



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

00-28650

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** BENZIMIDAZOLES SUSTITUIDOS POR CICLOALQUILO,

SU OBTENCION Y USO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A 61 K 31/415 // 31/165

71. **SOLICITANTE** BASF AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO Ludwigshafen, Alemania.

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 18-04-2000

202099



DE
DE
N

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
REGISTRACION: 00000000000000000000
Fecha (REC): 2000-04-18 15:43:55
Trámite: 002 PATENTES D. REGIS NO/ 42: PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
CANTO: 01 ACTUACION

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

67056 Ludwigshafen

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.

Ciudad

BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1- Dr. Wilfried LUBISCH

2- Dr. Michael KOCK

3- Dr. Thomas HOGER

4- Dr. Roland GRANDEL

5- Dr. Sabine SCHULT

6- Dr. Reinhold MULLER

Identificación

1 - Häuserstr 15, 69115 Heidelberg, Alemania

Dirección

2 - Lillengasse 80, 67105 Schifferstadt, Alemania

3 - Rathenastr. 12, 68535 Edingen-Necharhausen, Alemania

4 - Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Alemania

5 - Dr. Eduard-Orth-Str. 13, 67346 Speyer, Alemania

Ciudad

6 - Thüringer Str. 3, 67105 Schifferstadt, Alemania

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**BENZIMIDAZOLES SUSTITUIDOS POR CICLOALQUILO,
SU OBTENCION Y USO**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE.

22 de Abril de 1999

199 18 211-6

Convención de París.

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 0361-801-177-3

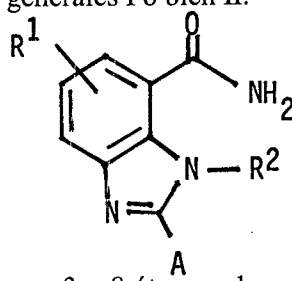
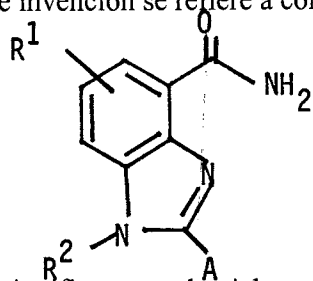
RCB/mmm-Jd-2338

50 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/415 113/165 18 ABR 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de las fórmulas generales I o bien II:



donde
A

significa un carbociclo saturado o monoinsaturado con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden tener adicionalmente un anillo benceno condensado, cuyos anillos pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o dos radicales R^3 idénticos o diferentes, así como el radical R^4 , y

R^1 hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1-C_4$ -alquilo, significando

R^{11} y R^{12} , cada uno independientemente del otro, hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo y

R^{13} hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo o fenilo,
y

Continúa....

ANEXOS DE LA SOLICITUD

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



Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC



Recibo de la tasa respectiva



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



Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud



Traducción oficial



Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:



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

Traducción simple



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



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

FIRMA

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

CONTINUACION RESUMEN:

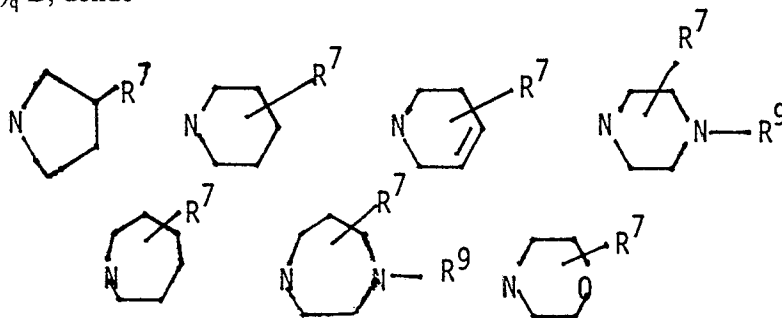
R^2 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo y

R^3 significa C_1 - C_6 -alquilo, OH, O- C_1 - C_4 -alquilo, OC- C_4 -alquil-fenilo, $NR^{11}R^{12}$, fenilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, CF_3 , $COOH$, $COOC_1$ - C_4 -alquilo, $CONH$ - C_1 - C_4 -alquilo, $CONH_2$, pudiendo los anillos fenilo estar sustituidos aún por, como máximo, dos radicales R^{31} idénticos o diferentes, y

R^{31} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, OC- C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

R^4 significa $-(O)_p$ -(CH_2) $_q$ -B, donde

B es $NR^{41}R^{42}$



Significando

p 0 y 1 y

q 0, 1, 2 ó 3, pudiendo, cuando $q = 0$ p también ser igual a 0, y

R^{41} significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, $(CH_2)_r$ -E y

R^{42} significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y

r es 0, 1, 2, 3, 4 y

E significa fenilo, que puede llevar aún como máximo dos radicales R^{72} , y, cuando $r \neq 0, 1$, también $NR^{11}R^{12}$, NH - C_1 - C_4 -alquil-fenil pirrolidina, piperidina, dihidropiperidina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituida aún por C_1 - C_6 -alquilo y C_1 - C_6 -alquil-fenilo, y homopiperacina, que puede estar sustituida aún por C_1 - C_6 -alquilo y C_1 - C_4 -alquil-fenilo, y

R^7 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{71} idénticos o diferentes, y

R^{71} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y

R^{72} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y

R^8 significa C_1 - C_6 -alquilo, fenilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{81} idénticos o diferentes, y

R^{81} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquilo. Cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y

R^9 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{91} idénticos o diferentes, y

R^{91} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro $NR^{11}R^{12}$,

así como sus formas tautómeras, sus formas enantiómeras y diastereómeras posibles, los isómeros cis-trans en los anillos A y sus prodrogas.

Benzimidazoles sustituidos por cicloalquilo, su obtención y uso

5 Descripción

El presente invento se refiere a novedosos benzimidazoles, su obtención y el uso de los mismos como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30) para la obten-
10 ción de medicamentos.

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), o bien poli(ADP-ri-
bosa)sintasa (PARS), como también se denomina, es una enzima
reguladora, que se encuentra en núcleos de células (K. Ikai et
15 al., *J. Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Se supone,
que la PARP juega un papel en la reparación de fracciones de
ADN (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Daños o
fracciones de las cadenas de ADN activan a la enzima PARP, la
que, una vez activada, cataliza la transferencia de la ADP-Ri-
20 bosa a partir del NAD (S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.*, 1984, 11,
1-69). De este modo se libera nicotinamida a partir del NAD.
La nicotinamida es transformada bajo consumo del portador de
energía ATP por medio de otras enzimas nuevamente en el NAD.
De manera que una sobreactivación de la PARP llevaría a un
25 alto consumo no fisiológico del ATP y esto resulta en caso ex-
tremo en daños en la células y la muerte de las mismas.

Es sabido, que radicales, tales como el anión peróxido, NO y
peróxido de hidrógeno en células pueden causar daños en el
30 ADN, activando así la PARP. La formación de altas cantidades
de radicales se observa en una serie de estados patofisiológi-
cos y se supone, que esta acumulación de radicales produce o

contribuye a los daños observados en las células u órganos. A estos pertenecen, por ejemplos, los estados isquémicos de órganos, como en la apoplejía, el infarcto del corazón (C. Thiernemann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) o la isquemia de los riñones, pero también en daños de reperfusión, tal y como se presentan, por ejemplo, tras la lisis en el infarto del corazón (ver arriba: C. Thiernemann et al.). La inhibición de la enzima PARP puede ser, por tanto, un medio para impedir estos daños por lo menos parcialmente o moderarlos. De manera, que los inhibidores de PARP pueden representar un nuevo principio terapéutico para el tratamiento de una serie de enfermedades.

La enzima PARP influye en la reparación de daños de ADN y podría, por tanto, jugar un papel también en la terapia de enfermedades cancerosas, ya que en combinación con sustancias citostáticamente activas

Ejemplos no limitativos de tumores son: leucemia, glioblastomas, linfomas, melanomas, mama-carcinomas y carcinomas cervicales.

Además, se ha encontrado, que los inhibidores de PARP pueden presentar un efecto inmunosupresivo (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

También se ha descubierto, que la PARP está implicada en enfermedades inmunológicas o bien enfermedades, en las que el sistema inmune juega un importante papel, como por ejemplo, artritis y choque séptico, y que los inhibidores de PARP pueden influir favorablemente en el transcurso clínico (H. Kröger et al. *Infammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheu-*

matol. Int. 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

5 Por PARP en el sentido del presente invento también se entienden las isoenzimas de la enzima PARP arriba descrita.

Además, el inhibidor de la PARP, 3-aminobenzamida, presentó efectos protectores en el modelo para el colapso circulatorio
10 (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

También hay indicaciones experimentales, en el sentido que los inhibidores de la enzima PARP podrían ser útiles para el tratamiento de Diabetes mellitus (V. Burkart et al. *Nature Med.*
15 1999, 5, 314-319).

Los benzimidazoles se han descrito en numerosos ocasiones. Por ejemplo, en la DE 38 30 060 se revelan derivados alquilados como inhibidores de la agregación de eritrocitos. En la DE 35
20 22 230 se menciona un derivado de éster del 2-fenilbenzimidazol como inhibidor de la agregación de trombocitos. 2-Fenilbenzimidazoles sustituidos por halógeno, que llevan radicales amina sustituidos en el anillo fenilo están descritos en la WO 98/06703 como antagonistas de MCP-1.

25 También son conocidos los 2-fenil-benzimidazoles en los que el grupo benzimidazol está sustituido por un grupo amida. Los derivados de 5-amido del 2-fenilbenzimidazol, que llevan radicales alquilo en el anillo fenilo están descritos en la WO
30 94/12461 como inhibidores de la cAMP-fosfodiesterasa. Para derivados análogos se ha encontrado en la DE 35 46 575 (p.ej. ejemplo 15), que estos compuestos producen efectos inotrópicos

positivos. En la WO 97/48697 también se describen derivados de 4-amido, que llevan un radical piridilo en la posición 3, como inhibidores de la cAMP-fosfodiesterasa.

