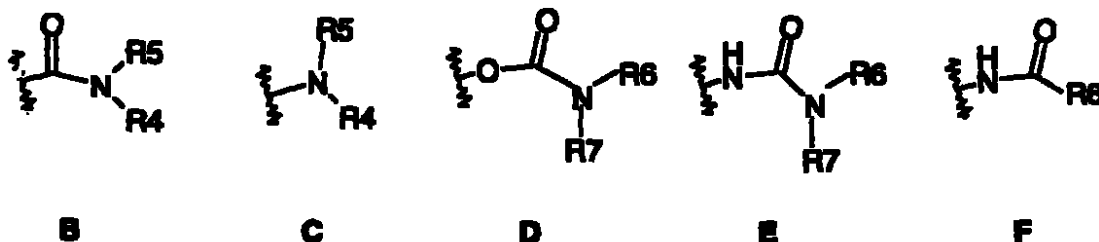
X = S; SO₂; NH; N(C1 to C6 alkyl); O or CH₂;
 Y = C1 to C6 alkyl; O(C3 to C8 cycloalkyl); O(C1 to C6 alkyl); halo; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂Hal, wherein Hal represents halogen; N-R-R', wherein R and R' independently represent H or C1 to C8 alkyl, or N-R-R' represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S; H; COOR'' or COR'', R'' representing H or C1 to C6 alkyl; or CH₂OH;

R1 = -(CH₂)₆-R3; -((CH₂)₆O)₆-R3; -(CH₂)₆-R3'; -((CH₂)₆O)₆-(CH₂)₆-R3'; R3 or R3';

R2 = an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S;

R3 = H; C1 to C6 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or an optionally substituted 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic heterocyclic ring structure containing from 1 to 5 heteroatoms independently selected from O, N and S;

R3' = -Z-M wherein Z represents O, S or NH and M represents H, an optionally substituted mono- or bi- cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, or an optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or -Z-M represents B, C, D, E or F;



For R4 and R5, either:-

(i) **R4 =** H; C1 to C8 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl, wherein Z^2 represents O or a bond, and the aryl is C6 to C10, optionally substituted and optionally fused to a C5 to C10 heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted C6 to C10 aryl;

an optionally substituted 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; (C1 to C8 alkyl)-R, wherein R represents an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted -C(O)O(C1-C8 alkyl); optionally substituted -C(O)O-phenyl; optionally substituted -C(O)(C1-C8 alkyl); optionally substituted -C(O)-phenyl; or F and

R5 = H; C1 to C8 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10 and optionally substituted; optionally substituted C6 to C10 aryl; or an optionally substituted 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or

(ii) the structure -N-R4-R5 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R4-R5 being optionally substituted;

For R6 and R7, either:-

(i) R6 = H; C1 to C12 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)R, where R represents a mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S or R represents a mono-, bi- or tri-cyclic C3 to C13 cycloalkyl; optionally substituted C6 to C10 aryl; an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; or -C(O)-O-Ar, wherein Ar represents optionally substituted C6 to C10 aryl; and

R7 = H; or

(ii) the structure -N-R6-R7 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, -N-R6-R7 being optionally substituted;

a represents an integer from 1 to 5;

each b independently represents an integer from 1 to 5;

c represents an integer from 1 to 5;

5 c' represents an integer from 1 to 5;

d represents an integer from 1 to 5;

each e independently represents an integer from 1 to 5;

f represents an integer from 1 to 5; and

g represents zero or an integer from 1 to 5.

10

The invention also relates to pharmaceutical formulations, use of a compound of the invention in the manufacture of a medicament, processes for preparing the compounds and intermediates for use in such processes.

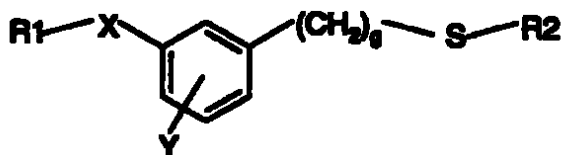
15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof

20

I



wherein:-

25

X represents S; SO₂; NH; O or CH₂. Alternatively, X represents N(C1 to C6 alkyl), more preferably N-methyl or N(C2 to C4 alkyl).

Y represents C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, and most preferably methyl); O(C3 to C8 cycloalkyl), preferably O-cyclopropyl, or O-cyclobutyl or O-cyclopentyl; O(C1 to

C6 alkyl), preferably Omethyl or O(C2 to C4 alkyl); halo, preferably Cl or F; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂Hal, wherein Hal represents halogen (preferably F); N-R-R', wherein R and R' independently represent H or C1 to C8 alkyl (preferably methyl or C2 to C6 alkyl or C2 to C4 alkyl), or N-R-R' represents an optionally substituted C3 to C8, preferably C3 to C6, heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S; H; COOR'' or COR'', R'' representing H or C1 to C6 alkyl (preferably methyl, ethyl); or CH₂OH. For optional substitution of the heterocyclic ring represented by N-R-R', at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl); phenyl; OCF₃; OCHF₂; -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O-phenyl; -O-phenyl; -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl); -C(O)OH; -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl); OH; halogen (eg, F, Cl or Br); NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl); and nitro.

R1 represents -(CH₂)_e-R3; -((CH₂)_eO)_f-R3; -(CH₂)_e-R3'; -((CH₂)_eO)_f-(CH₂)_f-R3' (preferably where e=2 and f=2); R3 or R3'. Preferably R1 represents -(CH₂)_e-CH₃ or -((CH₂)_eO)_f-CH₃. More preferably, R1 is selected from -*iso*-Bu; -(CH₂CH₂O)₃CH₃; -(CH₂CH₂)₄-morpholinyl; -(CH₂CH₂O)₃CH₃; -(CH₂CH₂)₄-1-(2-methyl-5-nitro-imidazolyl); -(CH₂CH₂)₄-1-(1,2,4-triazolyl); and -(CH₂CH₂)-OC(=O)NH-Ph.

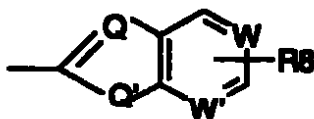
R2 represents an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S. Preferred examples of the heterocycle are benzimidazolyl (preferably benzimidazol-2-yl), imidazolyl (preferably imidazol-2-yl), oxadiazolyl (preferably 1,3,4-oxadiazol-2-yl), pyrimidinyl (preferably pyrimidin-2-yl), tetrazolyl (preferably 1,2,3,4-tetrazol-5-yl), pyridinyl (preferably pyridin-2-yl or pyridin-4-yl), thiazolyl (preferably 1,3-thiazol-2-yl), pyridineimidazolyl (preferably pyridineimidazol-2-yl), benzoxazolyl (preferably 1,3-

benzoxazol-2-yl), indolyl (preferably indol-2-yl). For optional substitution of the heterocycle, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from nitro; carboxylate; $-\text{COOH}$; $=\text{O}$; $-\text{S}(=\text{O})-(\text{C}1 \text{ to } \text{C}8 \text{ alkyl})$, the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl; $-\text{S}(=\text{O})-(=\text{O})-(\text{C}1 \text{ to } \text{C}8 \text{ alkyl})$, the alkyl preferably being methyl, ethyl or C3 to C6 alkyl; halogen (preferably F or Cl); phenyl; $-\text{O}(\text{C}1-\text{C}8 \text{ alkyl})$, preferably $-\text{O}$ -methyl, $-\text{O}$ -ethyl or $-\text{O}(\text{C}3 \text{ to } \text{C}6 \text{ alkyl})$; $-\text{S}(\text{C}1-\text{C}8 \text{ alkyl})$, preferably $-\text{S}$ -methyl, $-\text{S}$ -ethyl or $-\text{S}(\text{C}3 \text{ to } \text{C}6 \text{ alkyl})$; OH; OCHF_2 , OCH_2F , OCF_3 ; CHF_2 , CH_2F , CF_3 ; $-\text{C}(=\text{O})\text{NRR}'$, wherein R and R' are independently selected from H and C1 to C8 alkyl (preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, or C2 to C6 alkyl), or the structure

NR R' represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S; and

$-\text{R}''-\text{NH}(\text{CO})\text{R}'''$, wherein R'' represents C1 to C6 alkylene (preferably C1 or C2) and R''' represents C1 to C6 alkyl (preferably C1 or C2).

In one preferred embodiment, R2 represents



wherein:-

Q = CH or N;

Q' = NH, O or S;

W = CH or N;

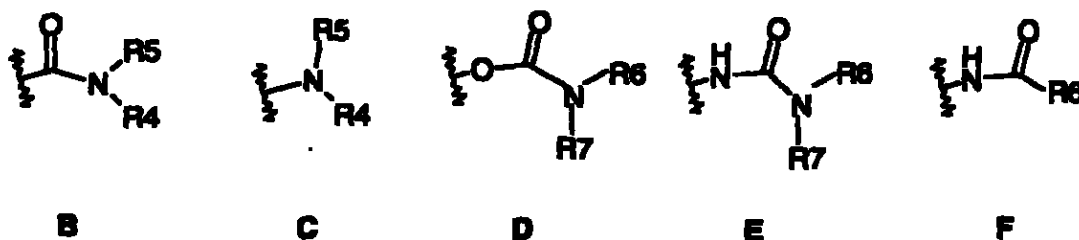
W' = CH or N; and

R8 represents C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, and most preferably methyl); $\text{O}(\text{C}3 \text{ to } \text{C}8 \text{ cycloalkyl})$, preferably O-cyclopropyl, or O-cyclobutyl or O-cyclopentyl; $\text{O}(\text{C}1 \text{ to } \text{C}6 \text{ alkyl})$, preferably Omethyl or $\text{O}(\text{C}2 \text{ to } \text{C}4 \text{ alkyl})$; halo, preferably Cl or F;

CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂Hal, wherein Hal represents halogen (preferably F); N-R-R', wherein R and R' independently represent H or C1 to C8 alkyl (preferably methyl or C2 to C6 alkyl or C2 to C4 alkyl), or N-R-R' represents an optionally substituted C3 to C8, preferably C3 to C6, heterocyclic ring optionally
5 containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S; H; COOR₉ or COR₉, R₉ representing H or C1 to C6 alkyl (preferably methyl, ethyl); or CH₂OH. For optional substitution of the heterocyclic ring represented by N-R-R', at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl); phenyl; OCF₃; OCHF₂; -
10 O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O-phenyl; -O-phenyl; -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl); -C(O)OH; -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl); OH; halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are
15 independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl); and nitro.

R₃ represents H; C1 to C6 alkyl; optionally substituted C3 to C8, preferably C3 to C6, cycloalkyl optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N
20 and S; optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure (eg, phenyl) optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or an optionally substituted 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic heterocyclic ring structure containing from 1 to 5 heteroatoms independently selected from O, N and S. Preferably the cycloalkyl contains heteroatoms and is selected from morpholinyl (4-morpholinyl),
25 piperazinyl (preferably 1-piperazinyl), tetrazolyl (preferably 1,2,3,4-tetrazol-2-yl), imidazolyl (eg, 1-imidazolyl) and triazolyl (eg, 1-(1,2,4-triazolyl)). Preferred examples of the C1 to C6 alkyl are preferably C2 to C4 alkyl, methyl and butyl (eg, isobutyl). preferred examples of the heterocyclic ring structure are imidazopyridazine (more preferably 6-imidazo[1,2-*b*]pyridazine) and imidazolyl (more preferably 1-imidazolyl). For optional
30 substitution of the cycloalkyl, aryl or heterocyclic ring, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl) and nitro.

R3' represents -Z-M wherein Z represents O, S or NH and M represents H, an optionally substituted mono- or bi- cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, or an optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure (eg, phenyl) optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or -Z-M represents B, C, D, E or F;



10

Preferably the heterocyclic ring structure is selected from imidazopyridazine (more preferably 6-imidazo[1,2-b]pyridazine) and imidazolyl (more preferably 1-imidazolyl). For optional substitution of the aromatic or heterocyclic ring structure, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl) and nitro.

Most preferably, R3' is selected from -4-morpholinyl; -1-(2-methyl-5-nitro-imidazolyl); -1-(1,2,4-triazolyl); and -OC(=O)NH-Ph.

For R4 and R5, either:-

- (i) R4 = H; C1 to C8 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; Z²-(C1 to C8 alkyl)aryl, wherein Z² represents O or a bond, and the aryl is C6 to C10, optionally substituted and optionally fused to a C5 to C10 heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted C6 to C10 aryl;

- an optionally substituted 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; (C1 to C8 alkyl)-R, wherein R represents an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted -C(O)O(C1-C8 alkyl); optionally substituted -C(O)O-phenyl; optionally substituted -C(O)(C1-C8 alkyl); optionally substituted -C(O)-phenyl; or F and
- R5 =** H; C1 to C8 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10 and optionally substituted; optionally substituted C6 to C10 aryl; or an optionally substituted 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or
- (ii) the structure -N-R4-R5 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R4-R5 being optionally substituted.

For R4 in option (i), preferably the C1 to C8 alkyl or the C1 to C8 alkyl in Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl or the C1 to C8 alkyl in (C1 to C8 alkyl)-R or the C1 to C8 alkyl in -C(O)O(C1-C8 alkyl) or the C1 to C8 alkyl in -C(O)(C1-C8 alkyl) is selected from C2 to C6 alkyl, methyl, ethyl, propyl (eg. isopropyl), butyl (eg. isobutyl or *tert*-butyl) and pentyl. Preferably where C6 to C10 aryl is mentioned, the aryl is phenyl. Preferably Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl represents Z^2 -(C1 to C8 alkyl)benzodioxol. Preferably for R4, where a heterocyclic ring structure is mentioned, this is selected from furyl (eg. 2-furyl), tetrahydrofuranyl (eg. tetrahydro-2-furanyl), thienyl (eg. 2-thienyl), morpholiny (eg. 4-morpholiny), isoxazolyl (eg. 4-isoxazolyl or 5-isoxazolyl), dioxoimidazolidiny (eg. 2,5-dioxoimidazolidiny), pyrazinyl, dioxotetrahydropuriny (eg. 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropurin-7-yl), benzofuranyl (eg. 2-benzofuranyl), pyridyl (eg. 2-pyridyl or 3-pyridyl), quinolyl (eg. 4-quinolyl), pyrrolidiny (eg. 2-pyrrolidiny), piperazinyl (eg. 1-piperazinyl), imidazopyridazinyl (eg. imidazo[1,2-*b*]pyridazinyl) and tetrazolyl (eg. tetrazol-2-yl, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl). Preferably for Z^2 -(C1 to C8 alkyl)aryl, the aryl is optionally fused to a heterocyclic ring structure selected from furan, tetrahydrofuran, thiophene, morpholine, isoxazole, dioxoimidazolidine (eg. 2,5-dioxoimidazolidine), pyrazine,

- dioxotetrahydropurine (eg, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purine), benzofuran, pyridine, quinoline, pyrrolidine, piperazine, imidazopyridazine (eg, imidazo[1,2-*b*]pyridazine) and tetrazole (eg, 1,2,3,4-tetrazole). Preferably the C3 to C8 cycloalkyl is selected from cyclopropyl C4 to C6 cycloalkyl and cyclopentyl. For optional substitution of the
- 5 cycloalkyl, aryl, heterocycle or heterocyclic ring structure, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl); phenyl; -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O-phenyl; -O-phenyl; -C(O) (C1-
- 10 C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl) ; -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl); OH; halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl); and nitro.
- 15 For option (ii), the C3 to C8 heterocyclic ring is preferably selected from piperidinyl (eg, 1-piperidinyl), piperazinyl (eg, 1-piperazinyl), morpholinyl (eg, 4-morpholinyl) and tetrazolyl (eg, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl). Preferably the C6 to C10 ring structure is selected from cyclohexyl and a benzo ring. For optional substitution of -N-R4-R5, at least one(eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6
- 20 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl); phenyl; OCF₃; OCHF₂; -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl); -O-phenyl; -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl) ; -C(O)OH; -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6
- 25 alkyl); OH; halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl); and nitro.

For R6 and R7, either:-

- (i) R6 = H; C1 to C12 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)R, where R represents a
 5 mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S or R represents a mono-, bi- or tri-cyclic C3 to C13 cycloalkyl; optionally substituted C6 to C10 aryl; an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O,
 10 N and S; or -C(O)-O-Ar, wherein Ar represents optionally substituted C6 to C10 aryl; and
 R7 = H; or
- (ii) the structure -N-R6-R7 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally
 15 fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R6-R7 being optionally substituted.

For R6 in option (ii), preferably C1 to C12 alkyl is selected from C1 to C8 alkyl, C2 to C6 alkyl, methyl, propyl (eg, isopropyl), butyl (eg, isobutyl or *tert*-butyl), pentyl and adamantyl (eg, 1-adamantyl). For C1 to C8 alkyl in (C1 to C8 alkyl)aryl or (C1 to C8
 20 alkyl)R, the alkyl is selected from C2 to C6 alkyl, methyl, propyl (eg, isopropyl), butyl (eg, isobutyl or *tert*-butyl) and pentyl. Preferably where C6 to C10 aryl is mentioned, the aryl is phenyl. Preferably Z²-(C1 to C8 alkyl)aryl represents Z²-(C1 to C8 alkyl)benzodioxol. Preferably where a 5 to 10 membered heterocycle is mentioned, this is selected from
 25 benzofuryl (eg, benzofur-2-yl), furyl (eg, 2-furyl), tetrahydrofuranlyl (eg, tetrahydro-2-furanlyl), thienyl (eg, 2-thienyl), morpholinyl (eg, 4-morpholinyl), isoxazolyl (eg, 4-isoxazolyl or 5-isoxazolyl), dioxoimidazolidinyl (eg, 2,5-dioxoimidazolidinyl), pyrazinyl, dioxotetrahydropurinyl (eg, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-purin-7-yl), benzofuranlyl (eg, 2-benzofuranlyl), pyridyl (eg, 2-pyridyl or 3-pyridyl), quinolyl (eg, 4-quinolyl), pyrrolidinyl (eg, 2-pyrrolidinyl), piperazinyl (eg, 1-piperazinyl), imidazopyridazinyl (eg, imidazo[1,2-
 30 b]pyridazinyl) and tetrazolyl (eg, tetrazol-2-yl, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl). Preferably the C3 to C8 cycloalkyl is selected from cyclopropyl C4 to C6 cycloalkyl and cyclopentyl. For

optional substitution of the cycloalkyl, alkylaryl, aryl or heterocycle, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl); phenyl; OCF₃; OCHF₂; -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O-phenyl; -O-phenyl; -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl); -C(O)OH; -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl); OH; halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl); and nitro.

For option (ii), the C3 to C8 heterocyclic ring is preferably selected from piperidinyl (eg, 1-piperidinyl), piperazinyl (eg, 1-piperazinyl), morpholinyl (eg, 4-morpholinyl) and tetrazolyl (eg, 1,2,3,4-tetrazol-2-yl). Preferably the C6 to C10 ring structure is selected from cyclohexyl and a benzo ring. For optional substitution of -N-R6-R7, at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl); phenyl; OCF₃; OCHF₂; -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl); -O-phenyl; -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl); -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl); OH; halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl); and nitro.

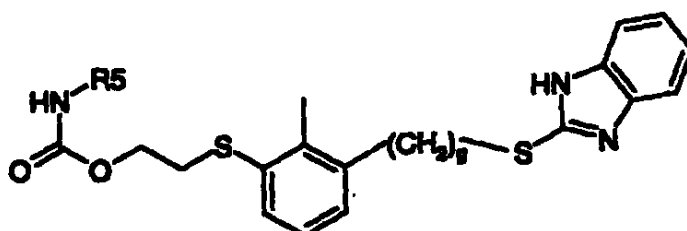
In formula I, a represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2); each b independently represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2); c represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2); c' represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2); d represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2); each e independently represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2); f represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2); and g represents zero or represents 1, 2, 3, 4 or 5 (preferably 1 or 2).

In the present specification, unless otherwise indicated, an alkyl substituent may be linear or branched.

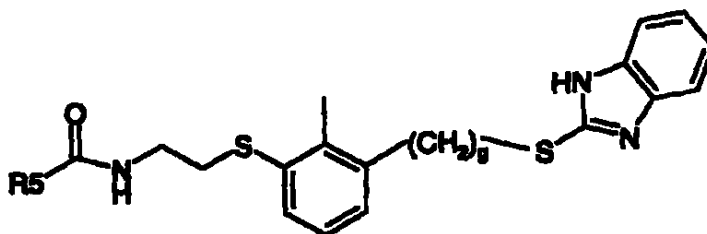
Where optional substitution of aryl is mentioned, the substituent can be selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, and most preferably methyl); O(C3 to C8 cycloalkyl), preferably O-cyclopropyl, or O-cyclobutyl or O-cyclopentyl; O(C1 to C6 alkyl), preferably Omethyl or O(C2 to C4 alkyl); halo, preferably Cl or F; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂Hal, wherein Hal represents halogen (preferably F); N-R-R', wherein R and R' independently represent H or C1 to C8 alkyl (preferably methyl or C2 to C6 alkyl or C2 to C4 alkyl), or N-R-R' represents an optionally substituted C3 to C8, preferably C3 to C6, heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S; H; COOR'' or COR'', R'' representing H or C1 to C6 alkyl (preferably methyl, ethyl); or CH₂OH. For optional substitution of the heterocyclic ring represented by N-R-R', at least one (eg, one, two or three) substituents may be provided independently selected from C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl); phenyl; OCF₃; OCHF₂; -O(C1-C8 alkyl), preferably -O-methyl, -O-ethyl or -O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O(C1-C8 alkyl), preferably -C(O)O-methyl, -C(O)O-ethyl, -C(O)O-*tert*-butyl or -C(O)O(C3 to C6 alkyl); -C(O)O-phenyl; -O-phenyl; -C(O) (C1-C8 alkyl), preferably -C(O)-methyl, -C(O)-ethyl or -C(O)(C3 to C6 alkyl); -C(O)OH; -S(C1-C8 alkyl), preferably -S-methyl, -S-ethyl or -S(C3 to C6 alkyl); OH; halogen (eg, F, Cl or Br), NRR' where R and R' are independently H or C1 to C6 alkyl (preferably C2 to C4 alkyl, more preferably methyl, most preferably R=R'=methyl); and nitro.

Preferred compounds are selected from compounds II, III, IV and V

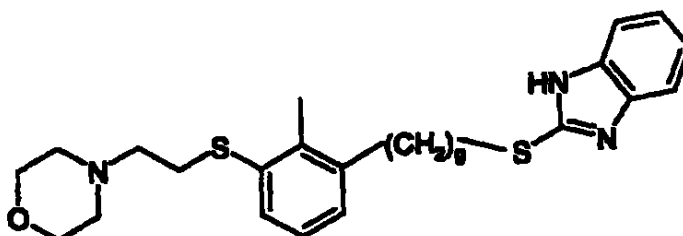
II



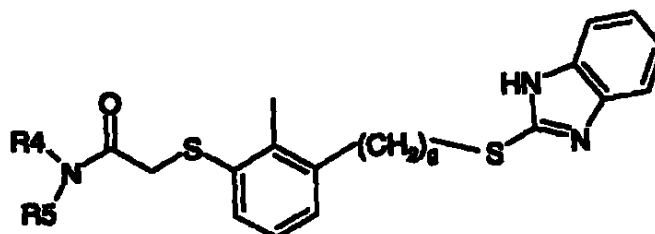
III



IV



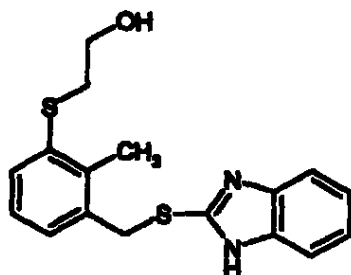
V



5

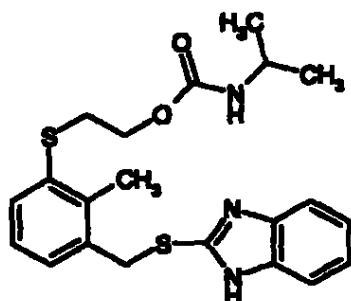
Specific examples of compounds according to the invention are given in Table 1. In the table, mass spectral molecular ion data are reported in units of m/z (mass/charge) in Daltons.

16/4
130**Table 1**

**compound 1**

5 Mass spec' molecular ion: $M+H=331$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-1-ethanol



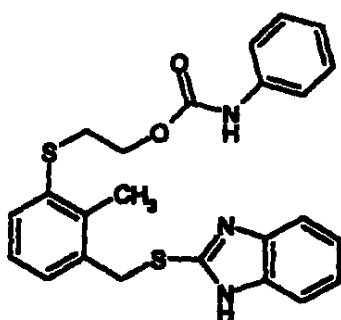
10 **compound 2**

Mass spec' molecular ion: $M+H=417$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl

15 **isopropylcarbamate**

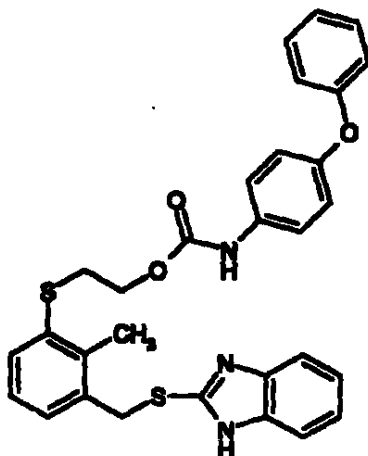
17



compound 3

Mass spec' molecular ion: $M+H=450$

5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)phenyl)phenylcarbamate



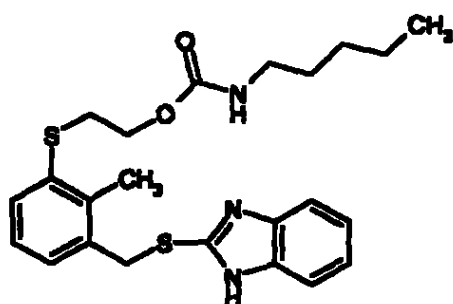
compound 4

10

NMR:

¹H NMR (dms-*d*₆) ppm 2.42 (s, 3H), 3.26 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.22 (t, *J*=6.7 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.95-7.68 (m, 16H), 9.57 (s, 1H, *NH*), 12.61 (s, 1H, *NH*).

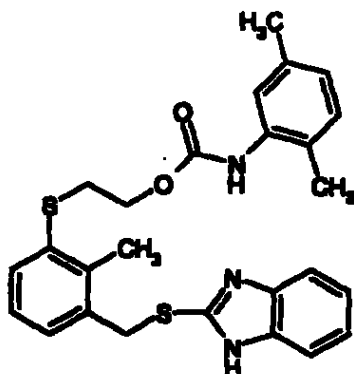
15 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)phenyl)phenyl 4-phenoxyphenylcarbamate



compound 5

5 Mass spec' molecular ion: $M+H=445$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl
pentylcarbamate

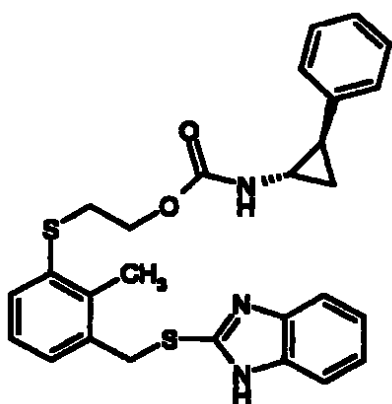


10 compound 6

Mass spec' molecular ion: $M+H=479$

15 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 2,5-
dimethylphenylcarbamate

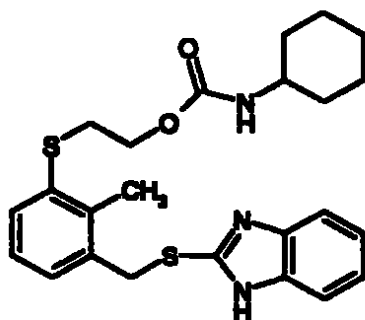
19



compound 7

Mass spec' molecular ion: $M+H=490$

- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl (1*S*,2*R*)-2-phenylcyclopropylcarbamate

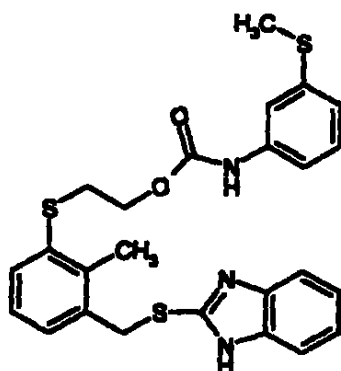


compound 8

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=456$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl cyclohexylcarbamate

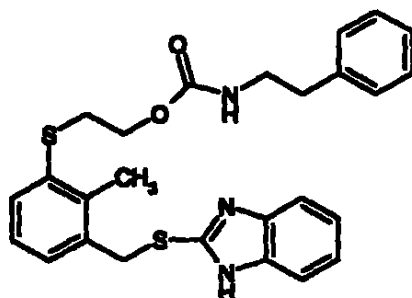
20



compound 9

Mass spec' molecular ion: $M+H=496$

5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl 3-(methylsulfonyl)phenylcarbamate



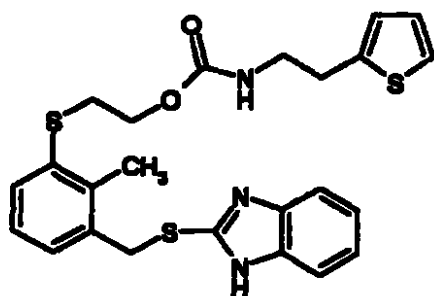
compound 10

Mass spec' molecular ion: $M+H=478$

10

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl phenylcarbamate

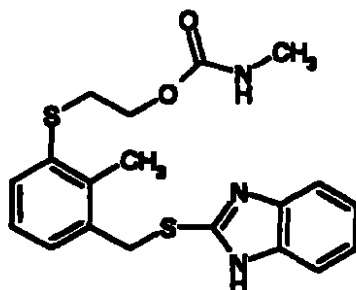
21



compound 11

Mass spec' molecular ion: $M+H=484$

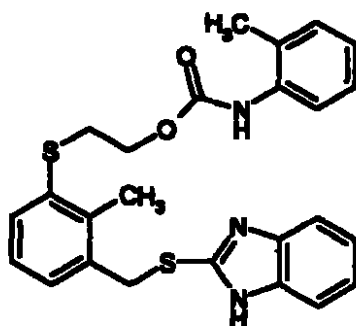
5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 2-(2-thienyl)ethyl)carbamate



compound 12

10 Mass spec' molecular ion: $M+H=388$

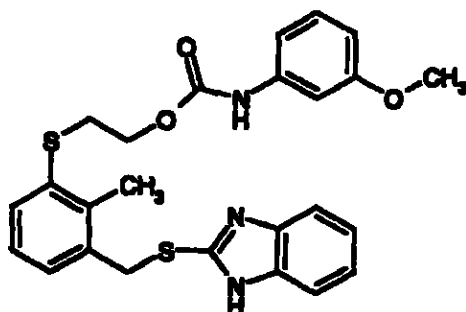
2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl methylcarbamate



15 compound 13

Mass spec' molecular ion: $M+H=464$

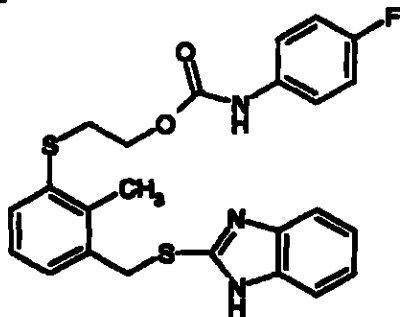
2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 2-methylphenylcarbamate



compound 14

Mass spec' molecular ion: $M+H=480$

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3-methoxyphenylcarbamate

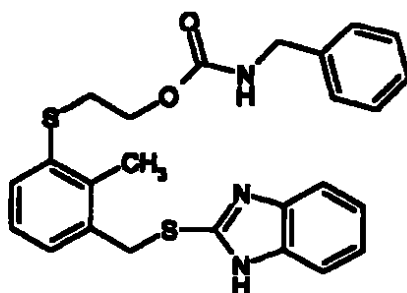


compound 15

Mass spec' molecular ion: $M+H=468$

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 4-fluorophenylcarbamate

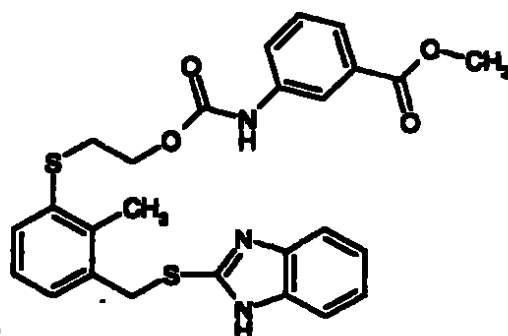
23



compound 16

Mass spec' molecular ion: $M+H=464$

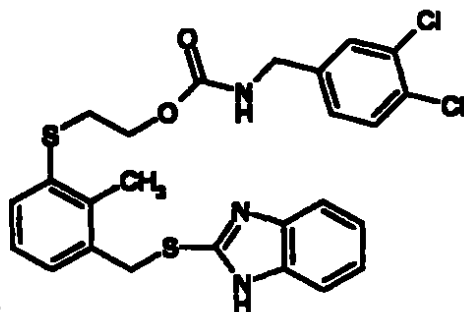
5 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl benzyloxycarbonyl



compound 17

10 Mass spec' molecular ion: $M+H=508$

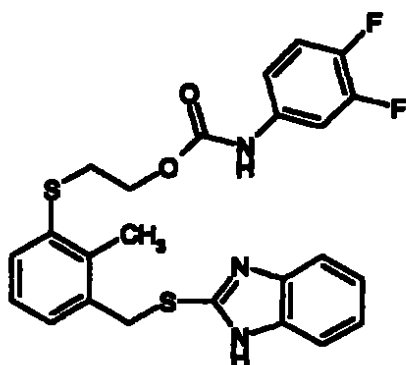
15 methyl 3-({[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethoxy]carbonyl}amino)benzoate



15 compound 18

Mass spec' molecular ion: $M+H=532$

2-((3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 3,4-dichlorobenzylcarbamate

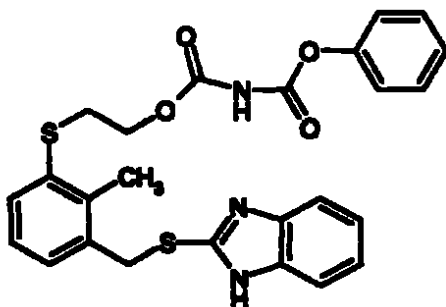


compound 19

Mass spec' molecular ion: $M+H=486$

10

2-((3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 3,4-difluorophenylcarbamate



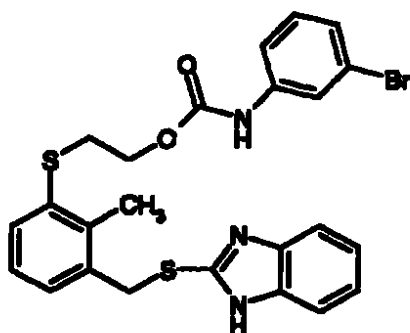
compound 20

15

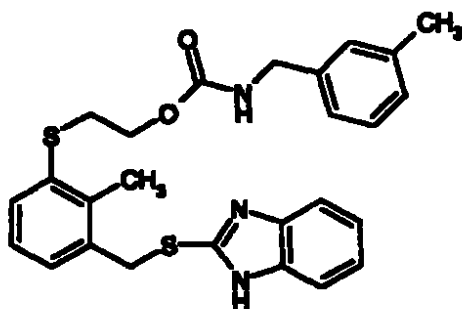
Mass spec' molecular ion: $M+H=494$

2-((3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfany)ethyl phenyl dicarbonimidate

25



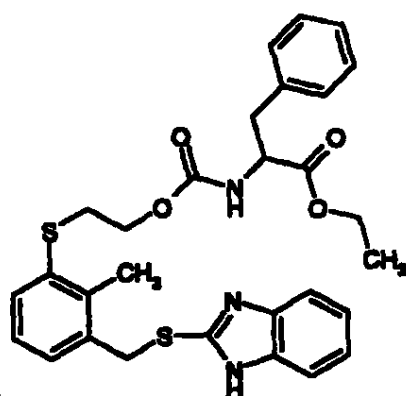
compound 21

5 Mass spec' molecular ion: $M+H=529$ 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethyl 3-bromophenylcarbamate

10 compound 22

Mass spec' molecular ion: $M+H=478$ 15 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethyl 3-methylbenzylcarbamate

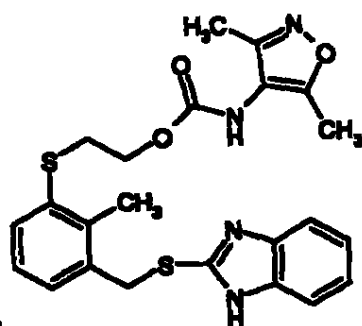
26



compound 23

Mass spec' molecular ion: $M+H=550$

- 5 ethyl 2-(((2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethyl sulfide)carboxyl)amino)-3-phenylpropanoate

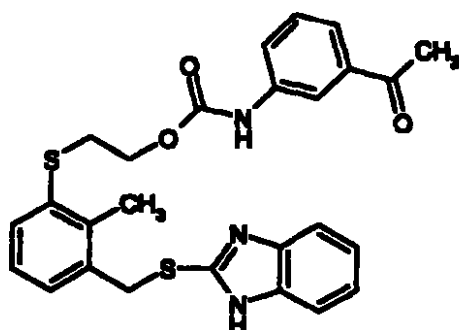


compound 24

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=469$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethyl 3,5-dimethyl-4-isoxazolylocarbamate

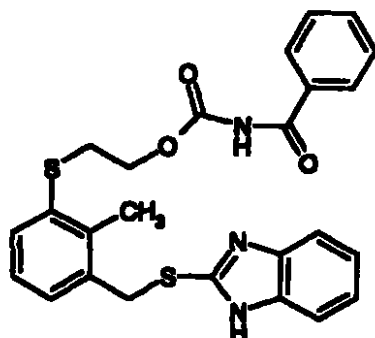
27



compound 25

Mass spec' molecular ion: $M+H=492$

- 5 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 3-acetylphenyl)carbamate

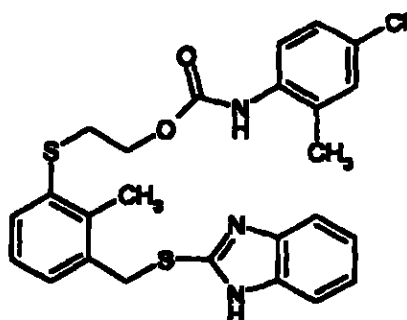


compound 26

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=478$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl benzoyl)carbamate

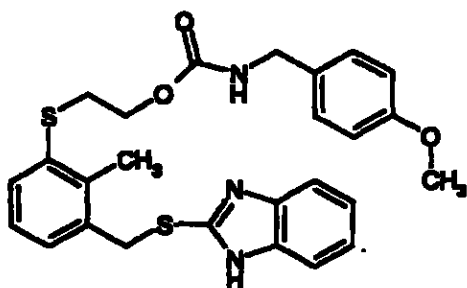
28



compound 27

Mass spec' molecular ion: $M+H^+$ = 499

- 5 2-((3-((1H-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl 4-chloro-2-methylphenylcarbamate

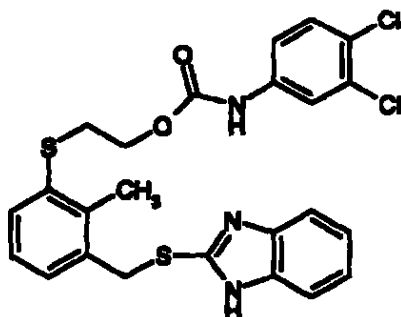


compound 28

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H^+$ = 494

2-((3-((1H-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl 4-methoxybenzylcarbamate

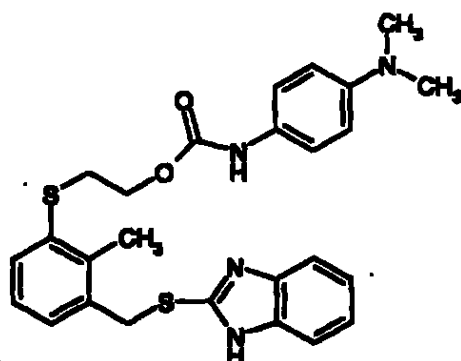
29



compound 29

Mass spec' molecular ion: $M+H=518$

- 5 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl 3,4-dichlorophenyl)carbamate

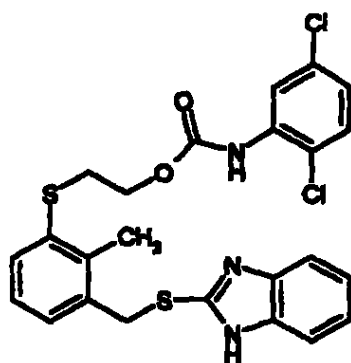


compound 30

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=493$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl 4-(dimethylamino)phenyl)carbamate

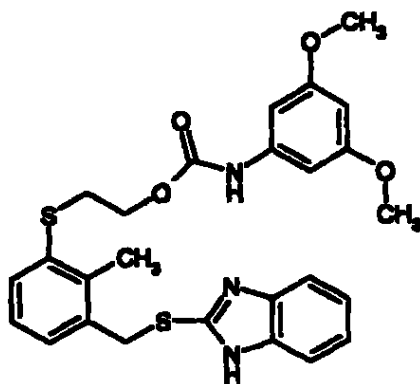
30



compound 31

Mass spec' molecular ion: $M+H=518$

- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 2,5-dichlorophenyl)carbamate

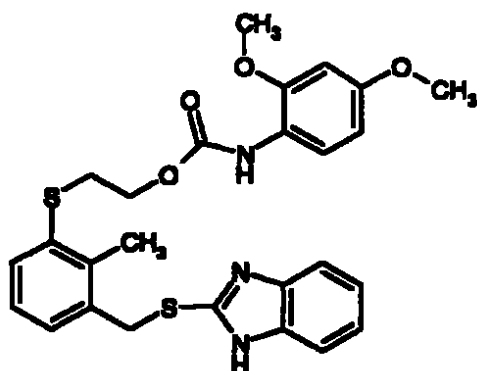


compound 32

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=510$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 3,5-dimethoxyphenyl)carbamate

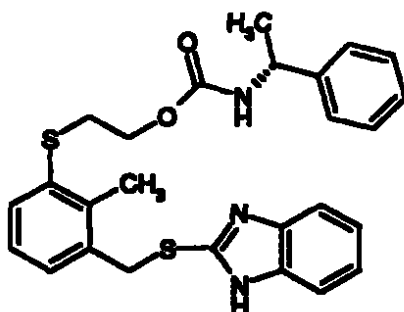
31



compound 33

Mass spec' molecular ion: $M+H=510$

- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl 2,4-dimethoxyphenylcarbamate