- 5 La síntesis de 2-fenil-benzimidacil-4-amidas está descrita en J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307. Compuestos análogos, que llevan aún una cadena de alquilo sustituida en el radical amida, y que deben tener un efecto citotóxico, se mencionan en J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819. Por el contrario,
- 10 en la WO 97/04771 se indican benzimidazol-4-amidas que inhiben la PARS. Allí se describen como efectivos, especialmente, los derivados que llevan un anillo fenilo en la posición 2, cuyo anillo puede estar sustituido aún por un sustituyente simple, como p. ej. nitro, metoxi y CF₃. Aunque estas sustancias
- 15 presentan, en parte, una buena inhibición de la enzima PARP, los derivados allí descritos tienen la desventaja, que son poco o no solubles en soluciones acuosas, por lo que no pueden ser aplicados como soluciones acuosas.
- 20 También se han descrito benzimidazoles, que llevan radicales cicloalquilo en la posición 2. Por ejemplo, en F. Pellicciari et al., Arch. Pharm. 1985, 318, 393-399 se mencionan derivados de 2-ciclohexilo que pueden llevar en la posición 1 aún alquilamidas, o en Ann. 1952, 575, 162, donde también se describen
- 25 derivados de metilo, en los que el grupo metilo se encuentra en el aromático de benzimidazol. 2-Cicloalquil-benzimidazoles, en los que el anillo aromático está sustituido por grupos cloro o grupos nitro, se describen, por ejemplo, en la DE 2649125, E. Seuer et al., Farmaco 1997, 52, 99 y M. Benchidmi et al., Bull. Soc. Chim. Belg. 1995, 104, 605-612. Derivados de
- 30 ácido benzimidazol-5-carboxílico, que llevan radicales ciclo-pentandiona en la posición 2, se mencionan en Ann., 1893, 273,

320. Benzimidazoles, en cuyo anillo aromático están anelados anillos lactama, se describen en la DE 2732951 y en W. Saal et al., *J.Med.Chem.* 1989, 32, 1481-1491. Sin embargo, nunca se han descrito benzimidauoles con anillos carbocíclicos en la posición 2, que llevan un grupo amida en el anillo benzimidazol o que llevan un grupo amida, especialmente en la posición 4 del anillo benzimidazol.

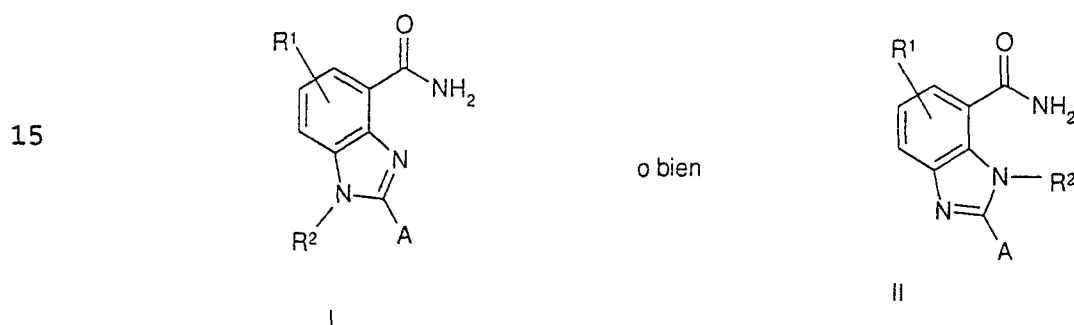
En una serie de terapias, por ejemplo, de apoplejía, se aplican las sustancias intravenosamente como solución de infusión. Para lo cual es necesario, disponer de sustancias, aquí inhibidores de PARP, que son suficiente solubles en agua a valores pH fisiológicos o valores pH aproximados (p.ej.: valores pH de 5 a 8), de modo que puede prepararse una solución de infusión. Sin embargo, muchos de los inhibidores de PARP descritos, especialmente, los inhibidores de PARP más activos, tienen la desventaja, que son poco o insolubles en agua a estos valores pH, siendo, por tanto, inapropiados para aplicaciones intravenosas. Tales sustancias activas sólo se pueden aplicar con auxiliares que les proporcionan la solubilidad en agua (ver WO 97/04771). Estos auxiliares, por ejemplo, polietilenglicol y sulfóxido de dimetilo, tienen, frecuentemente, efectos secundarios o son aún incompatibles. Inhibidores de PARP bien efectivos suficientemente solubles en agua no se han descrito hasta la fecha.

Sorprendentemente, se ha encontrado, que benzimidazoles, que en el anillo imidazol llevan un carbociclo saturado o monoin-saturado, son inhibidores muy eficaces, los que por incorporación del radicales amina alifáticos facilitan la formación de

sales con ácidos, presentando, por consiguiente, una solubilidad en agua marcadamente mejorada.

5 En el presente invento se describen nuevos derivados de benzimidazol de la fórmula general I o bien II, que representan potentes inhibidores de PARP y que son al mismo tiempo suficientemente solubles en agua para poder aplicarlos como solución de infusión.

10 El objeto del presente invento son benzimidazoles sustituidos de las fórmulas generales I y II:



20 donde

A significa un carbociclo saturado o monoinsaturado con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden tener adicionalmente un anillo benceno condensado, cuyos anillos pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o dos radicales R^3 idénticos o diferentes, así como el radical R^4 , y

25

R^1 hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, significando

30

35

R^{11} y R^{12} , cada uno independientemente del otro, hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo y

R^{13} hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo o fenilo, y

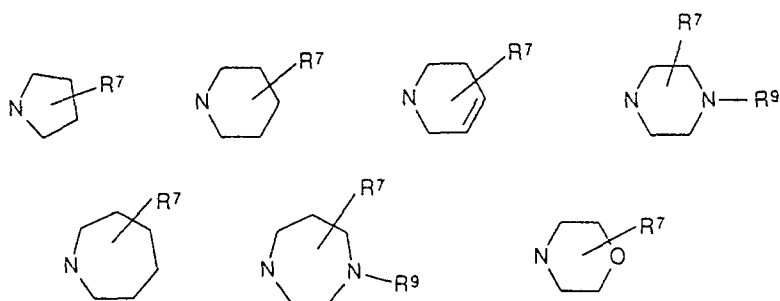
R^2 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo y

R^3 significa C_1 - C_6 -alquilo, OH, O- C_1 - C_4 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquil-fenilo, $NR^{11}R^{12}$, fenilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, CF_3 , $COOH$, $COOC_1$ - C_4 -alquilo, $CONH$ - C_1 - C_4 -alquilo, $CONH_2$, pudiendo los anillo fenilo estar sustituidos aún por, como máximo, dos radicales R^{31} idénticos o diferentes, y

R^{31} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

R^4 significa $-(O)_p-(CH_2)_q-B$, donde

B es $NR^{41}R^{42}$ y



significando

p 0 y 1 y

- q 0, 1, 2 ó 3, pudiendo, cuando $q = 0$ p también ser igual a 0, y
- 5 R⁴¹ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, (CH₂)_r-E y
- R⁴² significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, -CO-R⁸, SO₂-R⁸,
-(C=N)-R⁸ y -(C=N)-NHR⁸ y
- 10 r es 0,1,2,3,4 y
- E significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo dos radicales R⁷², y, cuando $r \neq 0,1$, también NR¹¹R¹², NH-C₁-C₄-alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, dihidro-
15 piperidina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituida aún por C₁-C₆-alquilo y C₁-C₄-alquil-fenilo, y homopiperacina, que puede estar sustituida aún por C₁-C₆-alquilo y C₁-C₄-alquil-fenilo, y
- 20 R⁷ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁷¹ idénticos o diferentes, y
- 25 R⁷¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NR¹¹R¹², y
- R⁷² significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NR¹¹R¹², y
- 30 R⁸ significa C₁-C₆-alquilo, fenilo, C₁-C₄-alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁸¹ idénticos o diferentes, y
- 35

R⁸¹ significa OH, C₁-C₅-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NR¹¹R¹², y

5 R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₄-alquil-fenilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁹¹ idénticos o diferentes, y

10 R⁹¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NR¹¹R¹².

10

Para A se prefieren carbociclos, que están por lo menos mono-sustituídos. Carbociclos preferidos son: tetralina, indano, cicloheptano, ciclohexano, ciclopentano, ciclobutano y ciclopropano.

15

Se prefieren los compuestos de las fórmulas I y II, donde A significa un anillo ciclohexano, R¹, R² y R³ significan hidrógeno y R⁴ tiene los significados arriba indicados, siendo p igual a 0 y 1 y q igual a 0, 1 y 2, R⁴¹ y R⁴², significan in-
20 dependientemente hidrógeno y C₁-C₄-alquilo, R⁷ es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y fenilo, R⁹ es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₁-C₂-alquil-fenilo, y R⁴ puede estar en las posiciones 3 y 4 en el anillo ciclohexano, estando incluidas las formas cis y trans o sus mezclas.

25

Se prefieren, especialmente, los compuestos de las fórmulas generales I y II, en las que A significa un anillo ciclohexano y R¹, R² y R⁴ son hidrógeno y R⁴ tiene los significados arriba indicados, significando p 0 y 1 y q 0, 1 y 2, R⁴¹ y R⁴² signifi-
30 can, independientemente, hidrógeno y C₁-C₄-alquilo, R⁷ significa hidrógeno, R⁹ es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y bencilo, y R⁴

35

puede estar en la posición 4 en el anillo ciclohexano, estando incluidas las formas cis y trans o sus mezclas.

5 Los compuestos de las fórmulas I y II pueden usarse como racematos, como compuestos enantiómeros puros o como diastereómeros. Cuando se desean usar los compuestos enantiómeros puros, entonces se pueden obtener estos, por ejemplo, sometiendo los compuestos I y II o sus productos intermedios a una separación racémica clásica con una base o un ácido ópticamente activo
10 apropiado.

También son objeto del presente invento los compuestos mesómeros o tautómeros frente a los compuestos de la fórmula I.

15 Otro objeto del invento son las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos I y II, que se pueden obtener por reacción de los compuestos I con un ácido o una base apropiada. Ácidos o bases apropiadas se describen, por ejemplo, en Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag,
20 vol. 10, págs. 224-285. A estos pertenecen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanofosfórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico, ácido fumárico, etc., o bien hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y tris.

25 Por prodrugs se entienden aquellos compuestos, que son metabolizados in vivo en compuestos de la fórmula general I. Prodrugs típicos son fosfatos, carbamatos de aminoácidos, ésteres y otros.