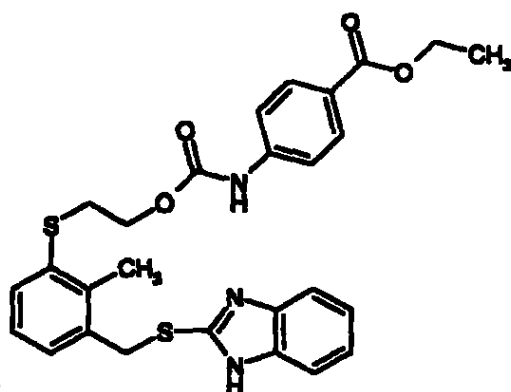


compound 34

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=478$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl (1*R*)-1-phenylethylcarbamate

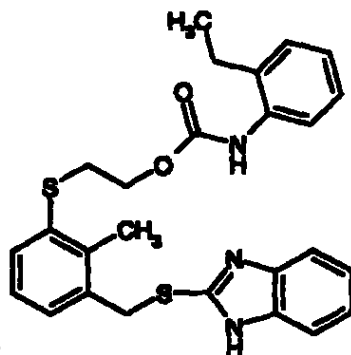
32



compound 35

Mass spec' molecular ion: $M+H=522$

- 5 ethyl 4-(((2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethoxy)carbonyl)amino)benzoate

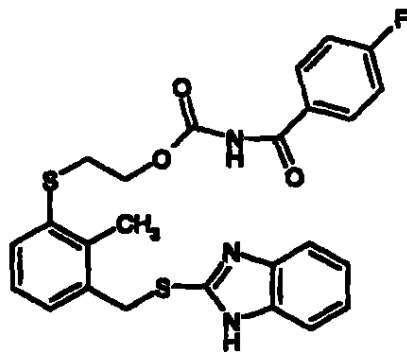


compound 36

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=478$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethyl 2-ethylphenylcarbamate

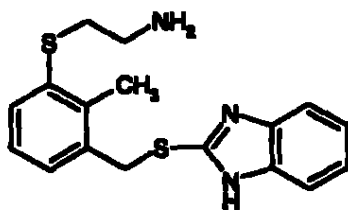
33



compound 37

Mass spec' molecular ion: $M+H=496$

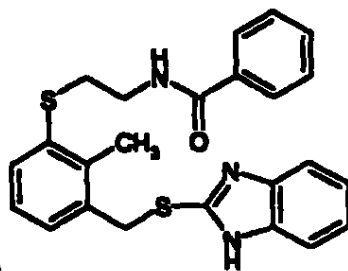
- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethyl 4-fluorobenzoylcarbamate



10 compound 38

Mass spec' molecular ion: $M+H=330$

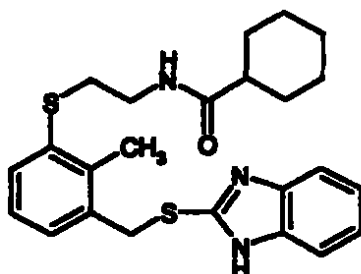
- 15 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)ethylamine



compound 39

Mass spec' molecular ion: $M+H=434$

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl]benzamide

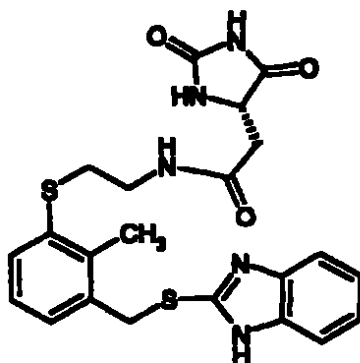


compound 40

Mass spec' molecular ion: $M+H=440$

10

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl]cyclohexanecarboxamide



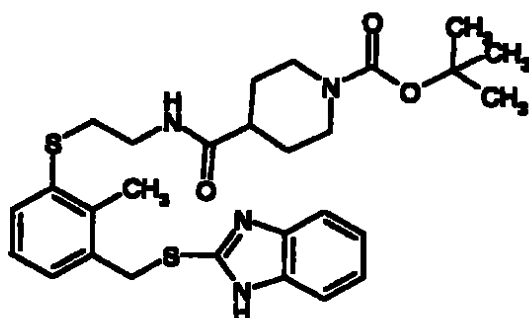
compound 41

13

Mass spec' molecular ion: $M+H=470$

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl)-2-[(4*S*)-2,5-dioxoimidazolidinyl]acetamide

35

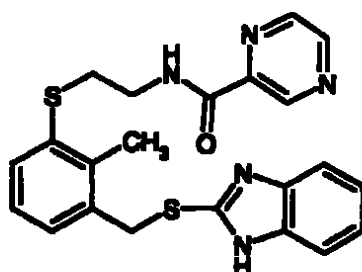


compound 42

Mass spec' molecular ion: $M+H=541$

5

tert-butyl 4-([2-([3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl)sulfanylmethyl]amino)carbonyl]-1-piperidinecarboxylate



compound 43

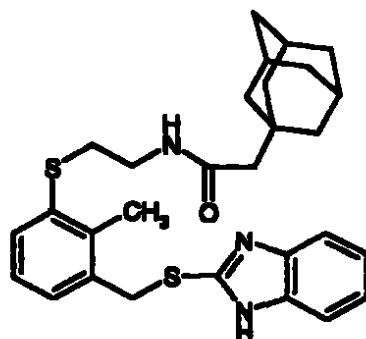
10

Mass spec' molecular ion: $M+H=436$

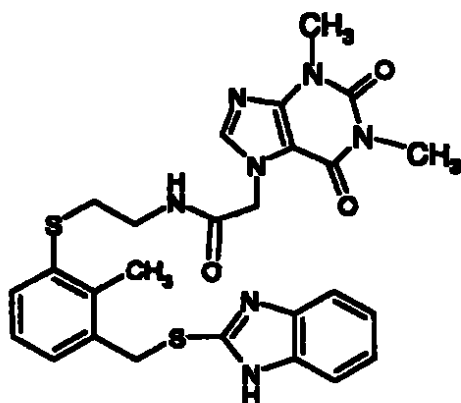
N-[2-([3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl)sulfanylmethyl]-2-pyrazinecarboxamide

15

36

**compound 44****Mass spec' molecular ion: M+H= 506**

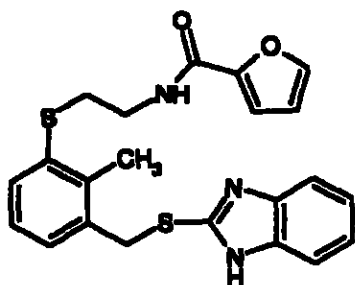
- 5 **2-(1-adamanty)-N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl)sulfanylmethyl]ethyl]acetamide**

**compound 45**

- 10 **Mass spec' molecular ion: M+H= 550**

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl)sulfanylmethyl]ethyl]-2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7*H*-purin-7-yl)acetamide

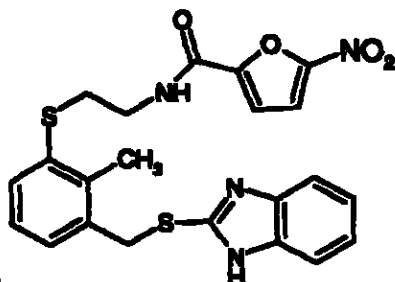
37



compound 46

Mass spec' molecular ion: $M+H=424$

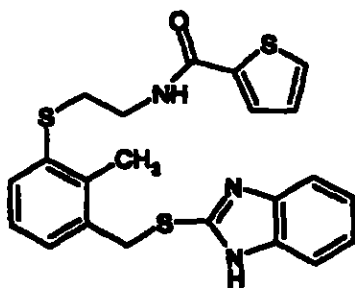
- 5 *N*-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl)-2-furamide



compound 47

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=469$

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl)-5-nitro-2-furamide

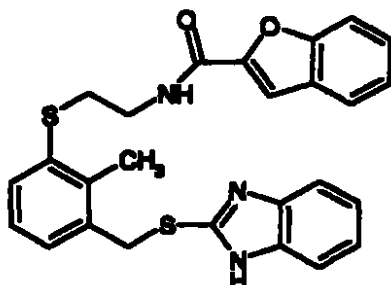


- 15 compound 48

Mass spec' molecular ion: $M+H=440$

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-2-thiophenecarboxamide

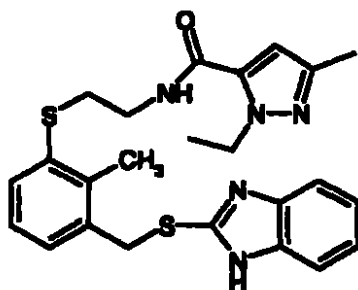
5



compound 49

Mass spec' molecular ion: $M+H=474$

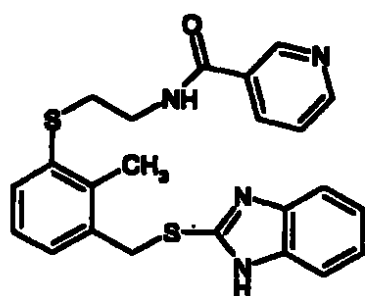
10 *N*-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-1-benzofuran-2-carboxamide



compound 50

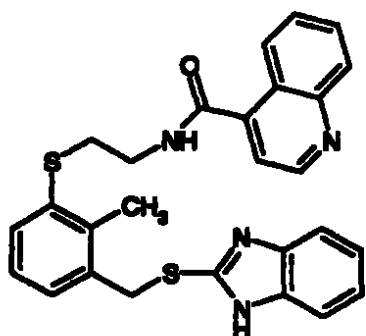
15 Mass spec' molecular ion: $M+H=466$

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

**compound 51**

Mass spec' molecular ion: $M+H^+$ 435

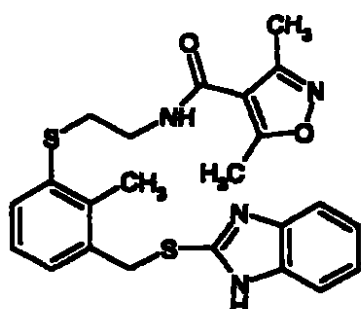
5 ***N*-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl]nicotinamide**

**compound 52**

10 Mass spec' molecular ion: $M+H^+$ 485

***N*-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)ethyl]-4-quinolinecarboxamide**

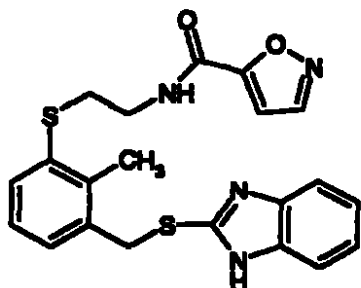
40



compound 53

Mass spec' molecular ion: $M+H=453$

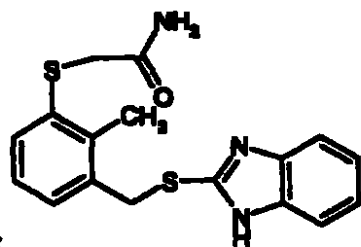
- 5 *N*-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl)sulfanylmethyl}-3,5-dimethyl-4-isoxazolecarboxamide)]-3,5-dimethyl-4-isoxazolecarboxamide



compound 54

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=425$

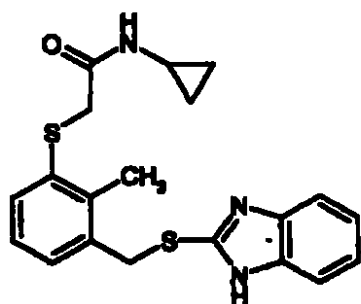
N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl]-2-methylphenyl)sulfanylmethyl}-5-isoxazolecarboxamide)]-5-isoxazolecarboxamide



- 15 compound 55

Mass spec' molecular ion: $M+H=344$

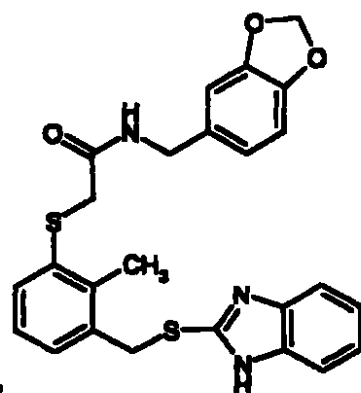
2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)acetamide



5 compound 56

Mass spec' molecular ion: $M+H=384$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-cyclopropylacetamide

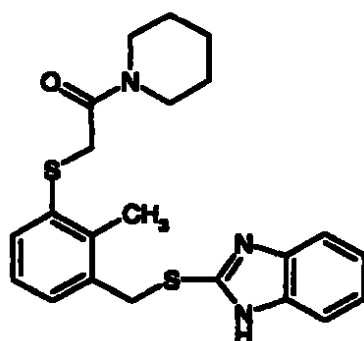


compound 57

Mass spec' molecular ion: $M+H=478$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)acetamide

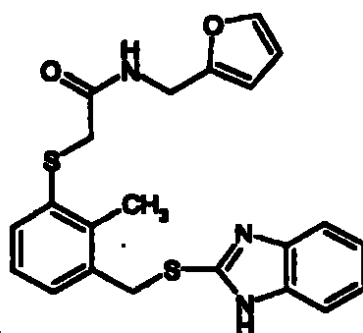
15



compound 58

Mass spec' molecular ion: $M+H=412$

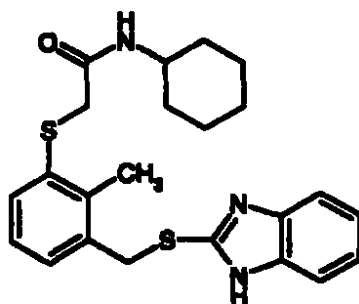
- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone



compound 59

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=424$

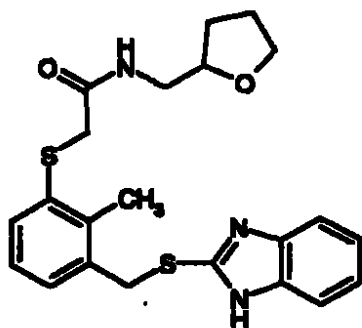
2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfany)-*N*-(2-furylmethyl)acetamide



compound 60

Mass spec' molecular ion: $M+H=426$

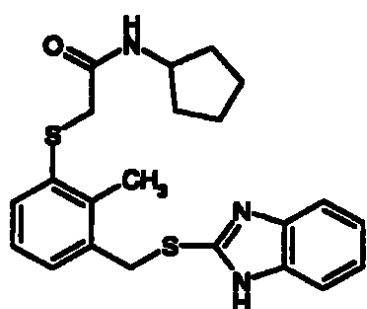
2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-*N*-cyclohexylacetamide



compound 61

Mass spec' molecular ion: $M+H=428$

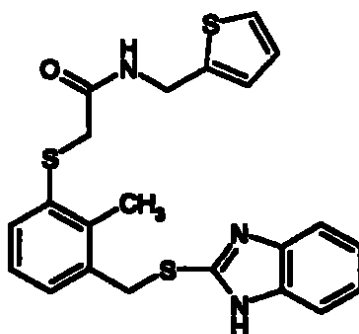
2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-*N*-(tetrahydro-2-furanylmethyl)acetamide



compound 62

Mass spec' molecular ion: $M+H=412$

- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-*N*-cyclopentylacetamide

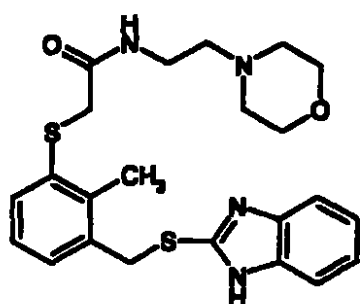


compound 63

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=440$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-*N*-(2-thienylmethyl)acetamide

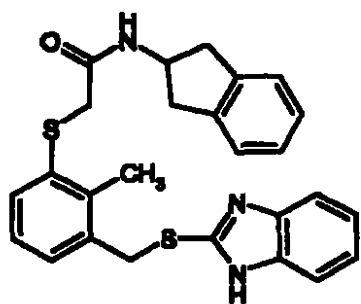
45



compound 64

Mass spec' molecular ion: $M+H=457$

- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-(2-(4-morpholinyl)ethyl)acetamide

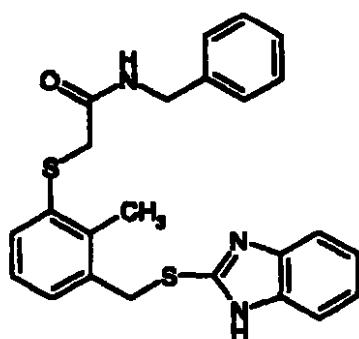


.. compound 65

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=460$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)acetamide

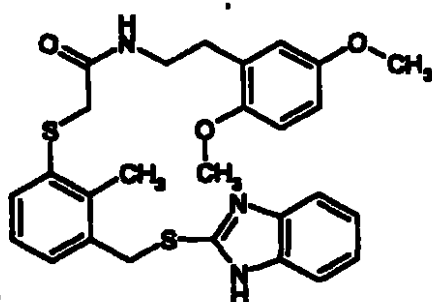
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100



compound 66

Mass spec' molecular ion: $M+H=434$

- 5 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-benzylacetamide

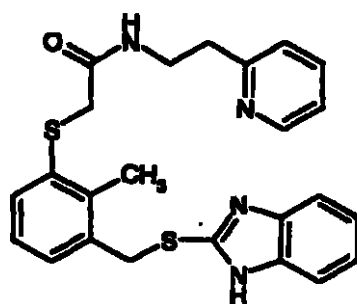


compound 67

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=508$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-(2,5-dimethoxyphenethyl)acetamide

227
210



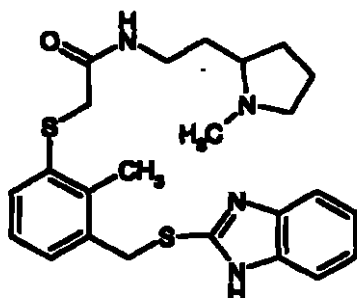
compound 68

NMR:

¹H NMR (dmsd-d6) ppm 2.42 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.10-7.16 (m, 7H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 12.61 (s, 1H, NH).

2-((3-((1H-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-(2-pyridinylethyl)acetamide

10



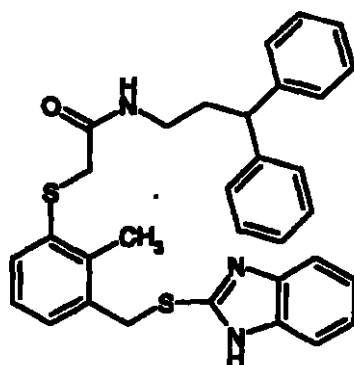
compound 69

Mass spec' molecular ion: M+H= 455

15

2-((3-((1H-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-(2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl)acetamide

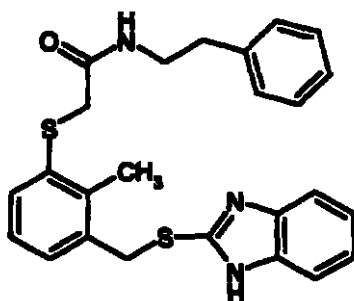
48



compound 70

Mass spec' molecular ion: $M+H=538$

- 5 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-(3,3-diphenylpropyl)acetamide

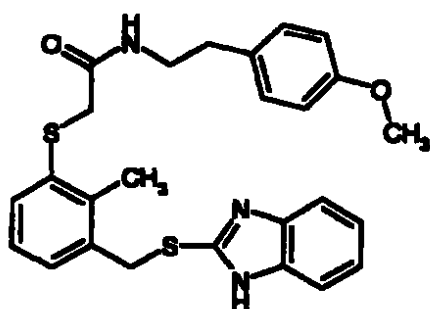


compound 71

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=449$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-phenethylacetamide

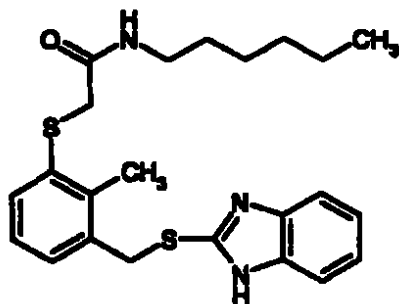
49



compound 72

Mass spec' molecular ion: $M+H=479$

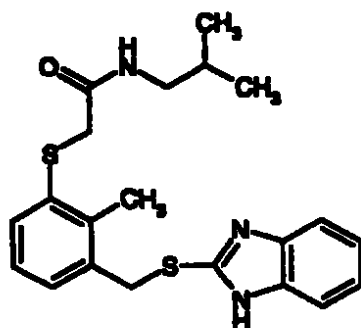
- 5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-(4-methoxyphenethyl)acetamide



compound 73

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=429$

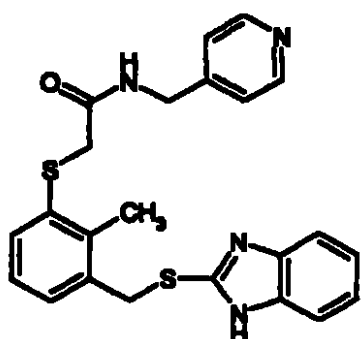
2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-hexylacetamide