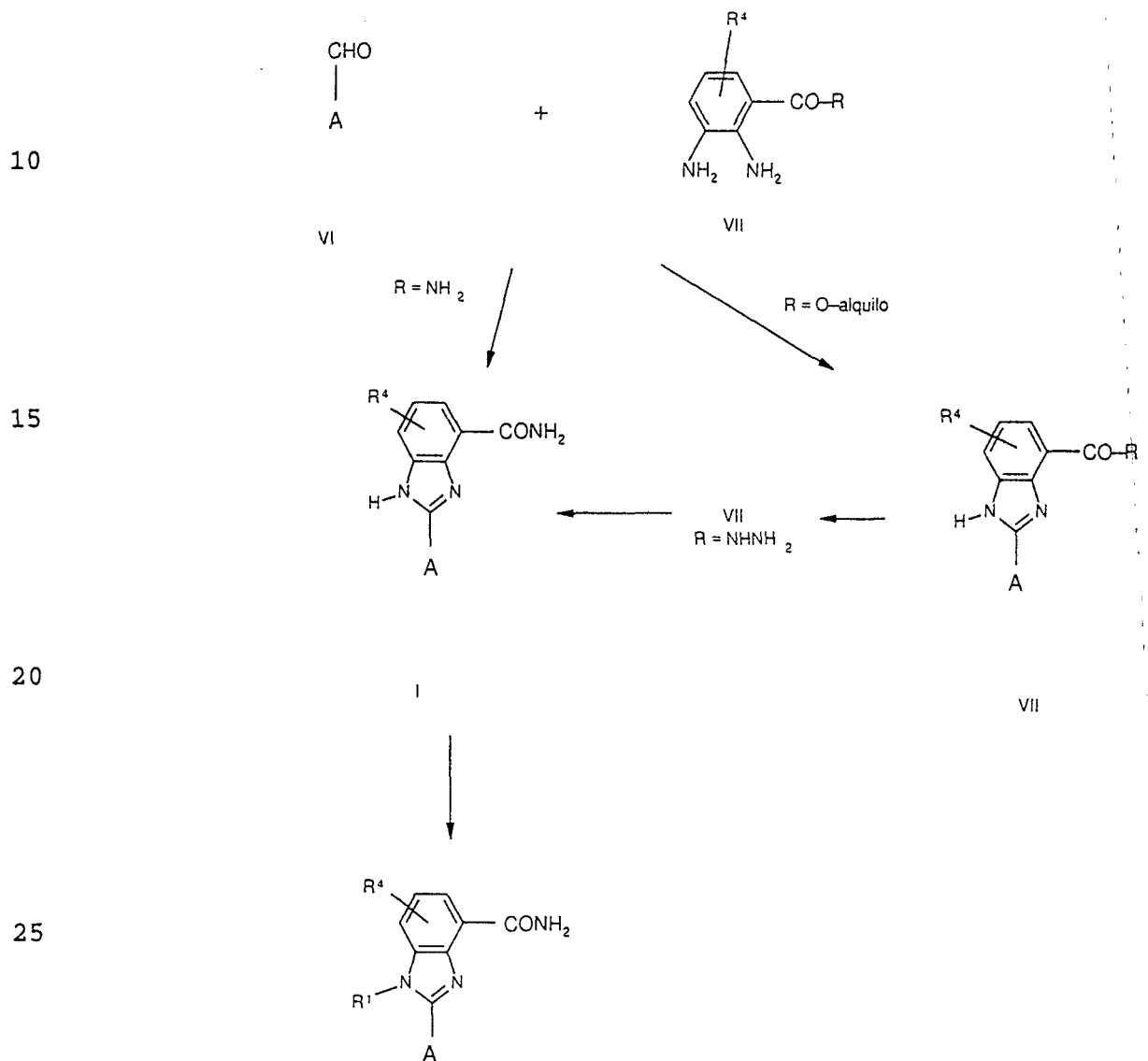
30

35

13

Los benzimidazoles I y II de la invención se pueden preparar mediante diferentes métodos, que se encuentran esquematizados en los esquema de síntesis 1-3.

Esquema de síntesis 1

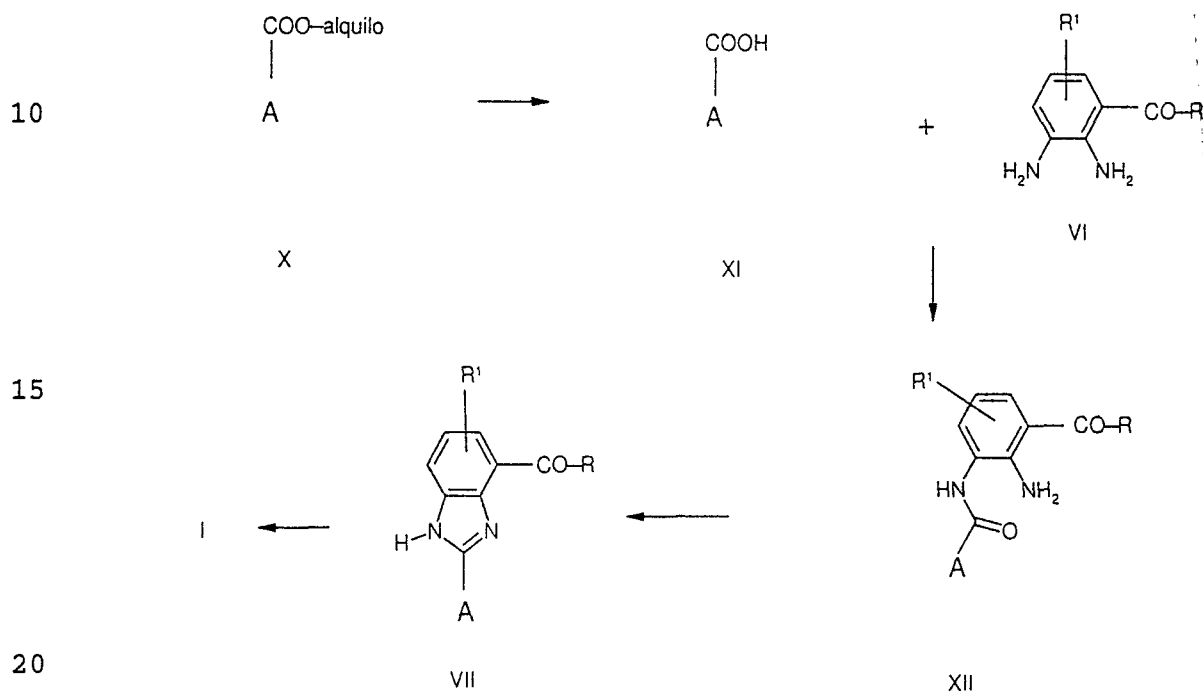


Por condensación del benzaldehído con fenilendiaminas se obtiene el benzimidazol VII, en cuyo proceso se trabaja, preferentemente, en disolventes polares, tales como etanol o dime-

tilformamida, y adicionando ácidos, como p.ej. ácido acético a alta temperatura de, generalmente, 80-120°C. Para la reacción es favorable adicionar oxidantes débiles, como p.ej. sales de cobre(II), que se agregan como solución acuosa.

5

Esquema de síntesis 2



25

30

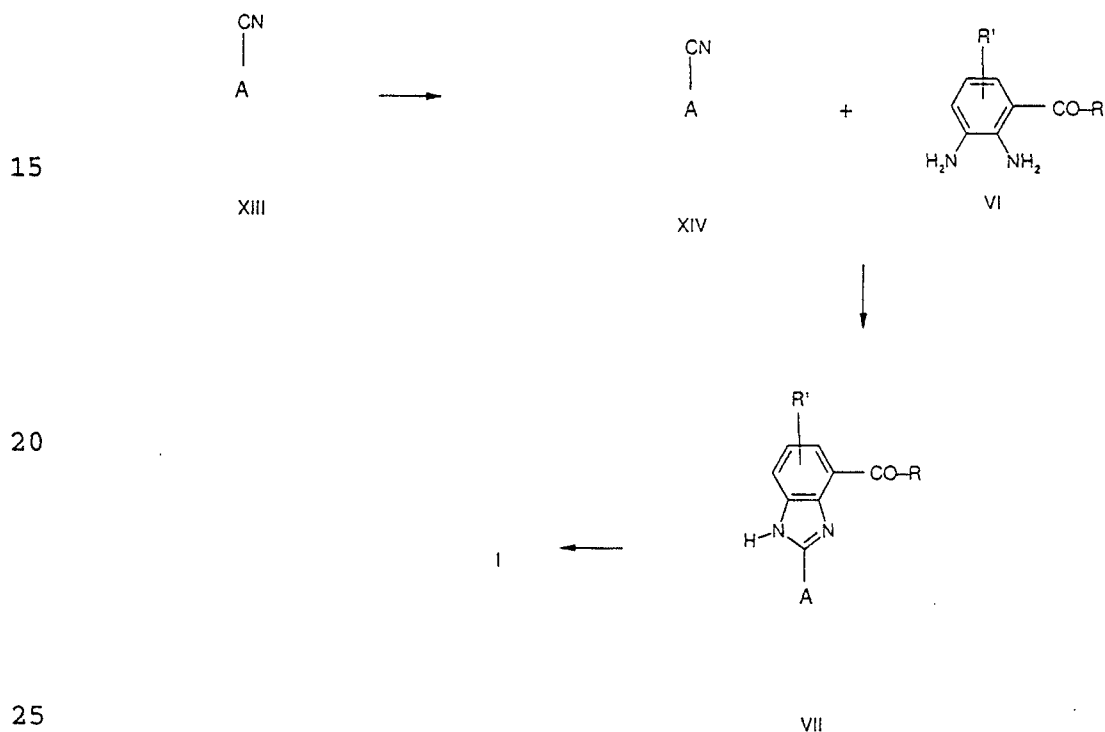
35

Cuando en la fenilendiamina VIII $\text{R} = \text{NH}_2$, se generan en la condensación directamente los compuestos de la invención I. De lo contrario, se puede, cuando $\text{R} = \text{O-alquilo}$, transformar este éster con amoníaco, a temperatura eventualmente elevada y presión elevada, dando la amida I. Alternativamente, se puede transformar el éster VIII con hidracina en disolventes polares, tales como los alcoholes butanol y etanol o también dimetilformamida, a altas temperaturas, preferentemente, de 80-130°C, obteniéndose una hidracida VIII ($\text{R} = \text{NHNH}_2$), que después se puede reducir bajo condiciones reductoras, por

ejemplo, con níquel Raney en alcoholes bajo reflujo, dando la amida I.

La incorporación del radical R2 en el radical benzimidazol en I (R2 =H) se alcanza bajo condiciones de alquilación, a como arriba se indica (ver V -VI), siendo necesario, sin embargo, usar el componente de reacción R2-L (L = grupo disociable como los arriba indicados) (ver esquema 1).

Esquema de síntesis 3



Alternativamente, a los benzaldehídos VI representados en el esquema 1 se pueden usar también ácidos benzoicos, como p.ej. XI (ver esquema 2) o benzonitrilos como p.ej. XIV (ver esquema 3) en lugar del benzaldehído. Estos derivados se preparan en analogía a los benzaldehídos VI sustituidos. Partiendo de XI, se realiza la condensación dando VII en dos etapas. Primero,

16

se transforma el ácido benzoico XI con la anilina VI en un acoplamiento peptídico, dando la amida XII. Aquí se trabaja según las condiciones habituales, tal y como están descritas, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4a edición, E5, cap.V o bien C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, páginas 972 y sig. La ciclización en el benzimidazol se realiza después a alta temperatura, por ejemplo, a 60-180°C, con o sin disolventes, como p.ej. dimetilformamida, adicionando ácidos, tal como ácido acético, o directamente en el ácido acético.

La reacción de la fenilendiamina VI con un benzonitrilo XIV se realiza igualmente bajo las condiciones habituales. Aquí se puede trabajar en disolventes, como p.ej. dimetilformamida y adicionando ácidos, o también en ácido polifosfórico a alta temperatura, p.ej. a 60-200°C. Pero también se pueden aplicar los métodos habituales para la obtención de amidinas a partir de benzonitrilos, tal y como se describen en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, págs. 1304 y sig. , J. Amer.Chem.Soc. 1957, 427 y J.Org.Chem. 1987, 1017.

Los benzimidazoles sustituidos I y II arriba indicados representan inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30).

El efecto inhibitor de los benzimidazoles sustituidos I y II arriba indicados se puede determinar mediante un ensayo enzimático ya conocido en la literatura, en el que se determina como medida del efecto un valor K_i . Los benzimidazoles I y I se midieron de este modo con respecto a su acción inhibidora de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30).

17

Los benzimidazoles sustituidos de las fórmulas generales I y II representan inhibidores de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o bien como también se denomina, poli(ADP-ribosa)sintetasa (PARS), por lo que son apropiados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, que van acompañadas de una elevada actividad enzimática de estas enzimas.

Los compuestos de las fórmulas I y II se pueden usar para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de daños causados por isquemias y la profilaxis de isquemias esperadas de diferentes órganos.

Por tanto los presentes benzimidazoles de las fórmulas generales I y II pueden ser usados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, que se presentan tras isquemia, trauma (trauma cráneo-cerebral), hemorragias masivas, hemorragias subaracnoidales y ataques de apoplejía, y de enfermedades neurodegenerativas, tales como demencia múltiple tras infarto, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y epilepsias, especialmente de ataques epilépticos generalizados, como p.ej. petit mal y ataques tónico-clónicos y ataques epilépticos parciales, como p.ej. temporal lobe, y ataques complejos parciales, y además para el tratamiento y la profilaxis de daños del corazón tras isquemias cardíacas y daños de los riñones tras isquemias renales, por ejemplo, la insuficiencia renal aguda, fallo renal agudo o de daños, que se presentan durante o después de un trasplante renal. Además, se pueden usar los compuestos de la fórmula general I para el tratamiento del infarto agudo del miocardio y daños que se presentan durante o después de su lisis medicamentosa (por ejemplo, con TPA, reteplasa, estreptoquinasa o mecánicamente con láser o rotablator), y de infartos del miocardio durante y

18

después de valvuloplastia, resecciones de aneurismas y tras-
plantes del corazón. Los presentes benzimidazoles I o bien II
se pueden usar también para el tratamiento de una revasculari-
zación de arterias coronarias críticamente coarctadas, por
ejemplo, en la PCTA y operaciones bypass, y arterias periféri-
cas críticamente coarctadas, por ejemplo, las arterias de la
pierna. Adicionalmente, los benzimidazoles I o bien II pueden
ser útiles en la quimioterapia de tumores y sus metastaciones
y para el tratamiento de inflamaciones y enfermedades reumáti-
cas, como p.ej. artritis reumáticas.

Las preparaciones de medicamento contienen junto con los auxi-
liares habituales para medicamentos una cantidad activa te-
rapéutica de los compuestos I y II.

Para la aplicación local externa, las sustancias activas pue-
den estar contenidas, por ejemplo, en polvos, pomadas o sprays
en las concentraciones habituales. Por regla general, las su-
stancias están contenidas en una cantidad de 0,001 a 1% en
peso, preferentemente 0,001 a 0,1% en peso.

En la aplicación interna se administran las preparaciones en
dosis individuales, En una dosis individual se dan por kg de
peso corporal 0,1 a 100 mg. Las preparaciones se pueden admi-
nistrar diariamente en una o varias dosis, dependiendo del
tipo y la gravedad de las enfermedades.

Según el tipo de aplicación deseado, las preparaciones de me-
dicamento contienen junto con la sustancia activa los exci-
pientes y diluyentes habituales. Para la aplicación local ex-
terna son apropiados las sustancias auxiliares farmacéutico-
técnicas, como p.ej. etanol, isopropanol, aceite de ricino

35

etoxilado, aceite de ricino hidrogenado, etoxilado, ácido poli-
liacrílico, polietilenglicol, estearato de polietilenglicol,
alcoholes grasos etoxilados, aceite de parafina, vaselina y
lanolina. Para la aplicación interna son apropiados, por
5 ejemplo, lactosa, propilenglicol, etanol, almidón y talco y
polivinilpirrolidona.

Además, pueden estar contenidos antioxidantes, tales como to-
copherol y hidroxianisol butilado, así como hidroxitolueno bu-
10 tilado, aditivos que mejoran el sabor, estabilizantes, emul-
sionantes y agentes lubricantes.

Las sustancias contenidas en la preparación junto con la sus-
tancia activa, así como las sustancias usadas en la prepara-
15 ción farmacéutica son toxicológicamente inofensivas y compati-
bles con la sustancia activa correspondiente. Las preparacio-
nes de medicamento se preparan de manera habitual, por
ejemplo, mezclando la sustancia activa con otros excipientes y
diluyentes habituales.

20 Las preparaciones de medicamento se administran, por ejemplo
en diferentes formas de aplicación, por ejemplo, en forma per-
oral, parenteral, así como intravenosa por infusión, sub-
cutánea, intraperitoneal y tópica. Por lo que es posible pre-
25 pararlos como comprimidos, emulsiones, soluciones de infusión
e inyección, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos
y sprays.

Ejemplo A: Inhibición de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa
30 o PARP (EC 2.4.2.30)

Una placa microtitular con 96 pocillos (Falcon) se recubre con histonas (tipo II-AS; SIGMA H7755). Para tal fin, se disuelven las histonas en tampón de carbonato (0.05M de NaHCO_3 ; pH 9.4) en una concentración de 50µg/ml. Los pocillos individuales de la placa microtitular se incuban durante la noche con 100µl respectivamente de esta solución de histona. A continuación, se elimina la solución de histona y se incuban los pocillos individuales con 200µl de una solución de BSA al 1% (Bovine Serum Albumine) en tampón de carbonato durante dos horas a temperatura ambiente. Luego se lava tres veces con tampón de lavado (0.05% de Tween10 en PBS). Para la reacción enzimática se preincuban durante 10 minutos por pocillo 50µl de la solución de reacción enzimática (5µl de tampón de reacción (1M de Tris-HCl pH 8.0, 100mM MgCl_2 , 10mM DTT,) 0.5µl PARP (c=0.22µg/µl), 4µl de ADN activada (SIGMA D-4522, 1mg/ml en agua), 40.5µl H_2O) con 10µl de una solución de inhibidor. La reacción enzimática se inicia por adición de 40µl de una solución de sustrato (4µl de tampón de reacción (ver arriba), 8µl de solución de NAD (100µM en H_2O), 28µl H_2O). El tiempo de reacción asciende a 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se para, lavando tres veces con tampón de lavado (ver arriba). A continuación, se incuba durante una hora a temperatura ambiente con un anticuerpo específico de anti-poli-ADP-ribosa. Como anticuerpo se usa un anticuerpo de anti-poli-(ADP-ribosa) anticlonal "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777). También se pueden usar anticuerpos policlonales.

Los anticuerpos se usan en una dilución de 1:5000 en tampón de anticuerpo (1% de BSA en PBS; 0.05% de Tween20). Habiendo lavado tres veces con tampón de lavado, se incubaba durante una

hora a temperatura ambiente con el segundo anticuerpo. Para tal fin, se usa como anticuerpo monoclonal un IgG anti-ratón acoplado con peroxidasa (Boehringer Mannheim) y como anticuerpo de conejo un IgG anti-conejo acoplado con peroxidasa (SIGMA A-6154), cada vez en una dilución de 1:10.000 en tampón de anticuerpo. Habiendo lavado tres veces con tampón de lavado sigue la reacción cromática, usando 100µl/pocillo de reactivo cromático (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) durante aprox. 15 min. a temperatura ambiente, La reacción cromática se para por adición de 100µl de H₂SO₄ 2M. A continuación, se mide inmediatamente (450 nm contra 620nm; lectora para placas ELISA "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Austria). El valor de IC₅₀ de un inhibidor a medir se halla en la concentración de inhibidor, a la que se presenta un cambio de concentración cromática semimáximo.

Ejemplo B: Determinación de la solubilidad en agua

Un compuesto a medir se disuelve directamente en un volumen determinado de agua y la solución formada se regula con una solución de acetato de sodio a pH 5 a 6, de manera que se alcance la concentración a examinar de la sustancia activa. Si la sustancia de medida no está presente como sal soluble en agua, entonces se disuelve en una cantidad lo más baja posible de sulfóxido de dimetilo y luego se diluye con agua (concentración final de sulfóxido de dimetilo: $\leq 1\%$), después de lo cual se regula ahora también el valor pH. El inhibidor de PARP potente NU 1076 (WO 97/04771) presenta aquí una solubilidad de $< 0,01\%$, mientras que el ejemplo 1 según la invención tiene una solubilidad de $> 0,5\%$.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida x
2 HCl

a) 2-amino-3(cis-4-amino-1-ciclohexil)amido-benzoato de me-
tilo

10

2,4g (9.9 mmoles) de ácido cis-4(N(terc.-butoxicarbo-
nil)amido-ciclohexancarboxílico y 2,7ml (19,7 mmoles) de
trietilamina se disuelven en 70 ml de tetrahidrofurano an-
hidro y se mezclan a -10°C en gotas con una solución a
15 partir de 0,94 ml (9,9 mmoles) de cloroformiato de etilo
en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro. Todo se agita du-
rante una hora a 0°C. A continuación, se adicionan 1,6
(9,9 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo y se agita
todo por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de re-
20 acción se vierte sobre agua helada y se alcaliniza con so-
lución acuosa de hidrogenarbonato sódico. Esta fase
acuosa se extrae con éster acético. La fase orgánica se
lava con solución acuosa de hidrogenarbonato sódico y
agua, se seca y se concentra en el vacío. Se obtienen
25 2,7 g del producto.

b) 2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxilato de
metilo

30

2,6 g del producto 1a se hierven en 80 ml de ácido acético
durante una hora a reflujo. La mezcla de reacción se con-
centra en el vacío y el precipitado obtenido se reparte

35

entre éster acético y solución acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra en el vacío. El residuo obtenido se purifica cromatográficamente (eluyente: éster acético/metanol = 3/1), obteniéndose 0,7 g del producto.

c) Hidracida de ácido 2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxílico

0,65 g del producto de la prescripción 1b se hierven con 0,6 g (11,9 mmoles) de hidrato de hidracina en 5 ml de etanol por 90 minutos a reflujo. A continuación, se concentra todo en el vacío, obteniéndose un producto crudo que se usa sin purificaciones ulteriores para la siguiente transformación.

d) 2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 HCl

El producto de 1c se agrega en gotas a una dispersión de 2 g de níquel Raney/agua y 20 ml de dimetilformamida. Se hierve todo por una hora a reflujo. Después del enfriamiento se filtra el níquel Raney y se concentra el filtrado en el vacío. Se trata el residuo con agua se se filtra el precipitado formado por succión. Se disuelve el precipitado en isopropanol y se agrega ácido clorhídrico etéreo. El precipitado formado se filtra por succión, Se obtienen 0,19 g del producto.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.7(2H), 1.9(4H), 2.2-2.4(4H), 3.4(2H), 7.6(1H) y 7.9(1H)ppm.