- 15 compound 74

Mass spec' molecular ion: $M+H=401$

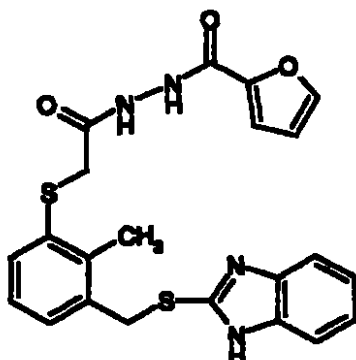
2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-*N*-isobutyramide



compound 75

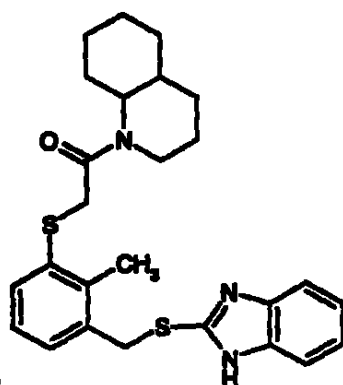
Mass spec' molecular ion: $M+H=436$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)acetamide



compound 76

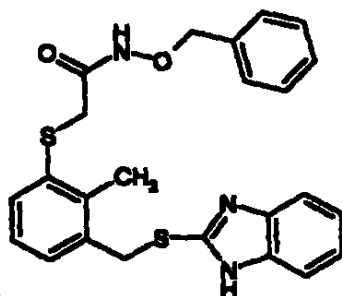
N'-(2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-2-furohydrazide



compound 77

Mass spec' molecular ion: $M+H=467$

- 9 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-1-octahydro-1(2H)-quinoliny-1-ethanone

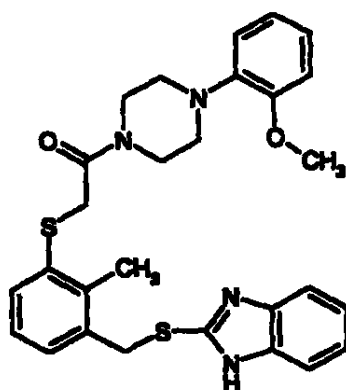


compound 78

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=450$

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-N-(benzyloxy)acetamide

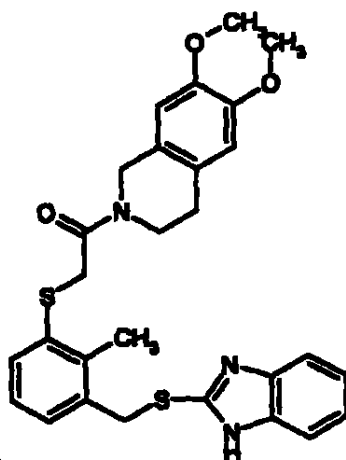
52



compound 79

Mass spec' molecular ion: $M+H=519$

5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-1-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-1-ethanone

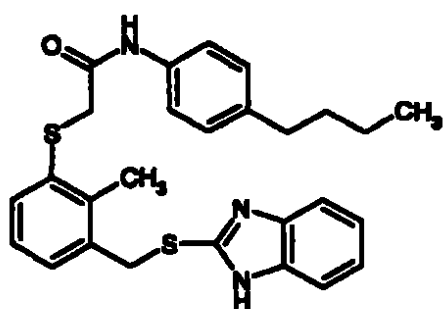


compound 80

10 Mass spec' molecular ion: $M+H=521$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-1-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinolinyl)-1-ethanone

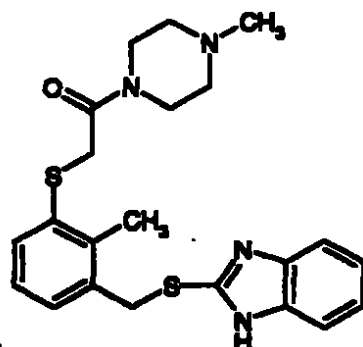
53



compound 81

Mass spec' molecular ion: $M+H=477$

5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-*N*-(4-butylphenyl)acetamide

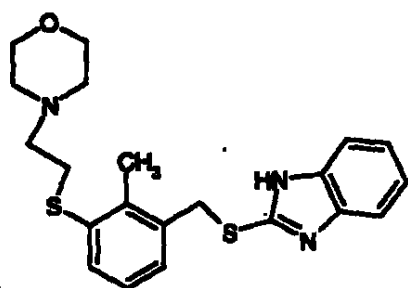


compound 82

10 Mass spec' molecular ion: $M+H=427$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylmethyl)-1-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-ethanone

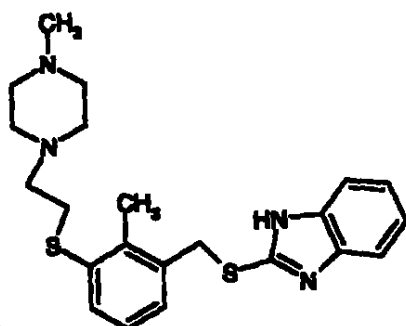
54



compound 83

Mass spec' molecular ion: $M+H=400$

s 2-[(2-methyl-3-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole

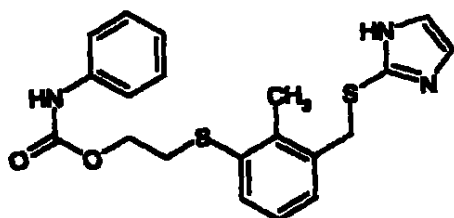


compound 84

Mass spec' molecular ion: $M+H=413$

10

2-[(2-methyl-3-[(2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole



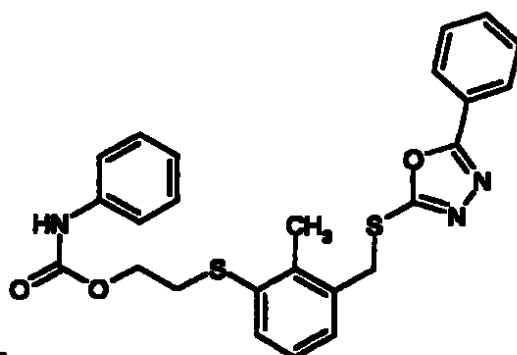
compound 85

15

Mass spec' molecular ion: $M+H=400$

2-((3-((1*H*-imidazol-2-yl)sulfonyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate

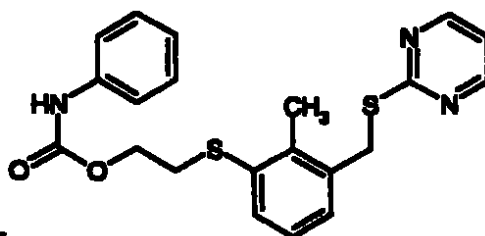
5



compound 86

Mass spec' molecular ion: $M+H=478$

10 2-((2-methyl-3-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)sulfonyl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate

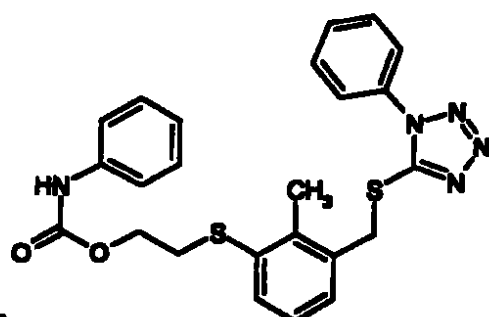


compound 87

15 Mass spec' molecular ion: $M+H=412$

2-((2-methyl-3-((2-pyrimidinyl)sulfonyl)methyl)phenyl)sulfonyl)ethyl phenylcarbamate

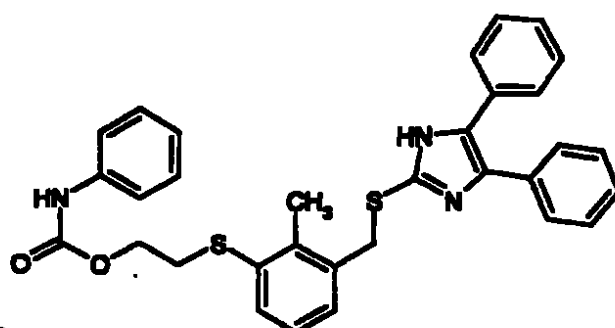
56



compound 88

Mass spec' molecular ion: $M+H=478$

- 5 2-[(2-methyl-3-[(1-phenyl-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanylmethyl]phenyl)sulfanylmethyl]phenyl phenylcarbamate

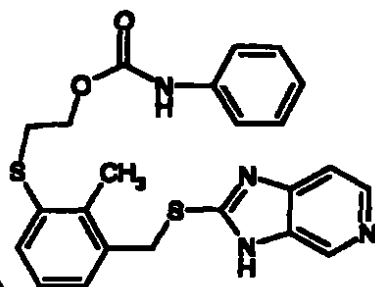


compound 89

- 10 Mass spec' molecular ion: $M+H=552$

2-[(3-[[[4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanylmethyl]-2-methylphenyl)sulfanylmethyl]phenyl]phenyl phenylcarbamate

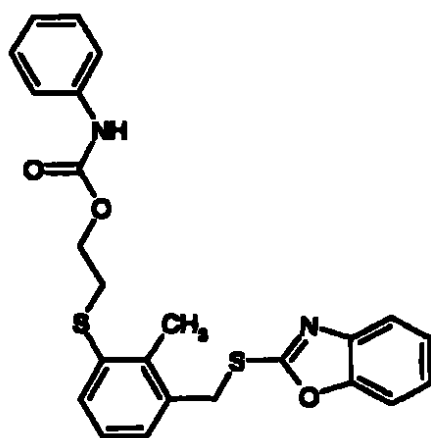
57



compound 90

Mass spec' molecular ion: $M+H=451$

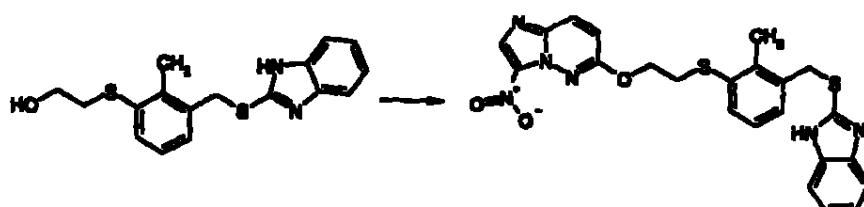
5 2-((3-((3*H*-indazo[4,5-*c*]pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylethyl)phenyl)phenylcarbamate



compound 91

10 Mass spec' molecular ion: $M+H=451$

2-((3-((1,3-benzoxazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-methylphenyl)sulfanylethyl)phenyl)phenylcarbamate



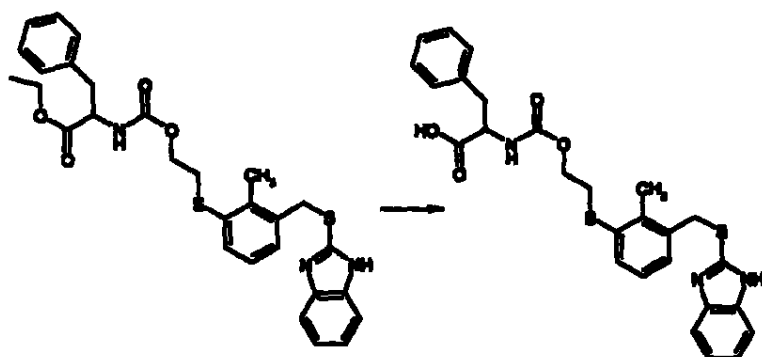
6-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethoxy]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine

To a solution of 330 mg of 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-

methylphenyl)sulfanyl)-1-ethanol in 30 ml DMF was added 160 mg sodium hydride (60% dispersion in oil), the suspension was stirred for 30 min, then 199 mg of 6-chloro-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine (Kobe, J.; Stanovnik, B.; Tisler, Miha. *Tetrahedron* (1968), 24(1), 239) was added. After stirring the suspension overnight at rt, 5 ml water was added carefully, then the mixture was concentrated under vacuum to leave a brown solid residue.

The residue was stirred with acetone and filtered, the filtrate was concentrated and the resulting solids were rinsed with hot ethanol to yield 6-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethoxy]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine as a light brown powder, 140 mg.

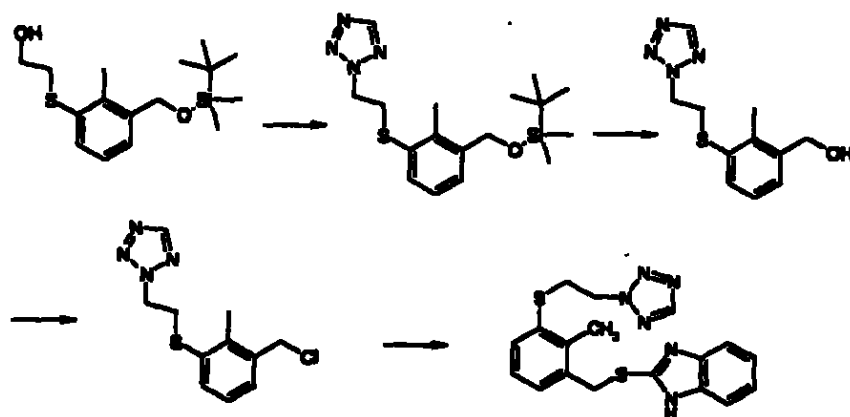
Scheme 10



***N*-[[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethoxy]carbonyl]phenylalanine**

25 mg of ethyl 2-([2-([3-([1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethoxy]carbonyl)amino)-3-phenylpropanoate was combined with 0.1 ml 1M KOH, and 0.5 ml dioxane to give a clear solution. After stirring for 1 hr at rt the reaction was diluted with water, extracted twice with ethyl acetate, the aq layer was acidified with conc HCl and extracted three times with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO₄ and evaporated to yield a clear oil. Trituration with 1:1 ether/hexane gave *N*-([2-([3-([1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethoxy]carbonyl)phenylalanine as a white solid: 20mg. Mass spec.: M+H=522.

10

Scheme 11

15

2-(2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl)-2*H*-1,2,3,4-tetrazole

2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-1-ethanol, 1.2 g, triphenylphosphine, 1.6 g, and tetrazole, 0.42 g, were combined in 10 ml THF to give a clear solution. The mixture was cooled to 0°C, and 0.94 ml diethylazodicarboxylate was added. The reaction was allowed to slowly come to rt while stirring overnight.

20

Evaporation and purification by flash chromatography, silica gel, 9:1 hexane : ethyl acetate, gave 2-(2-([3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl)-2*H*-1,2,3,4-tetrazole as an oil, 770 mg.

(2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl)ethyl]sulfanyl)phenyl)methanol
2-(2-([3-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-
1,2,3,4-tetraazole, 770 mg, was dissolved in 20 ml THF and treated with 3 ml 75% aq.

- 5 TBAF (tetrabutylammonium fluoride). The solution was stirred at rt overnight,
concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with 10% citric acid, then brine and dried
over Na₂SO₄. Evaporation and purification by flash chromatography, silica gel, 1:1 hexane
: ethyl acetate, gave (2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-
yl)ethyl]sulfanyl)phenyl)methanol, 500 mg.

10

2-(2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-1,2,3,4-tetraazole

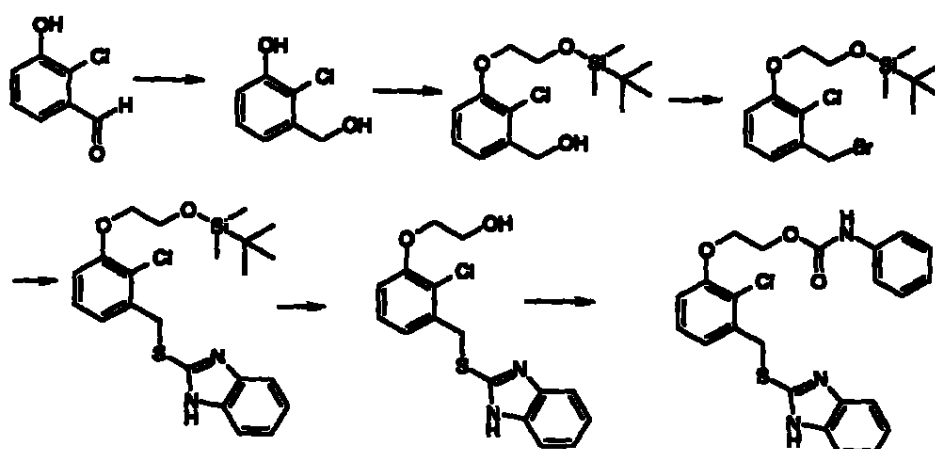
To a solution of 100 mg of (2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-
yl)ethyl]sulfanyl)phenyl)methanol in 4 ml methylene chloride at 0°C was added 1 ml
thionyl chloride. The cold bath was removed and the mixture was stirred at rt for 1.5 hrs.

- 15 Evaporation to dryness gave 2-(2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-
1,2,3,4-tetraazole, 105 mg.

1H-benzimidazol-2-yl 2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl)ethyl]sulfanyl)benzyl
sulfide

- 20 2-(2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl)-2H-1,2,3,4-tetraazole, 105 mg,
was dissolved in 2 ml DMF, 1 g K₂CO₃ and 100 mg 2-thiobenzimidazole were added and
the suspension was stirred at rt overnight. The mixture was diluted with water, extracted
with methylene chloride, washed with brine, dried over MgSO₄, and evaporated.
Purification by flash chromatography, silica gel, 1.5 : 1 ethyl acetate : hexane gave 1H-
25 benzimidazol-2-yl 2-methyl-3-([2-(2H-1,2,3,4-tetraazol-2-yl)ethyl]sulfanyl)benzyl sulfide
as an off-white solid, 70 mg. Mass spec.: M+H=383.

Scheme 12

**2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol**

- 5 2 g 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde (Ginsburg, D. *J.Amer.Chem.Soc.* 1951(73), 702) was dissolved in 30 ml THF / 10 ml methanol / 20 ml 1N KOH. 1 g NaBH₄ was added. After stirring at RT for 1.5 hrs, the mixture was diluted with water and extracted with ether (2X). The aqueous layer was acidified with conc. HCl, and extracted with ethyl acetate (2X). The pooled ethyl acetate layer was dried over MgSO₄ and evaporated to give 2-chloro-3-
- 10 (hydroxymethyl)phenol as a white solid, 2.02 g.

[3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-chlorophenyl]methanol

- 2-Chloro-3-(hydroxymethyl)phenol, 0.317 g, K₂CO₃, 0.264 g, and (2-bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane, 0.429 ml, were combined in 10 ml acetonitrile. The suspension was
- 15 refluxed for 18 hrs, and an additional 0.2 ml (2-bromoethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane was added. After refluxing the mixture an additional 24 hrs, it was filtered, and evaporated to give a crude residue. Purification by column chromatography (8:2 hexane : ethyl acetate) gave [3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-chlorophenyl]methanol as a
- clear oil, 0.42 g.

[2-{3-(bromomethyl)-2-chlorophenoxy}ethoxy](*tert*-butyl)dimethylsilane

- N*-bromosuccinimide, 0.47 g, was dissolved in 20 ml methylene chloride and cooled to 0°C. Dimethylsulfide, 0.213 ml, was added slowly and the mixture was stirred for 30

minutes at 0 C. A solution of 0.42 g [3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-chlorophenyl]methanol in 5 ml methylene chloride was added, and the reaction was allowed to proceed at RT for 2 hrs. The mixture was concentrated to give crude 2-[3-(bromomethyl)-2-chlorophenoxy]ethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane, 0.56 g, used in the next step without any further purification.

2-([3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-chlorobenzyl]sulfanyl)-1*H*-benzimidazole

0.5 g 2-[3-(bromomethyl)-2-chlorophenoxy]ethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane was combined with 0.2 g benzimidazole and 4 ml 1 M NaOH in 12 ml ethanol. The solution was stirred for 2.5 hrs, and the ethanol was evaporated to yield a slurry. Dilution with ethyl acetate, extraction with water, then sat. NaCl gave a clear solution. The solution was dried over MgSO₄, and evaporated to give 2-([3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-chlorobenzyl]sulfanyl)-1*H*-benzimidazole as a white foam, 0.53 g.

2-[3-([(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl)methyl]-2-chlorophenoxy]-1-ethanol

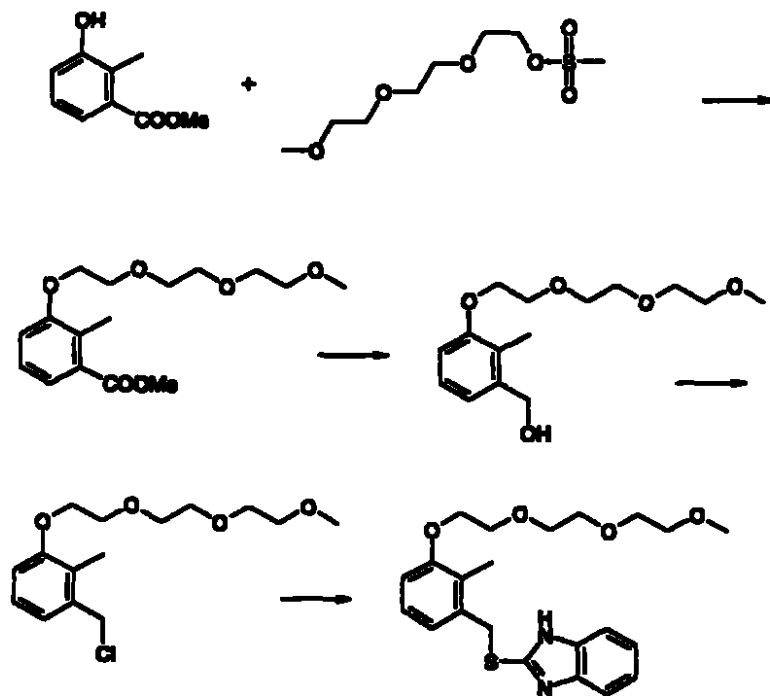
0.53 g 2-([3-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethoxy)-2-chlorobenzyl]sulfanyl)-1*H*-benzimidazole was dissolved in 10 ml THF and 0.52 ml 2.73 M aqueous tetrabutylammonium fluoride was added. The solution was stirred for 2 hrs, diluted with water, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with sat. NaCl, dried over MgSO₄, and evaporated to yield 2-[3-([(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl)methyl]-2-chlorophenoxy]-1-ethanol as 0.4 g white foamy oil.

2-[3-([(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl)methyl]-2-chlorophenoxy]ethyl phenylcarbamate

0.4 g 2-[3-([(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl)methyl]-2-chlorophenoxy]-1-ethanol was dissolved in 5 ml chloroform and 0.15 ml phenyl isocyanate was added. The mixture was stirred at RT for 2 hrs, diluted with chloroform, washed with water, and sat. NaCl. The solution was dried over MgSO₄, and evaporated to yield 2-[3-([(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl)methyl]-2-chlorophenoxy]ethyl phenylcarbamate as 0.52g white solid.

Compounds 119 and 120 can be made by a similar route, but using 2-methoxy-3-(hydroxymethyl)phenol (see Chemistry Letters, 1986,871) in place of 2-chloro-3-(hydroxymethyl)phenol.

Scheme 13



10 Methyl 2-methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy]benzoate

Methyl 2-methyl-3-hydroxybenzoate [Fringuelli, F.; Mancini, V.; Taticchi, A. *Tetrahedron*, 1969, 25, 4249] (0.5 g) was dissolved in 10 mL MeCN, anhydrous K_2CO_3 (1 g) was added followed by 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate [prepared by reaction of the corresponding alcohol with methanesulfonyl chloride] (1.09 g). The mixture was allowed to react at reflux over night, cooled, filtered, and taken to dryness. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with diluted NaOH (aq) and brine. The organic layer was collected, dried, and evaporated furnishing 0.56g of the title compound which was used without further purification.

2-Methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy]benzyl alcohol

A solution of Methyl 2-methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy]benzoate (2.1 mmol) in THF (10 mL) was gently added to a stirred suspension of LiAlH₄ (4.5 mmol) in 20 mL THF, then heated to reflux for 2 hours. The reaction was quenched with 0.25 mL water, 0.5 mL 2M NaOH, and 0.25 mL water. The mixture was refluxed for another hour and then filtered to remove the solids. The filtrate was evaporated affording 0.28 g of the title compound.

2-Methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy]benzyl chloride

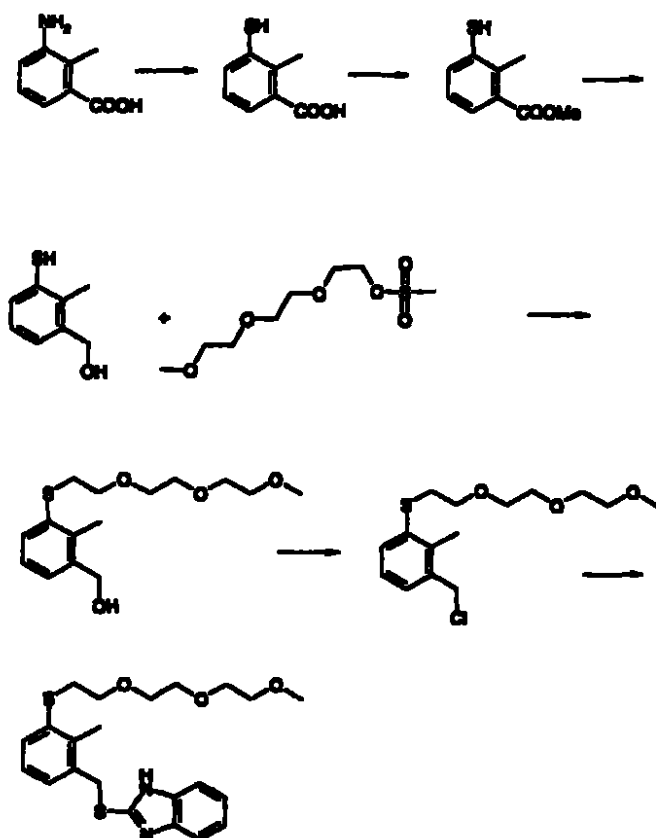
2-Methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy]benzyl alcohol (1.1 mmol) was dissolved in 5 mL CH₂Cl₂ and treated with 0.2 mL SOCl₂ for 30 min at ambient temperature. The solvent and excess reagent were evaporated leaving a quantitative yield of the title compound which was used immediately in the next step.

2-[(3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy]-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole

2-mercaptobenzimidazole (0.18 g, 1.18 mmol), suspended in 3 mL MeOH, was treated with 2 M NaOH (1.3 mL, 2.6 mmol) and allowed to form a solution. 2-Methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy]benzyl chloride (0.33 g, 1.08 mmol) was added and reacted for 18 h at ambient temperature. The solvents were evaporated and the residue partitioned between water and CH₂Cl₂ (4 x 25 mL). The organic layers were combined, dried, and evaporated. Reverse phase preparative LC afforded 115 mg (26%) of the title compound.

Compound 107 can be prepared by a similar scheme by replacing 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate with 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl methanesulfonate.

Scheme 14



5

2-methyl-3-mercapto-benzoic acid

3-amino-2-methylbenzoic acid, 11.3 g, was dissolved in H₂O (100ml) and conc. HCl (15ml) was added at 0°C. NaNO₂ (5.5g) in H₂O (40ml) was added to the above suspension over 30min. The above diazonium salt was kept at 0°C and added slowly (over 40 min) to a solution of potassium ethylxanthogenate (14g) while the pH continually was adjusted to 8 with Na₂CO₃. The mixture was stirred for 30 minutes, cooled to ambient temperature, and poured onto a mixture of 300 mL concentrated HCl and 700 mL of ice water. The precipitate was collected, taken up in water (300 mL), and treated with NaOH (6 g) at reflux for 20 h. The mixture was poured onto a mixture of 40 mL concentrated HCl in 300 mL ice water and extracted with 3 × 500 mL CH₂Cl₂. The combined organic layers

15

were dried and evaporated furnishing 7 g of the title compound as yellow crystals (which slowly oxidized to the corresponding disulfide upon standing)

2-Methyl-3-mercapto-methylbenzoate

5 2-methyl-3-mercapto-benzoic acid (14.7 g) was dissolved in 250 mL of MeOH and a few drops of conc. H_2SO_4 was added. The mixture was heated to reflux for 48 hours and then allowed to cool to ambient temperature before the bulk MeOH was evaporated. The residue was dissolved in Et_2O and washed with 4 x 50 mL H_2O and 50 mL brine. The organic layer was collected, dried, and evaporated leaving 14.8 g of the title compound as a
10 viscous yellow oil (which slowly oxidized to the corresponding disulfide upon standing).

2-Methyl-3-mercapto-benzylalcohol

A solution of 2-Methyl-3-mercapto-methylbenzoate (2.0 g) in THF (5 mL) was added drop wise to a suspension of LiAlH_4 (1.32 g) in THF (100 mL) under dry and inert conditions.
15 The mixture was heated to reflux for 2 h and then quenched with 2 mL of water, 4 mL of 2 M NaOH, and another 2 mL of water. After refluxing for another hour, solids were filtered off and washed with THF and methanol. The combined filtrates were evaporated and the residue partitioned between 2M HCl and EtOAc. The organic layer was collected, dried, and evaporated to yield 1.9 g 2-Methyl-3-mercapto-benzylalcohol, contaminated with the
20 corresponding disulfide as an oil. This material could be used in the next step without further purification.

2-Methyl-3-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethylthio)benzyl alcohol

A mixture of 2-Methyl-3-mercapto-benzylalcohol and its disulfide (50 mg, 0.325 mmol monomer) in dioxane/water (4/1) (1 mL) and a small amount of concentrated HCl was
25 reacted with PPh_3 (26 mg, 0.1 mmol) for 1 h at ambient temperature in an inert atmosphere. The solvents were removed and the residue taken up in MeCN (1 mL) and reacted with Et_3N (290 mL, 2.08 mmol) and 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate [prepared by reaction of the corresponding alcohol with methanesulfonyl
30 chloride] (0.30 g, 1.24 mmol) for 3 days at ambient temperature. The solvent was

evaporated and the residue partitioned between EtOAc and water. The organic layer was collected, dried, and taken to dryness. The product was purified on silica gel (pentane/Et₂O; 6/4 to 0/10) furnishing 30 mg of the title compound as a colorless oil.

5 **2-Methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethylthio]benzyl chloride**

2-Methyl-3-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethylthio)benzyl alcohol (0.17 mmol) was dissolved in 2 mL CH₂Cl₂ and treated with 0.1 mL SOCl₂ for 30 min at ambient temperature. The solvent and excess reagent were evaporated leaving a quantitative yield of the title compound which was used immediately in the next step.

10

2-[[3-([2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole

2-mercaptobenzimidazole (0.33 g, 2.16 mmol), suspended in 6 mL MeOH, was treated with 2 M NaOH (2.6 mL) and allowed to form a solution. 2-Methyl-3-[2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethylthio]benzyl chloride (0.58 g, 1.80 mmol) was added and reacted for 18 h at ambient temperature. The solvents were evaporated and the residue partitioned between water and CH₂Cl₂ (4 x 25 mL). The organic layers were combined, dried, and evaporated. Reverse phase preparative LC afforded 0.47 g of the title compound.

20

Compound 109 can be prepared by a similar scheme by replacing 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate with 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl methanesulfonate.

25 **Compound 112 can be prepared by a similar scheme by replacing 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate with isobutyl bromide.**

Compound 115 can be prepared by a similar scheme by replacing 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate with 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl

methanesulfonate, and 2-mercaptobenzimidazole replaced with 5-carboethoxy-2-mercaptobenzimidazole.

Compound 116 can be prepared by a similar scheme by replacing 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate with 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl methanesulfonate, and 2-mercaptobenzimidazole replaced with 5-(propan-1-one)-2-mercaptobenzimidazole.

Compound 117 can be prepared by a similar scheme by replacing 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate with 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl methanesulfonate, and 2-mercaptobenzimidazole replaced with 5-amino-2-mercaptobenzimidazole.

Compound 118 can be prepared by a similar scheme by replacing 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl methanesulfonate with 3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl methanesulfonate, and 2-mercaptobenzimidazole replaced with 5-(hydroxymethyl)-2-mercaptobenzimidazole.

Table 2 shows which compounds can be made by each of Schemes 1 to 14 or by schemes that are similar to schemes 1 to 14, but differ in one or more reagents as will be readily apparent to the skilled person taking into account the final compound.

Table 2

SCHEME	COMPOUND NO.
1	1-37
2	38-54
3	55-82
4	83, 84, 113, 114
5	104

6	103, 105, 110, 111
7	85-96
8	97, 98
9	99
10	100
11	101, 102
12	119-122
13	106, 107
14	108, 109, 112, 115-118

ASSAYS

5 *Microdilution assay*

The microdilution assay tests the anti-*H. pylori* activity of compounds. In this assay, MICs (Minimum Inhibitory Concentrations) were determined against four *H. pylori* strains, including ATCC 43504, that exhibit different susceptibilities to known antibiotics. The tests were performed in 24-well microtiter plates in which the medium, the inoculum, and the antibiotic solutions were distributed in the wells. Serial dilutions were prepared in 24-well plates containing a total volume of 2 ml medium per well. Cultures were resuspended in Brucella broth (OD₆₀₀ of 0.6) and 50 µl of these cultures were inoculated into each well to give a final concentration of 10⁷ cells per ml (OD₆₀₀ of less than 0.03, which is the same as that of the non-inoculated control). The plates were then incubated for two days and the amount of growth recorded (OD₆₀₀) with a plate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, California). The plates were incubated in a controlled microaerophilic atmosphere (5% O₂, 10% CO₂ and 85% N₂) that assured optimal growth of the bacterial strains and high reproducibility of results. The MIC was defined as the lowest concentration of antibiotic resulting in complete inhibition of growth.

MIC values $<10\mu\text{g/ml}$ are indicative of anti-*Helicobacter pylori* activity. Compounds according to the invention were tested in this assay and give MIC values in this range.

5 *Selectivity Assays*

Standard agar dilution protocols were used to determine the effect of compounds of the invention on panels of Gram negative and Gram positive bacteria. The effects on both aerobic ["Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow
10 Aerobically-Fourth Edition; Approved Standard" NCCLS Document M7-A4 Vol. 17 No. 2, January 1997] and anaerobic ["Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of anaerobic Bacteria -Third Edition; Approved Standard" NCCLS Document M11-A3 Vol. 13 No. 26, December 1993] organisms were measured. Compounds of the invention had no effect in these assays at concentrations of greater than ten times the corresponding
15 MICs determined vs. *Helicobacter pylori* in the microdilution assay.

The invention relates in one aspect to a compound of formula I for use as a medicament. The compound can be provided as part of a pharmaceutical formulation which also includes
20 a pharmaceutically acceptable diluent or carrier (eg, water). The formulation may be in the form of tablets, capsules, granules, powders, syrups, emulsions (eg, lipid emulsions), suppositories, ointments, creams, drops, suspensions (eg, aqueous or oily suspensions) or solutions (eg, aqueous or oily solutions). If desired, the formulation may include one or more additional substances independently selected from stabilising agents, wetting agents,
25 emulsifying agents, buffers, lactose, sialic acid, magnesium stearate, terra alba, sucrose, corn starch, talc, gelatin, agar, pectin, peanut oil, olive oil, cacao butter and ethylene glycol. The formulation may contain or be co-administered with one or more known drugs selected from other clinically useful antibacterial agents.

The compound is preferably orally administered to a patient, but other routes of administration are possible, such as parenteral or rectal administration. For intravenous, subcutaneous or intramuscular administration, the patient may receive a daily dose of 5mgkg⁻¹ to 20mgkg⁻¹ of the compound, the compound being administered 1 to 4 times per day. The intravenous, subcutaneous and intramuscular dose may be given by means of a bolus injection. Alternatively, the intravenous dose may be given by continuous infusion over a period of time. Alternatively, the patient may receive a daily oral dose which is approximately equivalent to the daily parenteral dose, the composition being administered 1 to 4 times per day. A suitable pharmaceutical formulation is one suitable for oral administration in unit dosage form, for example as a tablet or capsule, which contains between 100mg and 1g of the compound of the invention.

The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms containing the compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof (hereafter referred to as "compound X"), for therapeutic or prophylactic use in humans.

(a)

Tablet I	mg/tablet
Compound X.	100
Lactose Ph.Eur.	179
Croscarmellose sodium	12.0
Polyvinylpyrrolidone	6
Magnesium stearate	3.0

20

(b)

Tablet II	mg/tablet
Compound X	50
Lactose Ph.Eur.	229

Croscarmellose sodium	12.0
Polyvinylpyrrolidone	6
Magnesium stearate	3.0

(c)

Tablet III	mg/tablet
Compound X	1.0
Lactose Ph.Eur.	92
Croscarmellose sodium	4.0
Polyvinylpyrrolidone	2.0
Magnesium stearate	1.0

(d)

Capsule	mg/capsule
Compound X	10
Lactose Ph.Eur.	389
Croscarmellose sodium	100
Magnesium stearate	1.

5

(e)

Injection I	(50 mg/ml)
Compound X	5.0% w/v
Isotonic aqueous solution	to 100%

10 Buffers, pharmaceutically acceptable cosolvents (eg. polyethylene glycol, propylene glycol, glycerol or EtOH) or complexing agents such as hydroxy-propyl β cyclodextrin may be used to aid formulation.

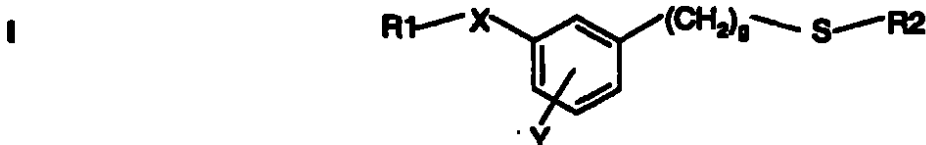
Another aspect of the invention relates to the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament, for the therapeutic and/or prophylactic treatment of

Helicobacter pylori infection in a mammalian host, eg a human. By "therapeutic treatment", we mean the eradication or suppression of a pre-existing *Helicobacter pylori* infection in the host.

- 5 In a further aspect of the invention, there is provided a method of therapeutically treating or preventing *Helicobacter pylori* infection in a mammal (eg, a human), the method comprising administering (eg, orally) to the mammal a compound of formula I or a pharmaceutical formulation as described above. By "therapeutically treating", we mean
10 bringing about the eradication or suppression of a pre-existing *Helicobacter pylori* infection in the host.

CLAIMS:

1. A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof



wherein:-

X = S; SO₂; NH; N(C1 to C6 alkyl); O or CH₂;

Y = C1 to C6 alkyl; O(C3 to C8 cycloalkyl); O(C1 to C6 alkyl); halo; CHHal₃, CHHal₂,

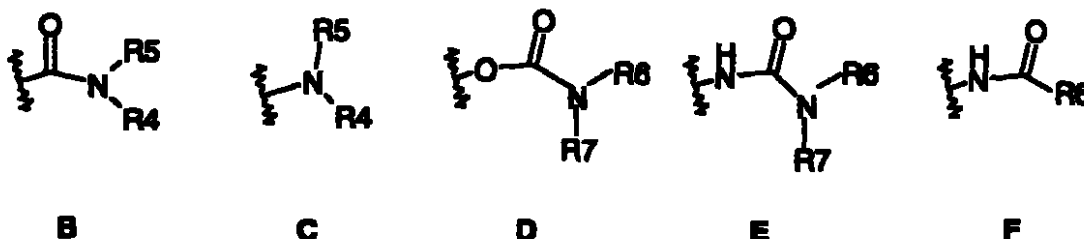
CH₂Hal, OCHHal₃, OCHHal₂ or OCH₂Hal, wherein Hal represents halogen; N-R-R', wherein R and R' independently represent H or C1 to C8 alkyl, or N-R-R' represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S; H; COOR'' or COR'', R'' representing H or C1 to C6 alkyl; or CH₂OH;

R1 = -(CH₂)_n-R3; -((CH₂)_nO)_n-R3; -(CH₂)_n-R3'; -((CH₂)_nO)_n-(CH₂)_n-R3'; R3 or R3';

R2 = an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S;

R3 = H; C1 to C6 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or an optionally substituted 5- to 10-membered mono- or bi-cyclic heterocyclic ring structure containing from 1 to 5 heteroatoms independently selected from O, N and S;

R3' = -Z-M wherein Z represents O, S or NH and M represents H, an optionally substituted mono- or bi- cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S, or an optionally substituted C5 to C10 aromatic ring structure optionally containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or -Z-M represents B, C, D, E or F:



For R4 and R5, either:-

(i) **R4 =** H; C1 to C8 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; Z²-(C1 to C8 alkyl)aryl, wherein Z² represents O or a bond, and the aryl is C6 to C10, optionally substituted and optionally fused to a C5 to C10 heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted C6 to C10 aryl; an optionally substituted 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; (C1 to C8 alkyl)-R, wherein R represents an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; optionally substituted -C(O)O(C1-C8 alkyl); optionally substituted -C(O)O-phenyl; optionally substituted -C(O)(C1-C8 alkyl); optionally substituted -C(O)-phenyl; or F and

R5 = H; C1 to C8 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10 and optionally substituted; optionally substituted C6 to C10 aryl; or an optionally

substituted 5 to 10 membered heterocyclic ring structure containing from 1 to 3 heteroatoms independently selected from O, N and S; or

- (ii) the structure -N-R4-R5 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S and optionally fused to a C6 to C10 ring structure, -N-R4-R5 being optionally substituted;

For R6 and R7, either:-

- (i) R6 = H; C1 to C12 alkyl; optionally substituted C3 to C8 cycloalkyl optionally fused to a benzo ring; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)aryl wherein the aryl is C6 to C10; optionally substituted (C1 to C8 alkyl)R, where R represents a mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S or R represents a mono-, bi- or tri-cyclic C3 to C13 cycloalkyl; optionally substituted C6 to C10 aryl; an optionally substituted mono- or bi-cyclic 5 to 10 membered heterocycle containing from 1 to 6 heteroatoms independently selected from O, N and S; or -C(O)-O-Ar, wherein Ar represents optionally substituted C6 to C10 aryl; and
R7 = H; or

- (ii) the structure -N-R6-R7 represents a C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S, -N-R6-R7 being optionally substituted;

a represents an integer from 1 to 5;

each b independently represents an integer from 1 to 5;

c represents an integer from 1 to 5;

c' represents an integer from 1 to 5;

d represents an integer from 1 to 5;

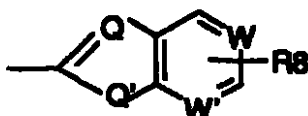
each e independently represents an integer from 1 to 5;

f represents an integer from 1 to 5; and

g represents zero or an integer from 1 to 5.

2. A compound of claim 1, wherein R1 is selected from *iso*-Bu; $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$; $-(CH_2CH_2)_4$ -morpholinyl; $-(CH_2CH_2O)_3CH_3$; $-(CH_2CH_2)_1$ -(2-methyl-5-nitro-imidazolyl); $-(CH_2CH_2)_1$ -(1,2,4-triazolyl); and $-(CH_2CH_2)OC(=O)NH-Ph$.

3. A compound of claim 1 or 2, wherein R2 represents



wherein:-

10

Q = CH or N;

Q' = NH, O or S;

W = CH or N;

W' = CH or N; and

15 R8 = C1 to C6 alkyl; O(C3 to C8 cycloalkyl); O(C1 to C6 alkyl); halo; CHal₃, CHHal₂, CH₂Hal, OCHal₃, OCHHal₂ or OCH₂Hal, wherein Hal represents halogen; N-R-R', wherein R and R' independently represent H or C1 to C8 alkyl, or N-R-R' represents an optionally substituted C3 to C8 heterocyclic ring optionally containing from 1 to 3 further heteroatoms independently selected from O, N and S; H; COOR9 or COR9, R9 representing H or C1 to C6 alkyl; or CH₂OH.