24

Ejemplo 2

2(3-metoxi-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

a) 6-Nitro-2-carboxi-benzamida

5

10

15

52,5 g (0,27 moles) de anhídrido de ácido 3-nitroftálico se introducen en porciones bajo agitación dentro de 30 minutos a temperatura ambiente en 75 ml de agua amoniacal concentrada. A continuación se agita todo a 0°C, después de lo cual se cristaliza un precipitado, que es filtrado por succión. Este precipitado se disuelve bajo calentamiento ligero en 125 ml de agua y se mezcla rápidamente con 25,6 ml de ácido clorhídrico al 32%. La preparación se enfría a 0°C y el cristalizado precipitado se filtra por succión. Se obtienen 45 g del producto.

b) ácido 2-amino-3-nitro-benzoico

20

25

109 g (1,9 moles) de hidróxido de potasio se disuelven en 400 ml de agua y a 0°C se agregan en gotas 11 ml (0,22 moles) de bromo. A continuación, se adicionan dentro de una hora 45 g (0,21 moles) del producto intermedio 2a. La solución de reacción se agita una hora a 60°C y luego 16 horas a temperatura ambiente. Tras adición de ácido clorhídrico se regula el valor pH de la solución a 5 hasta 6, después de lo cual el producto se precipita. Se obtienen 30,8 g del producto.

c) 2-amino-3-nitro-benzoato de etilo

30

35

30,8 g (0,17 moles) del producto intermedio 2b se introducen en 170 ml de etanol y después de haber adicionado cuidadosamente 20 ml de ácido sulfúrico concentrado se hierven 24 horas a reflujo. A continuación, se vierte la preparación cuidadosamente sobre una mezcla de hielo/agua amoniacal, precipitándose el producto. Se obtienen 28,8 g del producto.

d) 2,3-diamino-benzoato de etilo

10

28,8 g (0,14 moles) del producto intermedio 2c se hidrogenan en 200 ml de etanol tras adición de 1 g de paladio/carbón (al 10%). La preparación se filtra y el filtrado se concentra en el vacío. Se obtienen 23,5 g del producto.

15

e) 2,3-diaminobenzamida x 2 HCl

20

23,5 g (0,13 moles) del producto intermedio 2d en 200 ml n-butanol se calientan tras adición de 50 ml de hidrato de hidracina durante 16 horas a 100°C. A continuación, se concentra todo en el vacío.

25

50 g de níquel Raney se suspenden en 200 ml de dimetilformamida/agua (1/1). El residuo de vacío arriba indicado se vierte cuidadosamente (desarrollo de gas!) en esta solución y se calienta todo por 8 horas a 100°C. A continuación, se filtra y se concentra el filtrado en el vacío. El residuo se disuelve en un poco de metanol y se mezcla con éter hasta que comienza a enturbiarse. Se precipita un producto que es filtrado. El filtrado es concentrado en el vacío. Este residuo se disuelve otra vez en metanol y se mezcla cuidadosamente con solución de cloruro de hidrógeno

30

35

isopropanólica. El producto precipitado se filtra por succión. Se obtienen 31 g del producto.

f) 2-(3-metoxi-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

5

1,4 g (8,9 moles) de ácido 3-metoxiciclohexancarboxílico se transforman en analogía a la prescripción 3a con el producto intermedio 2e y el material así obtenido se cic-
liza en analogía a la prescripción 3b. Se obtienen 0,2 g
10 del producto.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.1-2.3$ (8H), 3.2 (1H), 3.3 (3H),
3.6 (1H), 7.2 (1H), 7.6 (1H), 7.65 (1H), 7.7 (1H) und
9.2 (1H) ppm

15

Ejemplo 3

2(4-metoxi-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

a) 2-amino-3-(4-metoxiciclohexil)amido-benzamida

20

1,4 g (8,9 moles) de ácido 4-metoxiciclohexancarboxílico se disuelven en 30 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a 0°C sucesivamente con 1,9 g (1,8 mmoles) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etil-carbodiimida x clorhidrato, 1,8 g
25 (11,6 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol y 1,95 g (19,2 mmoles) de trietilamina. Se agita una hora. A continuación, se agregan 2,0 g (8,9 mmoles) de 2,3-diaminobenzamida x 2 clorhidrato y 1,95 g (19,2 mmoles) de trietilamina. Luego se agita todo por una hora a 0°C y 16 horas a tempe-
30 ratura ambiente. La preparación se diluye con mucha agua y se extrae varias veces con éster acético. Las fases

35

orgánicas se reúnen y se concentran en el vacío. Se obtienen 1,5 g del producto.

b) 2-(4-metoxi-ciclohexil)benzimidazol-4-carboxamida

5

1,3 g del producto intermedio 3a se hierven en 60 ml de ácido acético concentrado durante 3 horas a reflujo. Luego se concentra todo en el vacío y se purifica el residuo cromatográficamente (eluyente: metanol/cloruro metilénico = 1/20). Se obtienen 0,8 g del producto.

10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.1-2.3 (8H), 2.9 (1H), 3.0 (1H), 3.25 (3H), 7.1 (1H), 7.5 (1H), 7.6 (1H), 7.75 (1H) y 9.2 (1H) ppm

15

Ejemplo 4

2(4(2-N,N-dietilaminoet-1-iloxi)ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 HCl

20

a) 4-(2-N,N-dietilaminoet-1-iloxi)ciclohexancarboxilato de etilo

25

A 2,7 g (64 mmoles) de hidruro sódico en dimetilformamida se agrega en gotas a temperatura ambiente una solución de 1 g (58 mmoles) de 3-hidroxíciclohexancarboxilato de etilo en dimetilformamida. Se agita todo durante 30 minutos. Luego se agregan en gotas 7,8 g (58 mmoles) de N,N,N(2-cloro-et-1-il)-dietilamina, disuelta en dimetilformamida, y se agita todo durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se agrega cuidadosamente un poco de agua y se concentra la preparación en el vacío. El residuo se reparte entre dietiléter y agua, el disolvente

30

35

orgánico se seca y se concentra en el vacío. El producto cruso así obtenido se purifica todavía por cromatografía (eluyente:metanol).

5 b) ácido 4-(2-N,N-dietilaminoet-1-iloxi)ciclohexancarboxílico

1,4 g (5,2 mmoles) del producto intermedio 4a se introducen en 15 ml de agua/etanol (2:1) y se mezclan con 0,4 g (10,3 mmoles) de hidróxido de sodio. Se agita todo por 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentra en el vacío. Se obtienen de un producto crudo, que se usa directamente para las reacciones ulteriores.

15 c) 2-amino-3(4(2-N,N-dietilaminoet-1-iloxi)ciclohexil)-amido-benzamida

1,2 g (4,9 mmoles) del producto intermedio 4b se transforman en analogía a la prescripción 3a con 2,3-diaminobenzamida x 2 HCl. El producto crudo se usa directamente para las reacciones ulteriores.

d) 2(4(2-N,N-dietilamonoet-1-iloxi)ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 HCl

25 El producto crudo de 4c se hace reaccionar análogamente a la prescripción 3b. El producto se purifica cromatográficamente (eluyente:metanol/cloruro metilénico = 1/20 + 0,1 % NH₃OH). El producto se transforma luego en el clorhidrato.

30

35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.2$ (6H), 1.3-2.3 (8H), 2.9-3.5 (9H), 3.7 (1H), 3.8 (2H), 7.5 (1H), 7.8 (1H), 7.9 (1H), 8.0 (1H), 8.5 (1H) y 10.2 (breit) ppm

5 En analogía a las prescripciones en los ejemplos 1 a 4 se preparan:

Ejemplo 5

trans-2(4-aminociclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: $m/e = 256$ (M^+)

Ejemplo 6

trans-2(4-(aminometil)ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: $m/e = 270$ (M^+)

15

Ejemplo 7

2-(4-metilciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: $m/e = 257$ (M^+)

20

Ejemplo 8

2-(3-metilciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: $m/e = 257$ (M^+)

Ejemplo 9

25

2-(2-metilciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: $m/e = 257$ (M^+)

Ejemplo 10

2-(3-benciloxiamido-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

30

35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.2-2.3$ (8H), 3.1 (1H), 3.5 (1H), 5.0 (2H), 7.2-7.5 (6H), 7.7-7.9 (3H) y 9.4 (1H) ppm

Ejemplo 11

5 2-(3-amino-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.3-2.3$ (8H), 3.5 (1H), 3.7 (1H), 7.7 (1H) y 7.9 (2H) ppm

10 Según los métodos arriba descritos se pueden preparar los compuestos siguientes:

1. 2-(cis-4-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2. 2-(trans-4-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 3. 2-(4-terc.-butil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
4. 2-(2,4,6-trimetil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
5. 2-(3-amino-2-metil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 6. 2-(2-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
7. 2-(trans-4-n-pentan-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
8. 2-(4-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
9. 2-(cis-3-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 10. 2-(trans-3-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
11. 2-(4-n-propan-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
12. 2-(4-n-butan-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
13. 2-(4-terc.-butil-2-metil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 14. 2-(3-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
15. 2-(cis-2-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

16. 2-(3-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
17. 2-(4-trifluorometil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
18. 2-(2.6-dimetil-4-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
19. 2-(4-amino-2.6-dimetil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
20. 2-(4-fenil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
21. 2-(4-(4-clorofenil)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
22. 2-(trans-4-(terc.butoxicarbonilaminometil)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
23. 2-(4-amidinometil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
24. 2-(cis-4-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
25. 2-(4-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
26. 2-(4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
27. 2-(3-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
28. 2-(3-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
29. 2-(4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
30. 2-(cis-4-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
31. 2-(trans-4-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
32. 2-(cis-4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
33. 2-(trans-4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

34. 2-(4-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
35. 2-(cis-4-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 36. 2-(trans-4-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
37. 2-(4-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
38. 2-(cis-4-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
39. 2-(trans-4-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 40. 2-(4-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
41. 2-(cis-4-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 42. 2-(trans-4-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
43. 2-(3-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
44. 2-(3-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
45. 2-(3-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 46. 2-(4-(N,N-etilmetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
47. 2-(3-(N,N-etilmetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 48. 2-(4-(N,N-etilpropilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
49. 2-(3-(N,N-etilpropilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
50. 2-(4-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 51. 2-(3-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 35

52. 2-(cis-4-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
53. 2-(trans-4-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 54. 2-(4-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
55. 2-(3-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 56. 2-(cis-4-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
57. 2-(trans-4-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
58. 2-(4-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 59. 2-(3-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
60. 2-(cis-4-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
61. 2-(trans-4-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 62. 2-(4-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
63. 2-(3-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 64. 2-(cis-4-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
65. 2-(trans-4-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
66. 2-(4-(4-bencilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 67. 2-(3-(4-bencilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

68. 2-(4-(4-fenil-piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
69. 2-(3-(4-fenilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 70. 2-(4-(4-propilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
71. 2-(3-(4-propilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
72. 2-(4-(4-butilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 73. 2-(3-(4-butilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
74. 2-(4-(4-homopiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 75. 2-(3-(4-homopiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
76. 2-(4-(4-(N-metilhomopiperacin-1-il)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
77. 2-(3-(4-(N-metilhomopiperacin-1-il)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 78. 2-(4-(4-(4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
79. 2-(3-(4-(4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

25

30

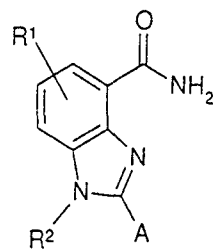
35

Reivindicaciones

1. Compuestos de las fórmulas I ó II

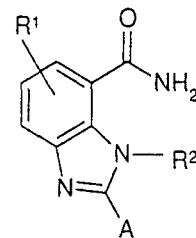
5

10



I

o bien



II

donde

15

20

A significa un carbociclo saturado o monoinsaturado con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden tener adicionalmente un anillo benceno condensado, cuyos anillos pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o dos radicales R^3 idénticos o diferentes, así como el radical R^4 , y

25

R^1 hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, significando

30

R^{11} y R^{12} , cada uno independientemente del otro, hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo y

R^{13} hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo o fenilo, y

35

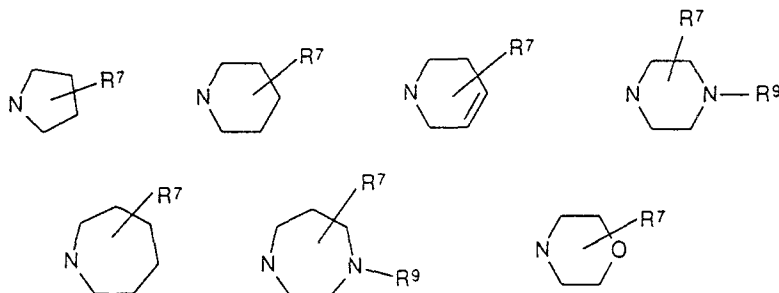
R^2 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, C_1-C_4 -alquilo, fenilo y

R^3 significa C_1-C_6 -alquilo, OH, O- C_1-C_4 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquil-fenilo, $NR^{11}R^{12}$, fenilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo, CF_3 , COOH, $COOC_1-C_4$ -alquilo, $CONH-C_1-C_4$ -alquilo, $CONH_2$, pudiendo los anillo fenilo estar sustituidos aún por, como máximo, dos radicales R^{31} idénticos o diferentes, y

R^{31} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

R^4 significa $-(O)_p-(CH_2)_q-B$, donde

B es $NR^{41}R^{42}$ y



significando

p 0 y 1 y

q 0, 1, 2 ó 3, pudiendo, cuando $q = 0$ p también ser igual a 0, y

R^{41} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $(CH_2)_r-E$ y

- R^{42} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 ,
 $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y
- r es 0,1,2,3,4 y
- 5
- E significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo,
dos radicales R^{72} , y, cuando $r \neq 0,1$, también $NR^{11}R^{12}$,
NH- C_1-C_4 -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, dihi-
dropiperidina, morfolina, homopiperidina, piperacina,
10 que puede estar sustituida aún por C_1-C_6 -alquilo y
 C_1-C_4 -alquil-fenilo, y homopiperacina, que puede estar
sustituida aún por C_1-C_6 -alquilo y C_1-C_4 -alquil-fe-
nilo, y
- 15 R^7 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, fenilo, pudiendo
el anillo estar sustituido aún por hasta dos radica-
les R^{71} idénticos o diferentes, y
- R^{71} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro,
20 bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y
- R^{72} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro,
bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y
- 25 R^8 significa C_1-C_6 -alquilo, fenilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo,
pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos
radicales R^{81} idénticos o diferentes, y
- R^{81} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro,
30 bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y

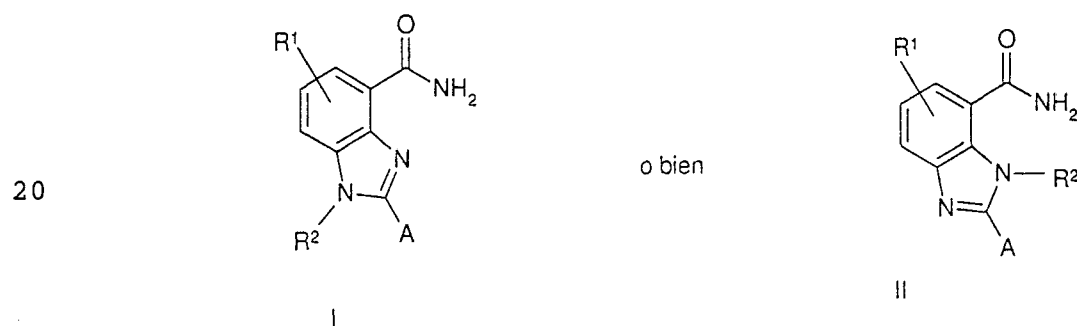
R^9 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{91} idénticos o diferentes, y

5 R^{91} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$,

así como sus formas tautómeras, sus formas enantiómeras y diastereómeras posibles, los isómeros cis.-trans en los
10 anillos A y sus prodrugs.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde A está sustituido por, como mínimo, un sustituyente R^3 o bien R^4 .

15 3. Compuestos de las fórmulas I ó II según las reivindicaciones 1 ó 2



donde

25

A significa tetralina, indano, cicloheptano, ciclopentano, ciclobutano y ciclopropano.

4. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

30

A significa ciclohexano y

35

R¹, R² y R³ significan hidrógeno, y

5 R⁴ tiene los significados indicados en la reivindicación 1, significando p 0 y 1 y q 0,1 y 2, R⁴¹ y R⁴², cada uno independientemente del otro, hidrógeno y C₁-C₄-alquilo, R⁷ hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y fenilo, R⁹ hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₁-C₂-alquil-fenilo, y pudiendo R⁴ estar en la posición 3 y 4 en el anillo ciclohexano, estando incluidas tanto las formas cis y
10 trans, como también sus mezclas.

15 5. Medicamentos, que contienen junto con los excipientes y auxiliares habituales, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.

20 6. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales.

7. Uso según la reivindicación 6 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales, causados por isquemias, traumas o hemorragias masivas.

25 8. Uso según la reivindicación 6 para el tratamiento de la apoplejía y el trauma cráneo-cerebral.

30 9. Uso según la reivindicación 6 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de la enfermedad de Parkinson y de la enfermedad de Huntington.

10. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de daños causados por isquemias.
- 5
11. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de epilepsias, especialmente ataques epilépticos generalizados, como por ejemplo, petit mal y ataques tónico-clónicos y ataques epilépticos parciales, tales como temporal lobe, y ataques parciales complejos.
- 10
12. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de daños renales tras isquemias renales y para el tratamiento durante o después de trasplantes renales.
- 15
13. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de daños del corazón tras isquemias cardíacas.
- 20
14. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de infartos del miocardio, tal y como se presentan tras valvuloplastia, resecciones de aneurismas y trasplantes del corazón.
- 25

30

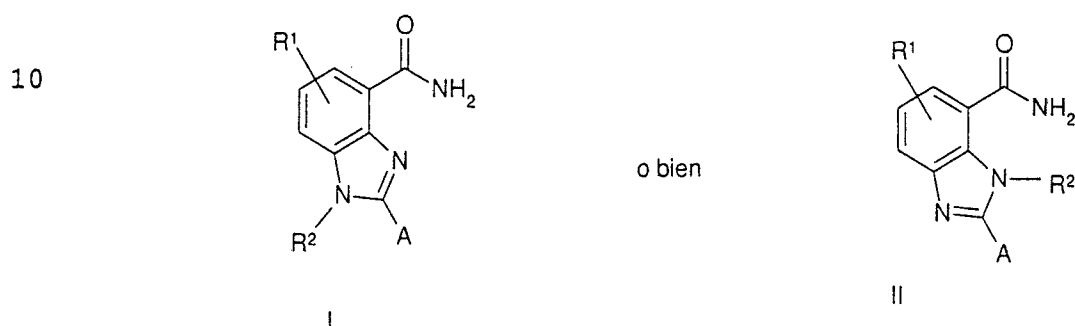
35

- 41
- 5 15. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento en caso de revascularizaciones de arterias coronarias críticamente coarctadas, por ejemplo, en la PCTA y operaciones bypass, y arterias periféricas críticamente coarctadas, especialmente, las arterias de la pierna.
- 10 16. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento del infarto agudo del miocardio y de daños que se presentan durante y tras su lisis medicamentosa o mecánica.
- 15 17. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de tumores y sus metastaciones.
- 20 18. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de sepsis y del choque séptico.
- 25 19. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, tales como enfermedades reumáticas, como p.ej. artritis reumatoide.
- 30 20. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de Diabetes mellitus.