20

4. A compound of claim 1, wherein R1 = $-(CH_2)_g-CH_3$ or $-((CH_2)_gO)_g-CH_3$.

5. A compound of claim 1, wherein R3' is selected from $-(CH_2CH_2)_4$ -morpholinyl; $-(CH_2CH_2)_1$ -(2-methyl-5-nitro-imidazolyl); $-(CH_2CH_2)_1$ -(1,2,4-triazolyl); and $OC(=O)NH-Ph$.

25

6. A compound of any preceding claim, wherein g = 1.

7. A compound of claim 1, wherein the compound is selected from

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-ethanol;

5 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl
isopropylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl
phenylcarbamate;

10

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 4-
phenoxyphenylcarbamate;

15

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl
pentylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 2,5-
dimethylphenylcarbamate;

20

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl (1*S*,2*R*)-2-
phenylcyclopropylcarbamate;

25

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl
cyclohexylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3-
(methylsulfanyl)phenylcarbamate;

30

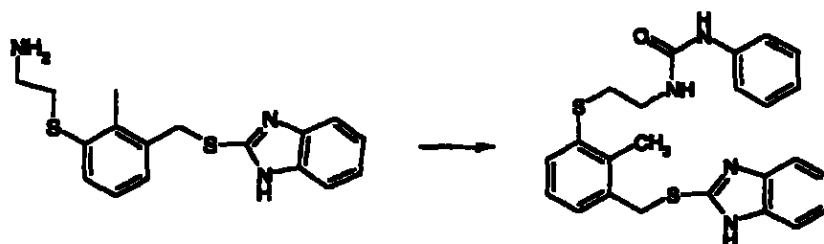
2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl
phenethylcarbamate;

2-((2-methyl-3-((2-pyrimidinylsulfanyl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

To a solution of 135 mg of 2-((3-(chloromethyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate in 2 ml DMF was added 65 mg of 2-thiopyrimidine, and 600 mg K₂CO₃.

- 5 The suspension was stirred vigorously at RT for 1.5 hrs. The mixture was diluted to 25 ml with ethyl acetate, washed with 15 ml water, 2 X 15ml 1N KOH, 15ml brine, and dried over MgSO₄. Evaporation gave a thick oil. Purification by flash chromatography, silica gel, 10-30% ethyl acetate/hexane gave 2-((2-methyl-3-((2-pyrimidinylsulfanyl)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate as a waxy solid, 130 mg. Mass spec.; M+H=412.

Scheme 8

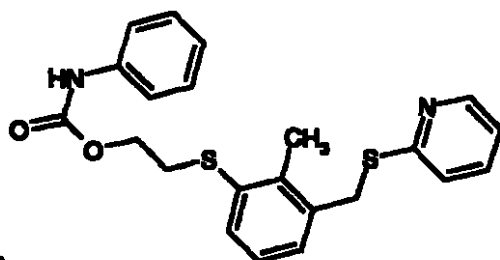


- 15 **N-[2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-N'-phenylurea**

100 mg of the 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-1-ethanamine was dissolved in 2 mL of DMF and 36 mg of phenyl isocyanate was added. The mixture was stirred at rt overnight. The reaction was evaporated, and the crude
20 compound was purified by reverse phase preparative HPLC to give N-[2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-N'-phenylurea as a white powder, 85 mg. Mass spec.; M+H=449.

- 25 **Scheme 9**

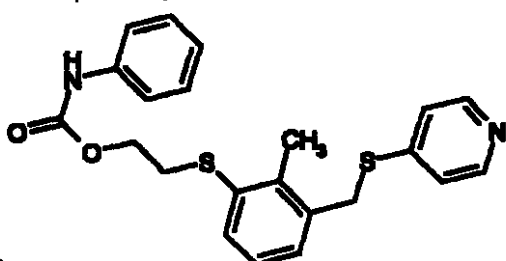
58



compound 92

Mass spec' molecular ion: $M+H=411$

5 2-((2-methyl-3-((2-pyridinylthio)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

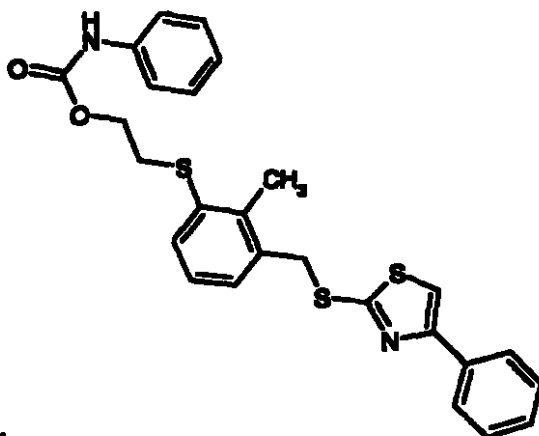


compound 93

Mass spec' molecular ion: $M+H=411$

10

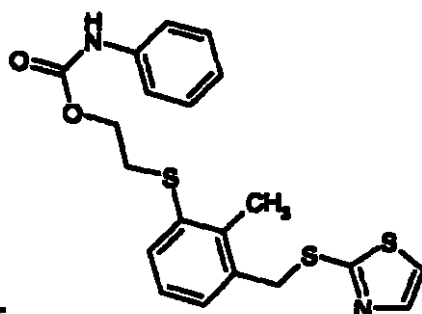
2-((2-methyl-3-((4-phenylthiazol-2-ylthio)methyl)phenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate



compound 94

Mass spec' molecular ion: $M+H=493$

2-[(2-methyl-3-[[[(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]phenyl)sulfanyl]ethyl
phenylcarbamate

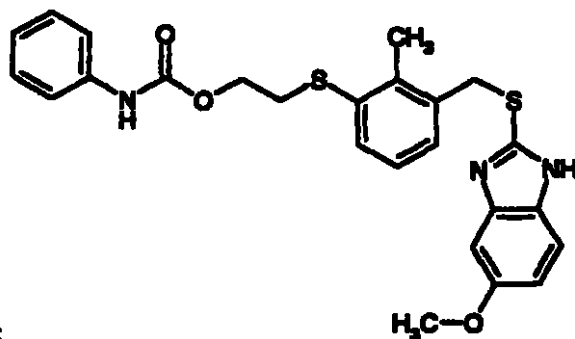


compound 95

Mass spec' molecular ion: $M+H=417$

10

2-[(2-methyl-3-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]phenyl)sulfanyl]ethyl
phenylcarbamate

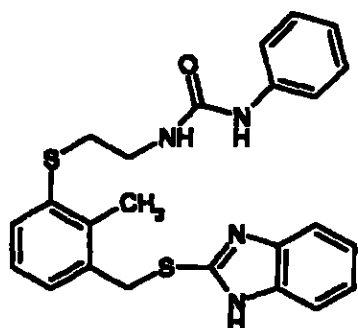


compound 96

15

Mass spec' molecular ion: $M+H=480$

2-[(3-[(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl)-2-
methylphenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate

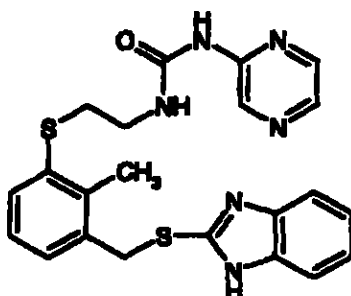


compound 97

Mass spec' molecular ion: $M+H=449$

5

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-*N'*-phenylurea



compound 98

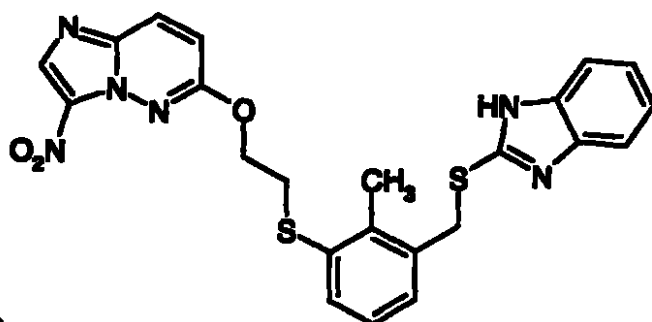
10

Mass spec' molecular ion: $M+H=451$

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-*N'*-(2-pyrazinyl)urea

15

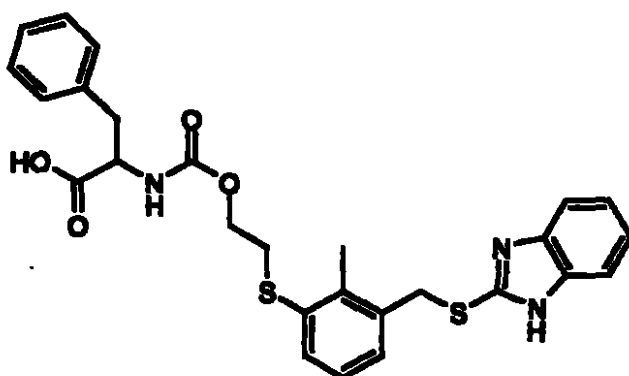
61



compound 99

Mass spec' molecular ion: $M+H=493$

5 6-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethoxy]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine



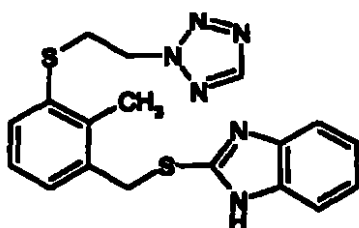
compound 100

Mass spec' molecular ion: $M+H=522$

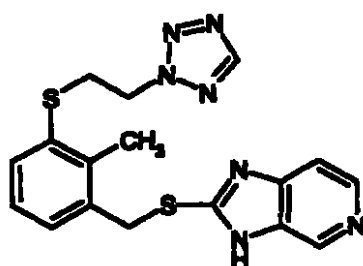
10

N-([2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethoxy]carbonyl)phenylalanine

62

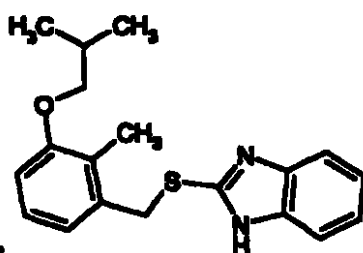
**Compound 101**Mass spec' molecular ion: $M+H=383$

2-[(2-methyl-3-[(2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole

**Compound 102**Mass spec' molecular ion: $M+H=384$

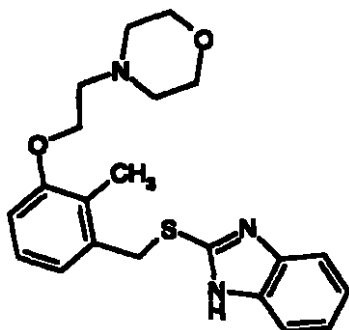
2-[(2-methyl-3-[(2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

15

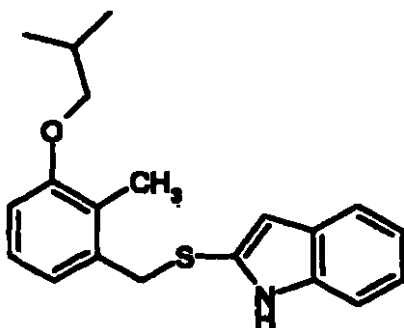
**Compound 103**

NMR:

400 MHz ^1H -NMR (CHCl_3 - d) ppm 1.03 (d, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.70 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole**Compound 104****NMR:**

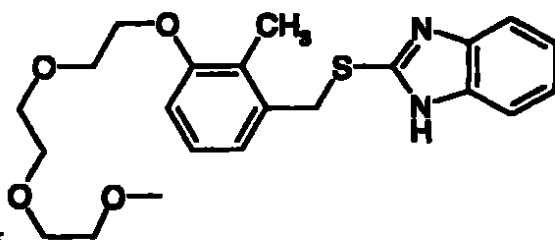
500 MHz ^1H -NMR (CHCl_3 - d) ppm 2.30 (s, 3H), 2.65 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 4.13 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.74 (d, 1H).

2-[(2-methyl-3-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]benzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole**Compound 105**

Mass spec' molecular ion: $[M-H]^- = 324$

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1H-indole

5

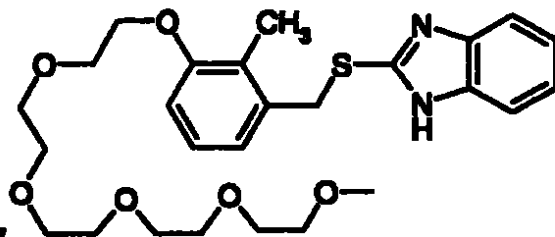


Compound 106

Mass spec' molecular ion: $M+Na^+ = 439$

10

2-[(3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole



15

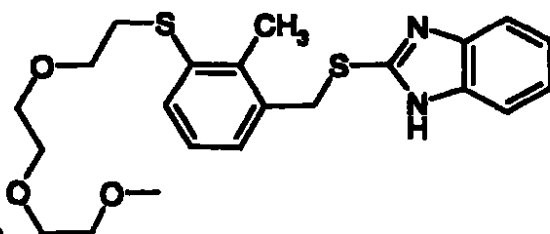
Compound 107

Mass spec' molecular ion: $M+Na^+ = 527$

2-[[2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxabenzodec-1-yloxy)benzyl]sulfanyl]-1H-benzimidazole

20

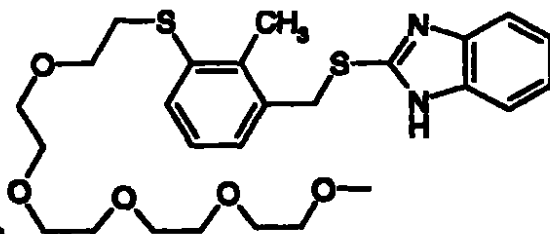
65

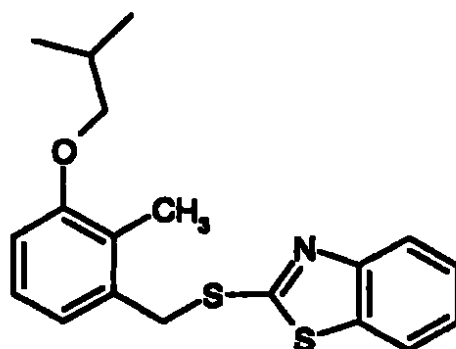
**Compound 108****NMR:**500 MHz ^1H -NMR (CHCl_3-d) ppm 2.43 (s, 3H), 3.02 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.52-

s 3.55 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 8H), 4.55 (s, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H).

2-[[3-((2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl)sulfanyl)-2-methylbenzyl]sulfanyl]-1H-benzimidazole

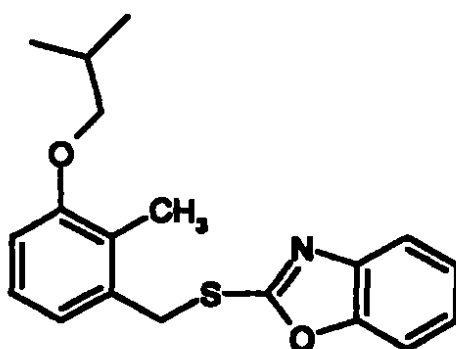
10

**Compound 109**Mass spec' molecular ion: $M+Na= 543$ 15 **2-[[2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxabexadec-1-yl)sulfanyl]benzyl]sulfanyl]-1H-benzimidazole**

**Compound 110****NMR:**

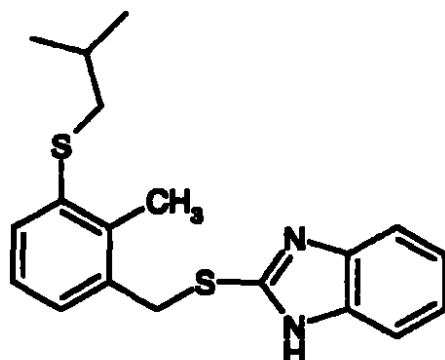
600 MHz ^1H -NMR (CHCl_3 - d) ppm 1.05 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.73 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.92 (d, 1H).

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfany]-1,3-benzothiazole

**Compound 111****NMR:**

600 MHz ^1H -NMR (CHCl_3 - d) ppm 1.10 (d, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.76 (d, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

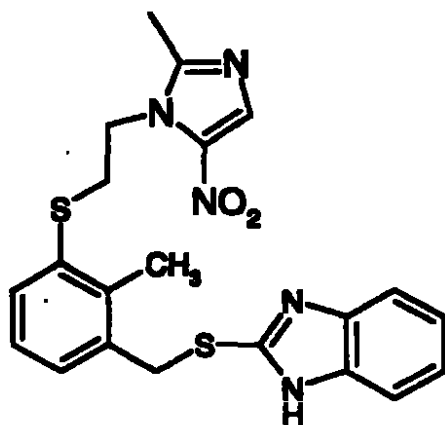
2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfany]-1,3-benzoxazole

**Compound 112**

Mass spec' molecular ion: $M+H=343$

5

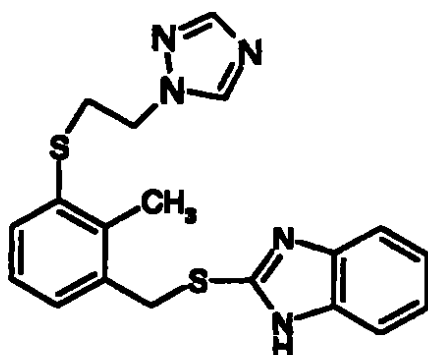
2-[(3-(isobutylsulfanyl)-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole

**Compound 113**10 **NMR:**

300 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) ppm 2.26 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.89 (broad, >3H, exchangeable with D_2O), 7.02 (t, 1H), 7.09-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.79 (s, 1H).

15 **2-[(2-methyl-3-[[2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazol-1-yl)ethyl]sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole**

68

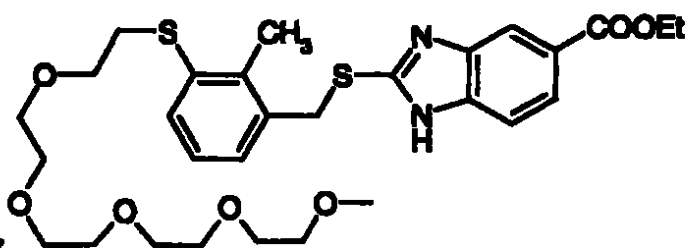


Compound 114

NMR:

300 MHz ^1H -NMR (CHCl_3 -d) ppm 2.37 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 6.86-7.00 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.32-7.72 (broad, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

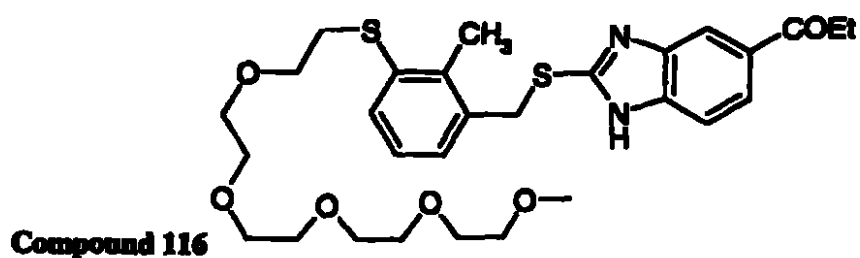
2-[(2-methyl-3-[(2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole



Compound 115

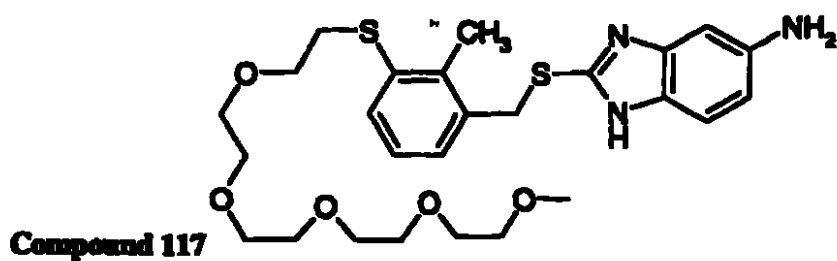
Mass spec' molecular ion: $M+H=593$

ethyl 2-[(2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl)sulfanyl)benzyl)sulfanyl]-1H-benzimidazole-5-carboxylate



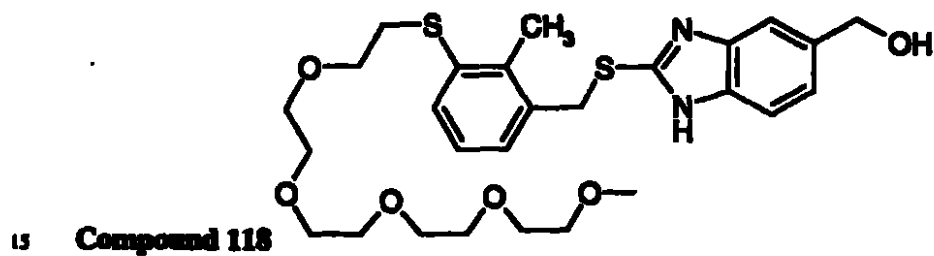
Mass spec' molecular ion: $M+Na=599$

- 5 1-(2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-ylsulfanyl)benzyl]sulfanyl)-1H-benzimidazol-5-yl)-1-propanone



- 10 Mass spec' molecular ion: $M+Na=558$

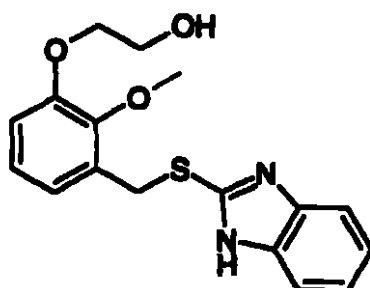
2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-ylsulfanyl)benzyl]sulfanyl)-1H-benzimidazol-5-amine



Mass spec' molecular ion: $M+Na=573$

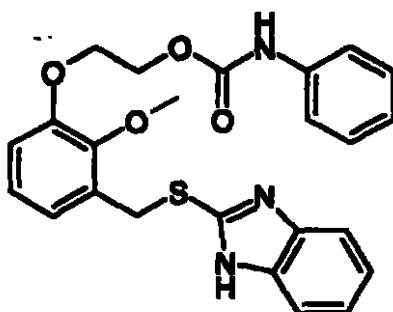
(2-[[2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaazahexadec-1-ylsulfanyl)benzyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanol

5

**Compound 119**

Mass spec' molecular ion: Mass spec' molecular ion: [M-H]⁻ = 329

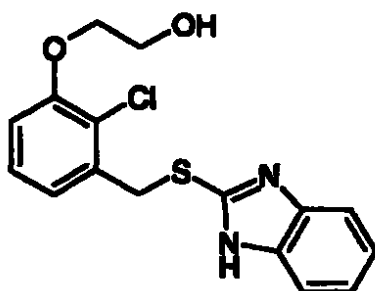
10 2-[3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methoxyphenoxy]-1-ethanol

**Compound 120**

Mass spec' molecular ion: M+H⁺ = 450

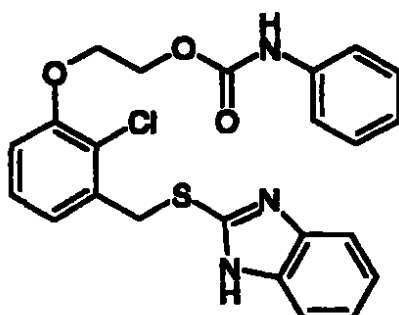
15

2-[3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methoxyphenoxy]ethyl phenylcarbamate

**Compound 121**

Mass spec' molecular ion: $M+H=335$

5 **2-(3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-chlorophenoxy)-1-ethanol**

**Compound 122**

Mass spec' molecular ion: $M+H=454$

10

**2-(3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanylmethyl)-2-chlorophenoxy)ethyl
phenylcarbamate**

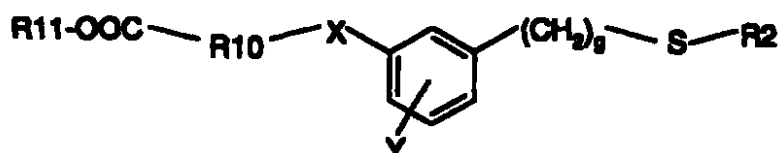
15 The compounds of formula I above may be converted to a pharmaceutically-acceptable salt or solvate thereof, preferably an acid addition salt such as a hydrochloride, hydrobromide, phosphate, acetate, fumarate, malate, tartrate, citrate, oxalate, methanesulfonate or *p*-toluenesulfonate, or an alkali metal salt such as a sodium or potassium salt.