Benzimidazoles sustituidos por cicloalquilo, su obtención y uso

5 Resumen

Compuestos de las fórmulas generales I o bien II:



15

donde

A significa un carbociclo saturado o monoinsaturado con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden tener adicionalmente un anillo benceno condensado, cuyos anillos pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o dos radicales R^3 idénticos o diferentes, así como el radical R^4 , y

20

R^1 hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, significando

25

R^{11} y R^{12} , cada uno independientemente del otro, hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo y

30

35

R^{13} hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo o fenilo, y

5 R^2 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, C_1 - C_4 -alquilo, fenilo y

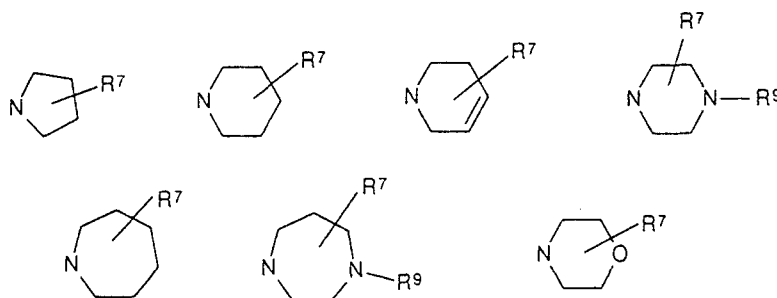
10 R^3 significa C_1 - C_6 -alquilo, OH, O- C_1 - C_4 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquil-fenilo, $NR^{11}R^{12}$, fenilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, CF_3 , COOH, $COOC_1$ - C_4 -alquilo, $CONH$ - C_1 - C_4 -alquilo, $CONH_2$, pudiendo los anillo fenilo estar sustituidos aún por, como máximo, dos radicales R^{31} idénticos o diferentes, y

15 R^{31} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

15 R^4 significa $-(O)_p-(CH_2)_q-B$, donde

B es $NR^{41}R^{42}$ y

20



25

significando

p 0 y 1 y

30

q 0, 1, 2 ó 3, pudiendo, cuando $q = 0$ p también ser igual a 0, y

35

44

- R^{41} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $(CH_2)_r-E$ y
- R^{42} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 ,
 $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y
- 5
 r es 0,1,2,3,4 y
- E significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo dos
radicales R^{72} , y, cuando $r \neq 0,1$, también $NR^{11}R^{12}$,
10 $NH-C_1-C_4$ -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, dihidro-
piperidina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que
puede estar sustituida aún por C_1-C_6 -alquilo y C_1-C_4 -al-
quil-fenilo, y homopiperacina, que puede estar sustituida
aún por C_1-C_6 -alquilo y C_1-C_4 -alquil-fenilo, y
- 15
 R^7 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, fenilo, pudiendo el
anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{71}
idénticos o diferentes, y
- 20
 R^{71} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, $O-C_1-C_4$ -alquilo, cloro, bromo,
yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y
- R^{72} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, $O-C_1-C_4$ -alquilo, cloro, bromo,
yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y
- 25
 R^8 significa C_1-C_6 -alquilo, fenilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo, pu-
diendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radi-
cales R^{81} idénticos o diferentes, y
- 30
 R^{81} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, $O-C_1-C_4$ -alquilo, cloro, bromo,
yodo, fluoro, CF_3 , nitro, $NR^{11}R^{12}$, y
- 35

R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₄-alquil-fenilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁹¹ idénticos o diferentes, y

5 R⁹¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NR¹¹R¹²,

así como sus formas tautómeras, sus formas enantiómeras y diastereómeras posibles, los isómeros cis.-trans en los anillos A
10 y sus prodrugs.

15

20

25

30

35

ELIER
ABOGADOS
CARRERA 44 N° 72-35
BOGOTÁ - 8 COLOMBIA

(Für Patente, Modelle und Zeichnungen; Warenzeichen und Servicezeichen; Handelsnamen-und-zeichen).

REPRESENTACION Y PODER

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

Yo (nosotros), abajo firmado (s)

BASF Aktiengesellschaft

domiciliado(s) en Ludwigshafen, República
Federal de Alemania

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; y EMILIO FERRERO, tpa. 31929; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-33, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, y bajo las mismas reglas, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicios; el depósito de nombres comerciales y enseñanzas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos hechos por agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 17 de marzo de 1989

en D-6700 Ludwigshafen

Ich (wir) unten Unterzeichnender (de)

BASF Aktiengesellschaft

wohnhaft in Ludwigshafen, República Federal
de Alemania

verleihen durch dieses Schreiben an GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; ERNESTO CAVELIER, tpa. 11519; und EMILIO FERRERO, tpa. 31929; wohnhaft in der Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Kolumbien, um die Verfügung des Absatzes 1 im Artikel 543 des Handelsgesetzbuch zu beachten, der erste als Hauptvertreter und die übrigen als Stellvertreter, beziehungsweise, als unsere Vertreter in allen was sich auf das industrielle Eigentum bezieht, berechtigt Meldungen zu empfangen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter wird den Hauptvertreter ersetzen wegen zeitweiligen oder definitiven Abwesenheit oder Hindernisses des ersten. Dieselbe Regel wird angewandt werden wenn der zweite Stellvertreter den ersten ersetzen muss, oder der dritte den zweiten. In solchen Fälle der Hauptvertreter, oder der erste oder der zweite Stellvertreter, beziehungsweise, oder beide, werden ihre Absicht aussprechen um nicht die Vertretung auszuüben mittelst Aussage notariell beglaubigt in Kolumbien, oder vor Notar oder vor einem anderen öffentlichen Beamten, oder Kolumbianischen Konsul im Auslande; und wenn es ein Hindernis sei, mittels der betreffenden Beglaubigung. Wenn einer der Genannten immerfort abwesend wäre, der Folgende wird ihn ersetzen. Im Falle dass die Abwesenheit oder das Hindernis des Hauptvertreters, oder diejenigen seines ersten, zweiten oder dritten Vertreters, beziehungsweise, beendeten, einer oder anderen, ordnungsweise werden die Vertretung ausüben und sie zu sich nehmen nur auf Grund sie auszuüben, mit Aufhören zur Zeit der Ausübung der Vertretung durch den ersten, den zweiten oder den dritten Stellvertreter beziehungsweise.

Ausserdem, und unter dieselben Regeln, wir verleihen den genannten Rechtsanwälte die Vollmacht, und um den Schutz meines (unseres) industriellen Eigentums zu erhalten, und gegen den unlauteren Wettbewerb; zu dem Zweck ich (wir) die genannten Bevollmächtigten ernenne(n), damit sie uns vor beliebigen Institutionen oder Personen, die die Rechtssprechung ausüben oder nicht, vor allem vor denen mit Verwaltungs, streitigem Verwaltungs, und juristischem Charakter, in allen was sich auf folgende Angelegenheiten bezieht, zu vertreten: a) Erlangung von Patenten, Modellen und Zeichnungen; Registrierung von Waren-, Sammel-Defensive- und Service-zeichen; Aufbewahrung von Handelsnamen- und zeichen; ihre Erneuerung und Übertragung, Names und Wohnsitzänderung, freiwillige Annullierung und die Registrierung von Vertragslizenz; b) Die Oppositionsklagen, Annullierung, Ungültigkeit, Vorsichtsmassnahmen, Lizenzen und im allgemeinen die Zivil-, Straf-Verwaltungs- oder streitigen Verwaltungsprozesse, die mit diesen Rechten verbunden sind, Aktionen und Verfügungen, die davon hervorgehen oder die man uns vorantreibt und c) damit sie in allen oben bestimmten Angelegenheiten dieses Mandat ersetzen, regeln, favor, Abhandeln, annullieren, empfangen, verzichten, Meldungen annehmen und gerichtliche und aussergerichtliche Bevollmächtigte ernennen, und die Handlungen der halbamtlichen Vertreter bestätigen.

Unterzeichnet heute am 17. März 1989

in D-6700 Ludwigshafen

BASF Aktiengesellschaft

Firma

ppa. Welzel

Unterschrift

ppa. Richters



U.R.Nr. 1407/89

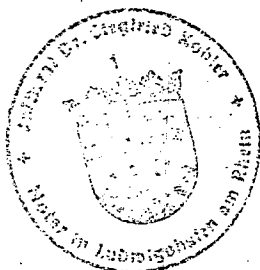
Ich beglaube hiermit die Echtheit der vorstehend
eigenhändig vor mir vollzogenen Unterschriften der für
die Firma BASF Aktiengesellschaft Ludwigshafen am Rhein
handelnden Herren:

1. Dr. Gunther W e l z e l , Chemiker in
Ludwigshafen am Rhein,
2. Dr. Peter R i c h t e r s , Chemiker in
Ludwigshafen am Rhein.

Die Herren Dr. Welzel und Dr. Richters sind mir persönlich
bekannt.

Aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister
beim Amtsgericht Ludwigshafen am Rhein HR B 3000 be-
scheine ich, daß die Herren Dr. Welzel und Dr. Richters
als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung und
Zeichnung der Firma BASF Aktiengesellschaft mit dem
Sitz in Ludwigshafen am Rhein berechtigt sind.

Ludwigshafen am Rhein, den 17. März 1989



Th. Walter

Notarassessor

als amtlich bestellter Vertreter
des Notars Dr. Siegfried Kohler

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors

Thomas Walter

als amtlich bestellter Vertreter des Notars Justizrat Dr. Kohler
in Ludwigshafen am Rhein und die Echtheit des begedruckten
Dienststempels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt,
daß der vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Frankenthal, den einundzwanzigsten März neunzehnhundert-
neunundachtzig

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
Präsident des Landgerichts

(Franz Serfas)



Kostenvermerk: Gebühr 20,-- DM

LUZ ARRIAGA DE HERRER
INTRODUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
1000 A 3500
Resolución No. 599 M



El suscrito Cónsul General de Colombia en Frankfurt
am Main, República Federal de Alemania, vistos los
documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A:

Que el señor Thomas Walter-----
quien como Notario en Ludwigshafen am Rhein-----
autenticó la(s) firma(s) del(os) signatario(s) del
Poder precedente, ejercía las funciones indicadas y
su firma corresponde a la registrada ante el Tribunal Re-
gional de Frankenthal (Pfalz)-----
que la compañía BASF Aktiengesellschaft-----
es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes
de la República Federal de Alemania y cumple su objeto
conforme a las mismas; que el(los) señor(es) Dr. Gunther
WELZEL y el Dr. Peter RICHTERS-----
quien(es) en sus carácter(es) de apoderados-----
----- y cuya(s) firma(s) fué
(fueron) autenticada(s) ante el Notario Thomas Walter----
----- es(son) su(s) representan-
te(s) legal(es) en este país.

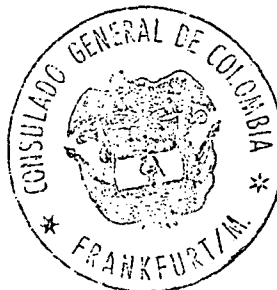
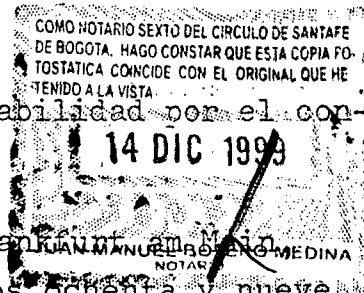
El Cónsul General no asume responsabilidad por el con-
tenido del documento.

Esta Certificación se expide en Frankfurt am Main
el seis de Abril de mil novecientos ochenta y nueve.

Frankfurt a. M 06 APR 1989

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

Sum \$ 03.60 de ley E. E. N. N.



No - 0077

Martha Niño de Stand
Cónsul General de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACIONES
Bogotá ~~27 ABR. 1989~~ No. 85061
HACE CONSTAR
Cartra Niño
cuya firma aparece al pie del presente
documento, desempeñaba en esa fecha
las funciones allí indicadas.

Michael E. Roscoso Acuña
MICHAEL E. ROSCOSO ACUÑA
Jefe de Negocios Generales
DIRECCIÓN GENERAL
EJECUTIVA

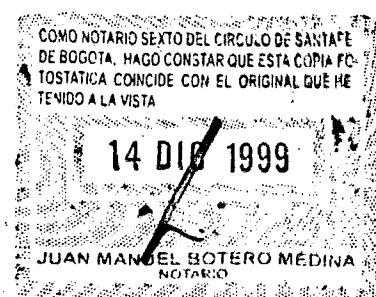
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1989
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO



48

VERIFIED

VERIFIED



Die konsularische Legalisierung ist notwendig.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social, que quien confiere el poder es su representante y puede otorgar poder, seguidamente autenticar la firma de éste.

TRADUCCION OFICIAL NO. 2056

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

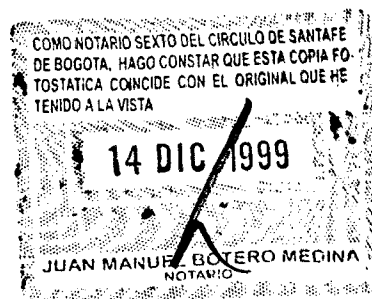
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, ERNESTO CAVELIER y EMILIO FERRERO, domiciliados en la Cra. 4 No. 72-35, Bogotá, el 17 de marzo de 1989, por la sociedad BASF Aktiengesellschaft, domiciliada en Ludwigshafen, RFA:)

Protocolo notarial No. 1407/89

Certifico la autenticidad de las firmas anteriores puestas ante mí, por los señores:

1. Dr. Gunther W e l z e l , químico, domiciliado en Ludwigshafen am Rhein,
2. Dr. Peter R i c h t e r s , químico, domiciliado en Ludwigshafen am Rhein.

A los doctores Welzel y Richters los conozco en persona.



50

Certifico, por haber tenido a la vista el registro de comercio HR B 3000, del juzgado de Ludwigshafen, que los doctores Wlzel y Richters, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente y firmar por la sociedad BASF Aktiengesellschaft, con sede en Ludwigshafen.

Ludwigshafen am Rhein, 17 de marzo de 1989

(sello redondo:)

Dr. Siegfried Kohler

Fdo.: firma ilegible

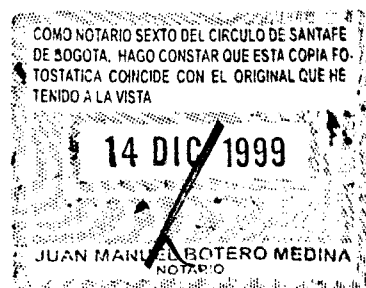
Notario de Ludwigshafen

Th. Walter

Asesor del notario como representante oficialmente designado del notario Dr. Siegfried Kohler

Se certifica la autenticidad de la firma anterior del asesor del notario, consejero de justicia Dr. Kohler, domiciliado en Ludwigshafen am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Al mismo tiempo se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Frankenthal (Pfalz), veintiuno de marzo de mil novecientos ochenta y nueve



El Presidente del Tribunal Regional

Fdp.: firma ilegible (sello redondo:)

(Franz Serfas)

El Presidente del Tribunal Regional
de Frankenthal (Pfalz)

Nota: Derrechos 20,-- DM

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas anteriores por el
Consulado de General de Colombia en Frankfurt, bajo el No.
0077 (Certificación consular) del 6 de abril de 1989 y del
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No.
85061 del 24 de abril de 1989.

Pagado impuesto de timbre US\$ 6,00

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en
los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 26 de abril de 1989

LUZ ARRIAGA DE HERBEN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HACIENDO CONSTAR QUE LAS(S) ANTERIORES(S) FIR-
MA(S) PUESTA(S) FUE(RON) EN

Luz Arriaga de Herben

05 AGO. 1999

SANTAFE DE BOGOTA

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ
BARRAJAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HACIENDO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA CONCUEDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

14 DIC 1999

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACIONES

Bogotá 28 FEB 1989 No. 89045

HACE CONSTAR

Que el señor
LUZ DE HEREDIA
cuya firma aparece al pie del presente
documento, desempeñaba en esa fecha
las funciones allí indicadas.

División Consular
Encargado

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

14 DIC 1989

JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

LEA LAS INSTRUCCIONES GENERALES AL RESPALDO DEL BORRADOR DE ESTE FORMULARIO.
RECUERDE QUE TODOS LOS RENGLONES DEBEN ESTAR DILIGENCIADOS CON ALGUN VALOR; EN CASO CONTRARIO, ESCRIBA CERO (0)

881051599954

B C C 16
SUCURSAL CORPORATIVA



DECLARACION Y PAGO DEL
IMPUESTO D
TIMBR
NACIONAL

16 013 01 000045 1

RECIBO DE IMPUESTOS

16 013 01 000045 1

DATOS GENERALES	1 Administración de Impuestos de:	BOGOTA		Código	03	2 Teléfono	2120100				
	3 Documento de identificación (marque X)	C.C. ó T.I.	C	NIT.	A	X	No. 860041367	D.V.	3	4 Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres).	CAVELIER ABOGADOS
	5	C.C. ó T.I.	C	X	NIT.	A	No. 19'301.629	D.V.		6 Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 60 caracteres).	FORERO ROCHA JAIME
	7 Dirección (de la persona o entidad identificada en la casilla 4)	Cra. 4a. No. 72-35		Municipio	BOGOTA	Departamento	CUNDINAMARCA	8 Número documentos timbrados.	1		
	9 Relación el(los) tipo(s) de documento(s), indicando número, fecha, valor y naturaleza de la transacción	TIMBRE TRADUCCION OFICIAL No. 2056 DE ABRIL 26 DE 1989 PAGO DERECHOS TRADUCCION DE UN PODER COLO 0361-52-218-8									

REVISADO
SECCION DE NEGOCIOS GENERALES
DE ASUNTOS CONSULARES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

FIRMA	Responsable del pago	
	Nombre	
	C.C. No.	19301629

PAGO EN BANCOS	1 VALOR DEL IMPUESTO A PAGAR	VP	750				
	2 Sanciones	VS	00				
	3 Intereses de mora	IM	00				
	4 TOTAL A PAGAR (rentones 2 + 3)	TP	750				
	FORMA	VALORES	No.	00	Código		Banco
	Efectivo	X	Chéque				

DEM-31-V-88

CONTRIBUYENTE

CON PAGO
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTE COMPARTO
ESTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MH 1690/88

53

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO (57) (1) 2120100

CABLES: CAVELEYES

TELEFAX (57) (1) 2368850

TELEX: 45429 CAVE, CO

2317407375 CAVE UC

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

Poderdante: BASF AKTIENGESellschaft

Poder conferido el: 17-03-89

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder conferido en el doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

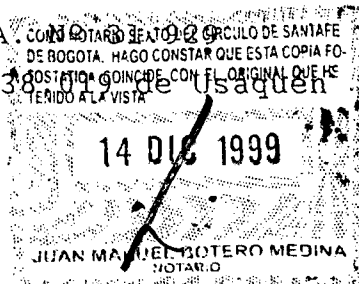
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

Nota:

Los 60,61 Extracto para publicación,
fueron retirados para publicar.

Marzo 18/02

DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL

(Art. 1ro. del Decreto 2282 de 1989)

Ante el Notario Cincuenta (50) del Circulo de Santafé de
Bogotá, compareció, el Doctor EMILIO FERRAZ

quien exhibió la cédula de ciudadanía número 429.911
expedida en VAQUER y la tarjeta profesional
número 31.924 del Ministerio de Justicia, con
el presente documento dirigido a: D. P. MUÑOS (MEXICANO)
y declaró que la firma que aparece en él es suya.

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

- 6 OCT. 1993

Santafé de Bogotá, D. C.

AUTORIZO LA ANTERIOR



DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL

(Art. 1ro. del Decreto 2282 de 1989)

Ante el Notario Cincuenta (50) del Circulo de Santafé de
Bogotá, compareció, el Doctor Germán

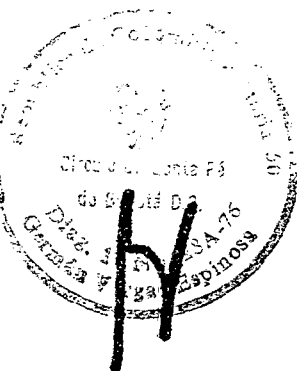
Davies
quien exhibió la cédula de ciudadanía número 2877924
expedida en Bte y la tarjeta profesional
número 832 del Ministerio de Justicia, con
el presente documento dirigido a: División Nuevas Creaciones
y declaró que la firma que aparece en él es suya.

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santafé de Bogotá, D. C.

01 OCT. 1993

AUTORIZO LA ANTERIOR



Nota

los folios

54

55-59

Targeto archivo propietarios
temático,

fueron retirados para archivar.

Julio 4, 2000



Bescheinigung

Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Cycloalkylsubstituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung"

am 22. April 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 20. Januar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 18 211.6

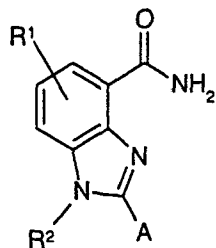
Jerofsky

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I oder II

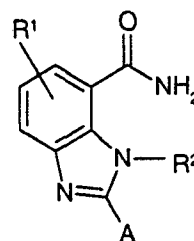
5

10



I

bzw.



II

15

worin

20

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbozyklus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zusätzlich noch einen Benzolring ankondensiert haben kann, wobei die Ringe noch mit ein oder zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^3 und R^4 substituiert sein können, und

25

R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl, wobei

R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und

30

R^{13} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

35

R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl und

40

R^3 C_1 - C_6 -Alkyl, OH, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl-Phenyl, NH_2 , Phenyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, CF_3 , COOH, $COOC_1$ - C_4 -Alkyl, $CONH-C_1$ - C_4 -Alkyl, $CONH_2