The compounds of formula I can be prepared by a process comprising any one of steps (a) to (h) as follows:-

(a) reducing compound VI

5

VI

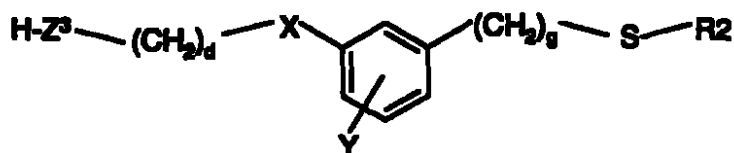


wherein R10 represents $(\text{CH}_2)_4$ or $-(\text{CH}_2)_{4-1}-\text{O}-(\text{CH}_2)_8-$ and R11 represents H or C1 to C6 alkyl; or

(b) reacting compound VII with R6-NCO

10

VII

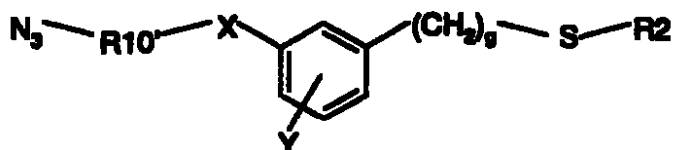


wherein Z^3 represents O or NH; or

(c) reducing compound VIII

15

VIII



wherein R10' represents a bond, $(\text{CH}_2)_4$ or $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_8-$; or

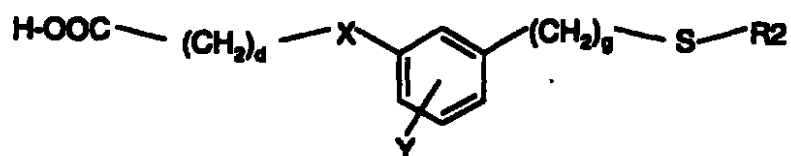
(d) reacting compound VII with R6-COOH; or

20

(e) reacting compound IX with NH-R4-R5; or

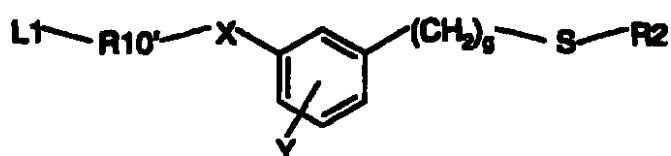
73

IX



(f) reacting compound X with NH-R4-R5

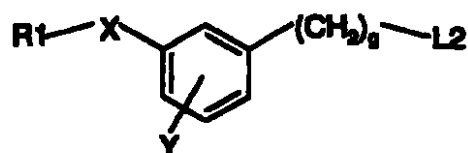
X



wherein L1 represents a leaving group and R10' represents $(\text{CH}_2)_4$ or $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-$;
or

10 (g) reacting compound XI with R2-SH

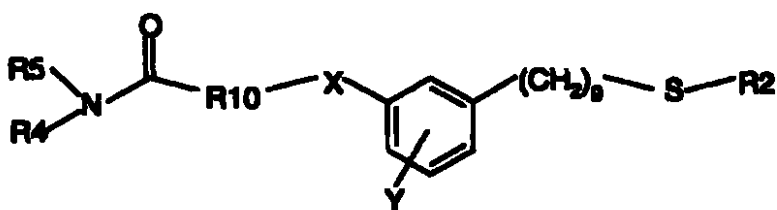
XI



wherein L2 represents a leaving group; or

(h) reducing compound XII

XII



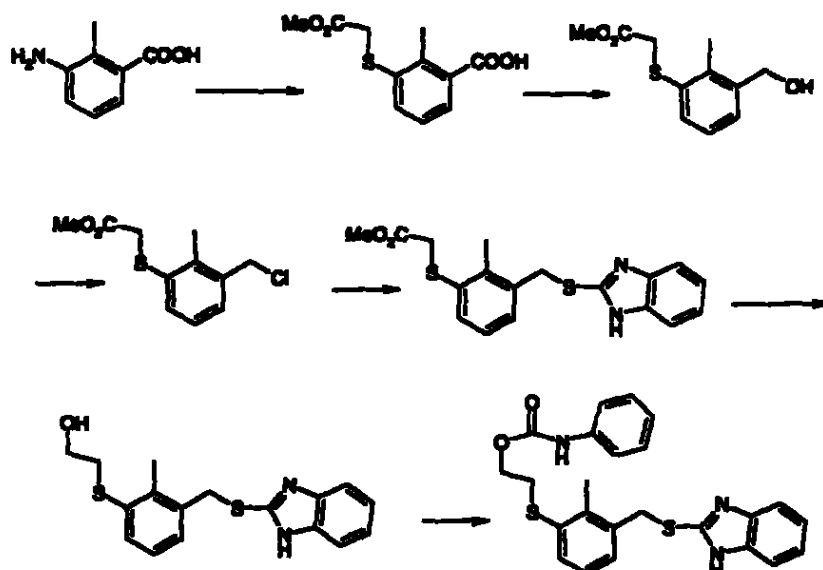
wherein R10 represents $(\text{CH}_2)_4$ or $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-$.

It will be appreciated by those skilled in the art that in the processes of the present invention certain functional groups such as hydroxyl or amino groups in the starting reagents or intermediate compounds may need to be protected by protecting groups. Thus, the preparation of the compounds of formula (I) may involve, at an appropriate stage, the
5 addition and subsequent removal of one or more protecting groups.

The protection and deprotection of functional groups is described in 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2nd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-
10 Interscience (1991).

The compounds of the present invention have anti-*Helicobacter pylori* activity, ie they can be administered to a mammalian patient therapeutically to treat *Helicobacter pylori* infection in the patient and/or to prevent such infection. A further advantage of
15 compounds of the invention is that they are particularly selective for *Helicobacter pylori*.

25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195
200
205
210
215
220
225
230
235
240
245
250
255
260
265
270
275
280
285
290
295
300
305
310
315
320
325
330
335
340
345
350
355
360
365
370
375
380
385
390
395
400
405
410
415
420
425
430
435
440
445
450
455
460
465
470
475
480
485
490
495
500

EXPERIMENTAL**Scheme I****3-[(2-methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]-2-methylbenzoic acid**

3-amino-2-methylbenzoic acid, 11.3 g, was dissolved in H₂O (100ml) and conc. HCL

(15ml) was added at 0°C NaNO₂ (5.5g) in H₂O (40ml) was added to the above

suspension over 30min. The above diazonium salt was kept at 0°C and added slowly (over

40 min) to a solution of methyl thioglycolate, 8.48 g in 50ml of MeOH at 60°C. During the addition, the pH of the reaction medium was kept around 5 - 6 by adding sat. Na₂CO₃ very carefully. After the end of addition, the reaction was heated at 60 to 70°C for

additional 45min. The mixture was cooled to 0°C and pH was adjusted to - 1 with conc.

HCL & extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was evaporated

to give 17.4g of crude 3-[(2-methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]-2-methylbenzoic acid.

methyl 2-[[3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl]acetate

3-[(2-methoxy-2-oxoethyl)sulfanyl]-2-methylbenzoic acid, 15.4 g, was dissolved in 120 ml

THF and cooled on an ice bath. Borane-THF solution, 130 ml (1M in THF) was added

slowly. The reaction was stirred for 1 hour then quenched with ice water, extracted with

EtOAc, dried over Na_2SO_4 , purified by flash chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 20/1$) to give 5 grams of methyl 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate.

methyl 2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate

- 5 Methyl 2-([3-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate, 4.4g was dissolved in 220 ml methylene chloride, treated with thionyl chloride, 5 ml, and stirred at room temp. for 4 hours. The solvents were evaporated to yield 4.3g of methyl 2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate as a slightly brown oil.

- 10 methyl 2-([3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate
2-mercaptobenzimidazole, 2 g, was dissolved in a solution of 10ml water, 30 ml methanol, and 0.53 g NaOH, and cooled on an ice bath. A solution of 3.2 g of methyl 2-([3-(chloromethyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate in 50 ml methanol was added and the reaction was stirred at room temp. for 6 hours. The solvents were evaporated and the
15 residue was partitioned between 600ml CH_2Cl_2 and 300ml of 5% Na_2CO_3 , the org. layer was collected, dried over Na_2SO_4 and evaporated to give 3.1 g methyl 2-([3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate as a light yellow solid.

- 20 2-([3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-ethanol
Methyl 2-([3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)acetate, 5.7 g, was dissolved in 100 ml THF and cooled on a ice-bath. Lithium aluminum hydride, 0.5 g was added portionwise under ca 5 min. After 30 min the reaction was quenched with Glauber salt($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$). Filtration and evaporation afforded 2-([3-((1*H*-
25 benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-ethanol, 4.1 g.
Mass spec.; $\text{M}+\text{H}=331$.

2-([3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)ethyl phenylcarbamate

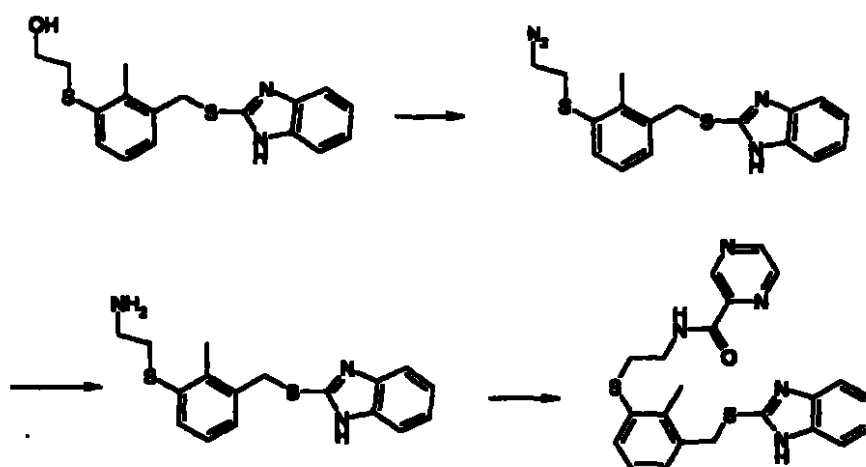
- 30 100 mg of 2-([3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl]sulfanyl)-1-ethanol was dissolved in 2 ml DMF, and 35 mg phenyl isocyanate was added, the mixture was stirred for 18 hours at room temp., and concentrated in vacuo. Purification by reverse

288
263

phase HPLC gave 60 mg 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl phenylcarbamate as a white solid.

Mass spec.: $M+H=450$.

5 **Scheme 2**



2-((3-((2-azidoethyl)sulfanyl)-2-methylbenzyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole

- 10 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)-1-ethanol, 0.165 g, triphenylphosphine, 0.184 g, and sodium azide, 0.13 g, were combined with stirring in 4 ml DMF on an ice bath, carbon tetrabromide, 0.25 g, was added, and the reaction was allowed to proceed for 18 hours. 20 ml methylene chloride was added, the resulting suspension was filtered, the solids were rinsed with methylene chloride and the filtrate
- 15 washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and evaporated. Purification of the residue by flash chromatography (silica gel, EtOAc/Hexane = 1:5) gave 2-((3-((2-azidoethyl)sulfanyl)-2-methylbenzyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole, 0.85 g. Mass spec.: $M+H=356$

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethylamine

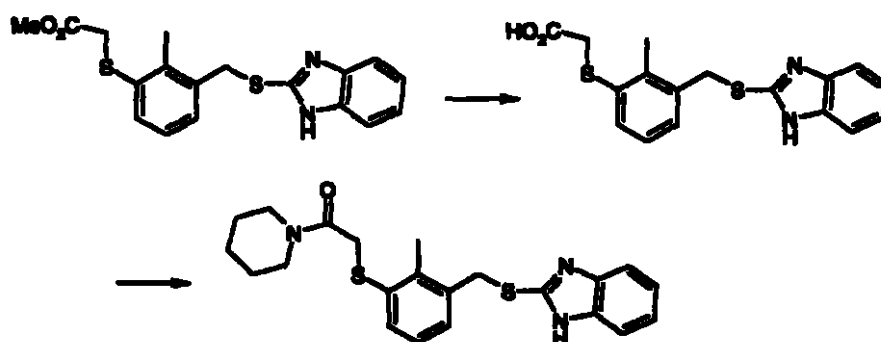
- 20 2-((3-((2-azidoethyl)sulfanyl)-2-methylbenzyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole, 0.42 g, was added to a suspension of 0.3 g lithium aluminum hydride in 10 ml THF over an ice bath. After 45 minutes, the reaction was quenched with $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ until H_2 evolution ceased. The mixture was filtered, evaporated, dissolved in ethyl acetate and extracted

with 1N HCl. The aqueous layer was washed with ethyl acetate and evaporated to give 275 mg of 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethylamine as a white solid. Mass spec.; M+H=330

5 ***N*-[2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-2-pyrazinecarboxamide**

To a solution of 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethylamine (658 mg), 2-pyrazinecarboxylic acid (248 mg), diisopropylethylamine (1 ml) and DMF (8 ml) was added HBTU (829 mg). The resulting
10 mixture was stirred overnight. The mixture was transferred to a sep. funnel and diluted with EtOAc (200 ml) and washed with water (2 x 100 ml). The organic layer was washed with Sat. Brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by reverse phase HPLC, C18 column (10-100% MeCN/H₂O) to give *N*-[2-((3-
15 ((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-2-pyrazinecarboxamide as 600mg white solid. Mass spec.; M+H=436

Scheme 3



20

2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)acetic acid
Methyl 2-((3-((1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)acetate,
0.68 g, was dissolved in 14 ml MeOH and treated with excess LiOH dissolved in 2 ml H₂O
25 for 1 h. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between 100 ml 5% Na₂CO₃ and 100ml EtOAc. The aq layer was collected and the pH was adjusted to about 4

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

with 4M HCl. The aq layer was extracted with a 2:1 ethyl acetate/THF mixture. The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated to leave 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)acetic acid as a white solid, 0.5 g.

5

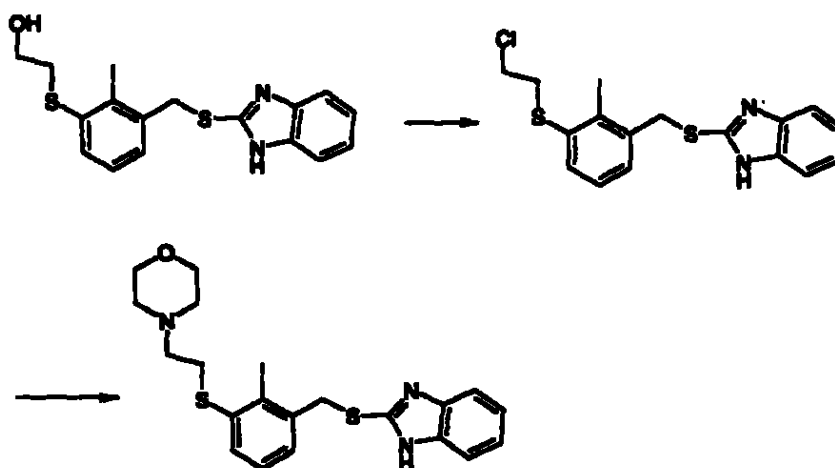
2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone

100 mg of 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)acetic acid was dissolved in 2 mL of DMF, 30 mg piperidine and 120 mg of HBTU were added.

10 The mixture was stirred for 18 hours, diluted with ethyl acetate, washed with 5% NaHCO_3 , saturated NaCl, dried over MgSO_4 , and evaporated to give 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone, 110 mg. Mass spec.: $\text{M}+\text{H}=412$.

15

Scheme 4



20

2-({3-[(2-chloroethyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl}sulfanyl)-1*H*-benzimidazole

0.38 g 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-ethanol was combined with 5 mL CH_2Cl_2 and cooled to 0°C . Excess SOCl_2 was added. Cold bath

removed. Suspension stirred at RT for 2 hours. Concentrated in vacuo, 0.39 g crude 2-((3-[(2-chloroethyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole obtained.

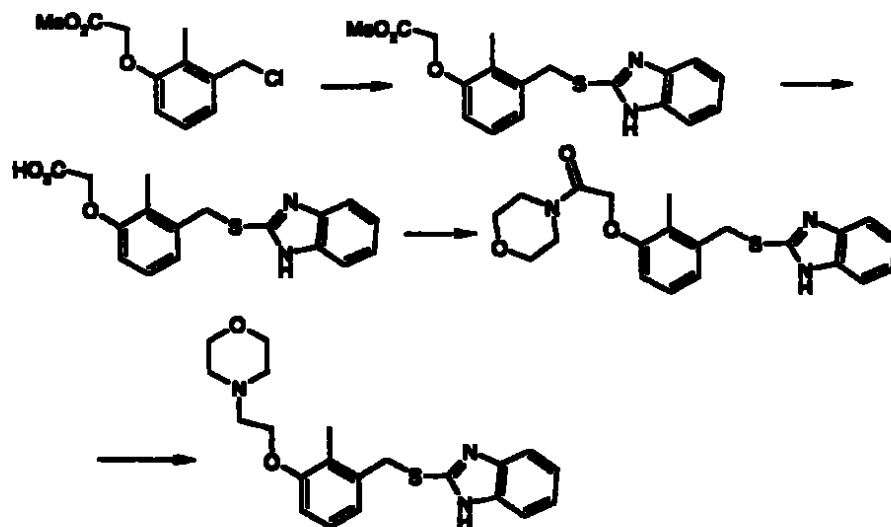
2-[(2-methyl-3-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole
5 2-((3-[(2-chloroethyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole, 0.202 g, 1.3 ml morpholine, 3 ml DMF, and 1 ml DMSO combined and warmed at 80°C for 1 day. Diluted to 100ml with ethyl acetate. Washed with water, brine (2X), dried over MgSO₄, evaporated to give a thick oil. Purified via preparative HPLC to give 2-[(2-methyl-3-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole as a fine powder, 0.12
10 g. Mass spec.; M+H=400.

Compound 113 can be prepared by a similar scheme by using 2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazole in place of morpholine.

15 Compound 114 can be prepared by a similar scheme by using 1*H*-triazole in place of morpholine.

Scheme 5

20



methyl 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}acetate

2-mercaptobenzimidazole, 2 g, was dissolved in a solution of 10ml water, 30 ml methanol, and 0.53 g NaOH, and cooled on an ice bath. A solution of 3.2 g of methyl 2-{3-(chloromethyl)-2-methylphenoxy}acetate in 50 ml methanol was added and the reaction was stirred at room temp. for 6 hours. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between 600ml CH₂Cl₂ and 300ml of 5% Na₂CO₃, the org. layer was collected, dried over Na₂SO₄ and evaporated to give 3.1 g methyl 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}acetate as a light yellow solid.

2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}acetic acid

Methyl 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}acetate, 0.68 g, was dissolved in 14 ml MeOH and treated with excess LiOH dissolved in 2 ml H₂O for 1 h. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between 100 ml 5% Na₂CO₃ and 100ml EtOAc. The aq layer was collected and the pH was adjusted to about 4 with 4M HCl. The aq layer was extracted with a 2:1 ethyl acetate/THF mixture. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and evaporated to leave 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}acetic acid as a white solid, 0.5 g.

2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}-1-(4-morpholinyl)-1-ethanone

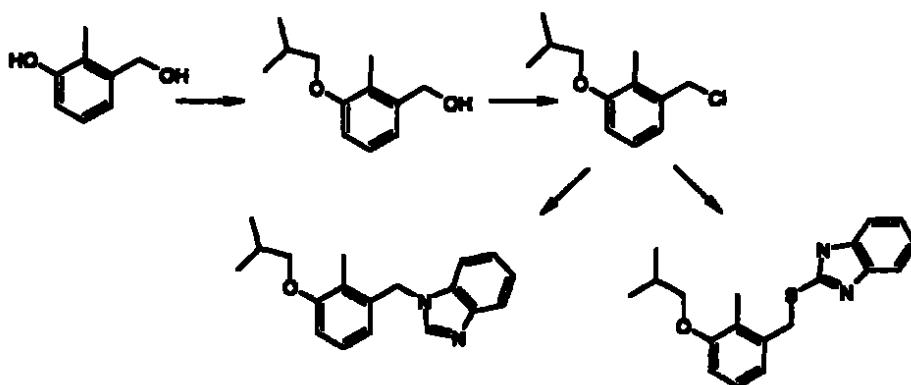
100 mg of 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}acetic acid was dissolved in 2 mL of DMF, 30 mg morpholine and 120 mg of HBTU were added. The mixture was stirred for 18 hours, diluted with ethyl acetate, washed with 5% NaHCO₃, saturated NaCl, dried over MgSO₄, and evaporated to give 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}-1-(4-morpholinyl)-1-ethanone, 110 mg.

2-{[2-methyl-3-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]benzyl]sulfanyl}-1*H*-benzimidazole

2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenoxy}-1-(4-morpholinyl)-1-ethanone, 0.7 g, was dissolve in 20 ml THF. 0.2 g lithium aluminum hydride was added, and the mixtue was warmed to 70°C for 45 minutes. Na₂SO₄·10H₂O was added, the mixture was filtered, concentrated and purified by column chromatography (SiO₂, ethyl

acetate) to give 2-({2-methyl-3-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]benzyl}sulfanyl)-1*H*-benzimidazole as a white foam, 0.42 g.

5 **Scheme 6**



(3-isobutoxy-2-methylphenyl)methanol

10 2-Methyl-3-hydroxymethylphenol [prepared by lithium aluminum hydride reduction of 2-methyl-3-hydroxybenzoic acid], 1 g, isobutyl bromide, 1.6 ml, and K_2CO_3 , 3g, were combined in 10 ml DMF and stirred at 70°C for 1 day. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to give (3-isobutoxy-2-methylphenyl)methanol as a yellow waxy solid, 1.15 g.

15

1-(3-isobutoxy-2-methylphenyl)-1*H*-benzimidazole

0.5 g (3-isobutoxy-2-methylphenyl)methanol was dissolved in 3 ml CH_2Cl_2 , and 0.7 ml $SOCl_2$ was carefully added. The mixture was stirred for 30 min., then concentrated to give crude 1-(chloromethyl)-3-isobutoxy-2-methylbenzene. The crude chloride sample was
20 dissolved in 3 ml DMF, and 0.26 g benzimidazole and 0.6 g K_2CO_3 were added. The suspension was stirred at rt overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to give a residue which was purified by flash chromatography, silica gel, 20-50% ethyl acetate/Hexane. 1-(3-isobutoxy-

2-methylbenzyl)-1*H*-benzimidazole was thus obtained as an off-white solid, 0.6g. Mass spec.; $M+H=295$.

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole

5 2-mercaptobenzimidazole, 2 g, was dissolved in a solution of 10ml water, 30 ml methanol, and 0.53 g NaOH, and cooled on an ice bath. A solution of 3.2 g 1-(chloromethyl)-3-isobutoxy-2-methylbenzene in 50 ml methanol was added and the reaction was stirred at room temp. for 6 hours. The solvents were evaporated and the residue was partitioned between 600ml CH_2Cl_2 and 300ml of 5% Na_2CO_3 , the org. layer was collected, dried over
10 Na_2SO_4 and evaporated to give 3.1 g 2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole as a light yellow solid.

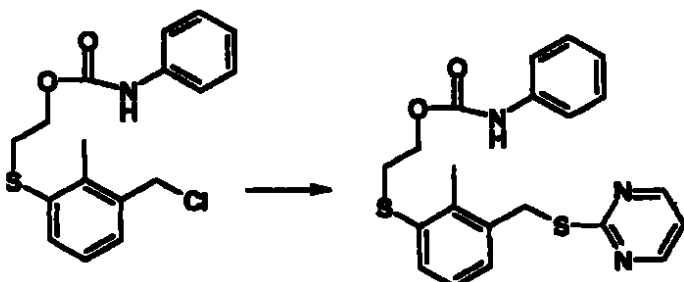
Compound 105 can be made by a similar scheme by using 2-mercaptoindole in place of 2-mercaptobenzimidazole.

15

Compound 110 can be made by a similar scheme by using 2-mercaptobenzothiazole in place of 2-mercaptobenzimidazole.

Compound 111 can be made by a similar scheme by using 2-mercaptobenzoxazole in place
20 of 2-mercaptobenzimidazole.

Scheme 7



282
270

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 2-(2-thienyl)ethylcarbamate;

5 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl methylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 2-methylphenylcarbamate;

10

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3-methoxyphenylcarbamate;

15 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 4-fluorophenylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl benzylcarbamate;

20 methyl 3-([2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethoxy]carbonyl)amino)benzoate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3,4-dichlorobenzylcarbamate;

25

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3,4-difluorophenylcarbamate;

30 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl phenyl dicarbonimidoate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3-bromophenylcarbamate;

5 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3-methylbenzylcarbamate;

ethyl 2-([2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethoxy]carbonyl)amino)-3-phenylpropanoate;

10

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3,5-dimethyl-4-isoxazolylcarbamate;

15 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3-acetylphenylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl benzoylcarbamate;

20 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 4-chloro-2-methylphenylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 4-methoxybenzylcarbamate;

25

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 3,4-dichlorophenylcarbamate;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl 4-(dimethylamino)phenylcarbamate;

30

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl 2,5-dichlorophenylcarbamate;

5 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl 3,5-dimethoxyphenylcarbamate;

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl 2,4-dimethoxyphenylcarbamate;

10

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl (1*R*)-1-phenylethylcarbamate;

ethyl 4-((2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethoxy)carbonyl)amino)benzoate;

15

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl 2-ethylphenylcarbamate;

20 2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl 4-fluorobenzoylcarbamate;

2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethylamine;

25 *N*-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]benzamide;

N-[2-((3-((1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]cyclohexanecarboxamide;

30

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-2-[(4*S*)-2,5-dioxoimidazolidinyl]acetamide;

tert-butyl 4-({[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]amino}carbonyl)-1-piperidinecarboxylate;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-2-pyrazinecarboxamide;

2-(1-adamantyl)-*N*-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]acetamide;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7*H*-purin-7-yl)acetamide;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-2-furamide;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-5-nitro-2-furamide;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-2-thiophenecarboxamide;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-1-benzofuran-2-carboxamide;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl]-1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide;

N-[2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]nicotinamide;

5 *N*-[2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-4-quinolinecarboxamide;

N-[2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-3,5-dimethyl-4-isoxazolecarboxamide;

10 *N*-[2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-5-isoxazolecarboxamide;

2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)acetamide;

15 2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-cyclopropylacetamide;

2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-(1,3-benzodioxol-5-ylmethy)acetamide;

20 2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)-1-(1-piperidinyl)-1-ethanone;

25 2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-(2-furylmethyl)acetamide;

2-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl)sulfanyl)-*N*-cyclohexylacetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(tetrahydro-2-furanylmethyl)acetamide;

5 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-cyclopentylacetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(2-thienylmethyl)acetamide;

10 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]acetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)acetamide;

15

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-benzylacetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(2,5-dimethoxyphenethyl)acetamide;

20

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]acetamide;

25 2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]acetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(3,3-diphenylpropyl)acetamide;

30

293
276

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-phenethylacetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(4-methoxyphenethyl)acetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-hexylacetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-isobutylacetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)acetamide;

N'-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)acetyl]-2-furohydrazide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-octahydro-1(2*H*)-quinoliny-1-ethanone;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(benzyloxy)acetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-1-ethanone;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-[6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2(1*H*)-isoquinoliny]-1-ethanone;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-*N*-(4-butylphenyl)acetamide;

2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)-1-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-ethanone;

2-[(2-methyl-3-[(2-(4-morpholinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole;

2-[(2-methyl-3-[(2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole;

2-({3-[(1*H*-imidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate;

2-[(2-methyl-3-[(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl)phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate;

2-[(2-methyl-3-[(2-pyrimidinylsulfanyl)methyl]phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate;

2-[(2-methyl-3-[(1-phenyl-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)sulfanyl]methyl)phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate;

2-[(3-[(4,5-diphenyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfanyl]methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate;

2-({3-[(3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate;

2-({3-[(1,3-benzoxazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate;

2-({2-methyl-3-[(2-pyridinylsulfanyl)methyl]phenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate;

2-({2-methyl-3-[(4-pyridinylsulfanyl)methyl]phenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate;

5

2-[(2-methyl-3-[(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]phenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate;

2-({2-methyl-3-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]phenyl}sulfanyl)ethyl phenylcarbamate;

10

2-[(3-[(5-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl)-2-methylphenyl)sulfanyl]ethyl phenylcarbamate;

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-*N'*-phenylurea;

15

N-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-2-methylphenyl)sulfanyl)ethyl]-*N'*-(2-pyrazinyl)urea;

20

6-[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfanyl]methyl}-2-methylphenyl)sulfanyl)ethoxy]-3-nitroimidazo[1,2-*b*]pyridazine;

2-[(2-methyl-3-[(2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole;

25

2-[(2-methyl-3-[(2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-2-yl)ethyl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl]-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine;

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole;

30



2-({2-methyl-3-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]benzyl}sulfanyl)-1*H*-benzimidazole;

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1*H*-indole;

5 2-[(3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethoxy}-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole;

2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yloxy)benzyl}sulfanyl)-1*H*-benzimidazole;

10

2-([3-([2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole;

2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl)-1*H*-

15

benzimidazole;

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1,3-benzothiazole;

2-[(3-isobutoxy-2-methylbenzyl)sulfanyl]-1,3-benzoxazole;

20

2-([3-(isobutyl)sulfanyl]-2-methylbenzyl)sulfanyl)-1*H*-benzimidazole;

2-[(2-methyl-3-([2-(2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethyl]sulfanyl)benzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole;

25

2-[(2-methyl-3-([2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl]sulfanyl)benzyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazole;

ethyl 2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-yl)sulfanyl]benzyl)sulfanyl)-1*H*-

30

benzimidazole-5-carboxylate;

1-(2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ylsulfanyl)benzyl]sulfanyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl)-1-propanone;

5 2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ylsulfanyl)benzyl]sulfanyl)-1*H*-benzimidazol-5-amine;

(2-([2-methyl-3-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadec-1-ylsulfanyl)benzyl]sulfanyl)-1*H*-benzimidazol-5-yl)methanol;

10

2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methoxyphenoxy}-1-ethanol;

2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methoxyphenoxy}ethyl phenylcarbamate;

15 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-chlorophenoxy}-1-ethanol; and

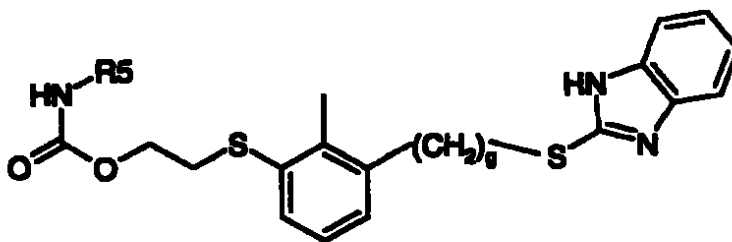
2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-chlorophenoxy}ethyl phenylcarbamate;

20 *N*-{[2-({3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)methyl]-2-methylphenyl}sulfanyl)ethoxy]carbonyl}phenylalanine;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

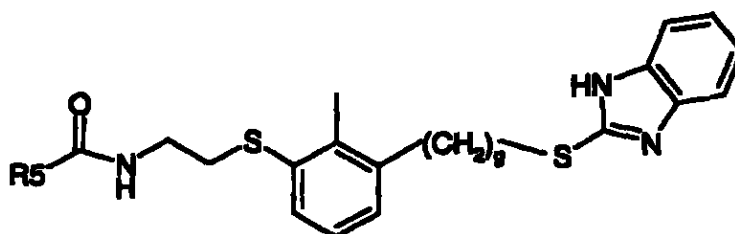
8. A compound according to claim 1, wherein the compound is selected from compounds II, III, IV and V

II

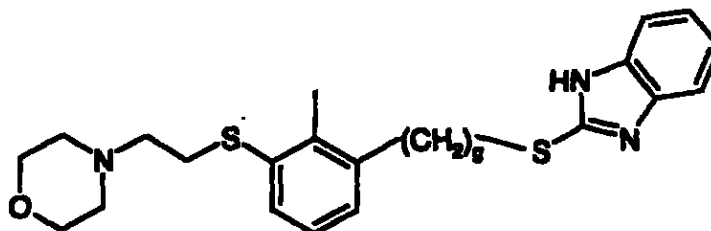


25

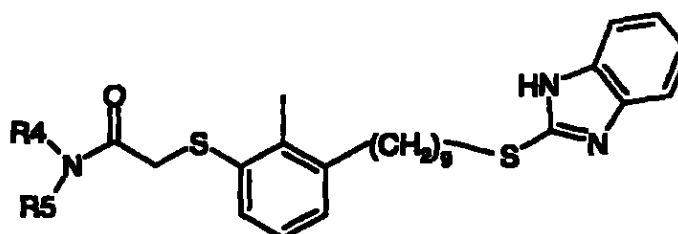
III



IV



V



5

9. A compound according to any preceding claim for use as a medicament.

10. A pharmaceutical formulation including a compound according to any preceding claim and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

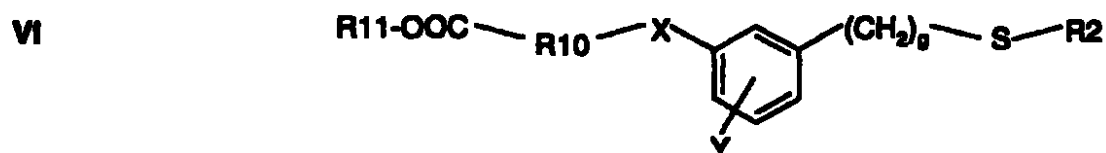
10

11. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8, in the manufacture of a medicament, for the therapeutic and/or prophylactic treatment of *Helicobacter pylori* infection in a mammalian host.

12. A method of therapeutically treating and/or preventing *Helicobacter pylori* infection in a mammal, comprising administering to the mammal a compound according to any one of claims 1 to 8.

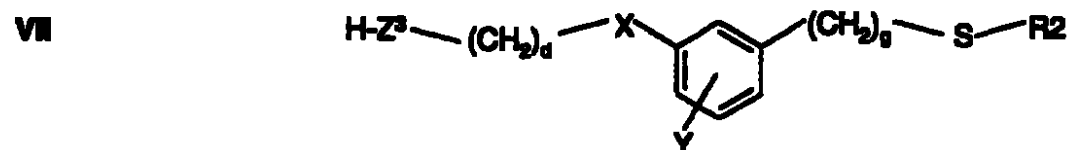
13. A process for preparing a compound according to any one of claims 1 to 8, wherein the process comprises:-

(a) reducing compound VI



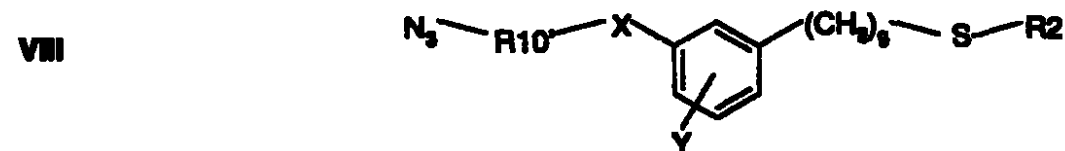
wherein R10 represents $(\text{CH}_2)_4$ or $-(\text{CH}_2)_7-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ and R11 represents H or C1 to C6 alkyl; or

(b) reacting compound VII with R6-NCO



wherein Z^3 represents O or NH; or

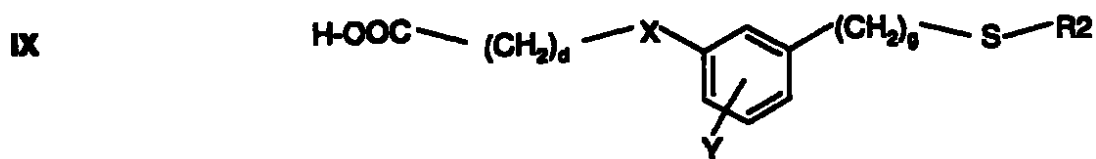
(c) reducing compound VIII



wherein R10' represents a bond, $(\text{CH}_2)_4$ or $-(\text{CH}_2)_7-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$; or

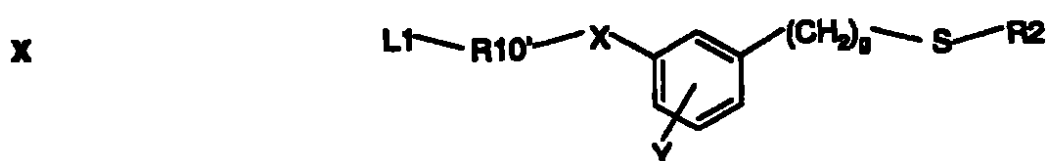
(d) reacting compound VII with $R_6\text{-COOH}$; or

(e) reacting compound IX with $\text{NH-R}_4\text{-R}_5$; or



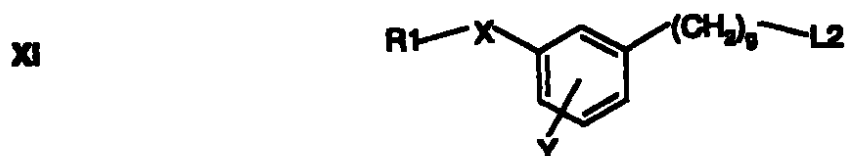
3

(f) reacting compound X with $\text{NH-R}_4\text{-R}_5$



10 wherein L1 represents a leaving group and R10' represents $(\text{CH}_2)_d$ or $-(\text{CH}_2)_k\text{-O-(CH}_2)_k-$; or

(g) reacting compound XI with $\text{R}_2\text{-SH}$

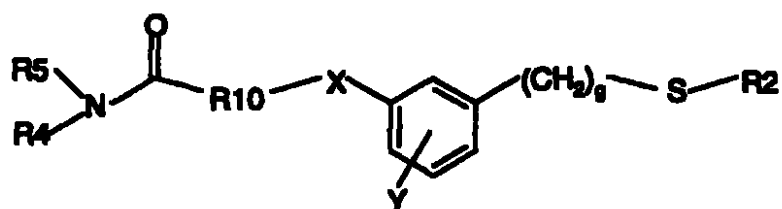


15 wherein L2 represents a leaving group; or

(h) reducing compound XII

120

XII

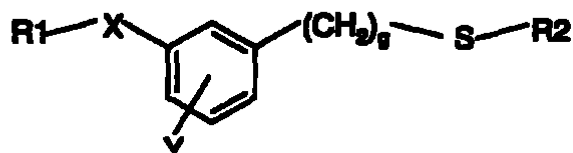


wherein R10 represents (CH₂)₄ or -(CH₂)₄₋₁-O-(CH₂)₆-.

ABSTRACT**COMPOUNDS**

- 5 The invention relates to compounds of formula I which have anti-*Helicobacter pylori* activity.

I



286



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

Radicación : 89004360 00000000

Folios: 382

Fecha (AMD): 2000-11-07 15:34:49

Trámite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (2)
- Reivindicaciones (13)
- Resumen (4)
- Comprobante de Pago (2)

- []
- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-84360

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES:

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 9 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

305
238

1^o EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-84360

Concepto Técnico no 20/6 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/10

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | |
|--|---|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-c). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene una o más reivindicaciones. |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

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

Bogotá, D.C., Nov 28/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

306
289

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO N° 20/6

EXPEDIENTE N° 0-84360

IPC A61K 31/10

- ✕ Debe tenerse en cuenta que el título debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe modificarse de forma tal que en el se indique el nombre o grupo químico de los compuestos de la invención; ya que de la forma en la cual se encuentra es muy general y no cumple con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

Debe tenerse en cuenta que el signo de la unidad de medida de tiempo horas, debe representarse según el sistema exigido (sistema internacional). Por este motivo, debe revisarse y corregirse dicha unidad en el texto de la solicitud.

Al corregir el título debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 28 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010**

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-84360

AUTO 4013

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

28 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C.,

30 NOV 2000

Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia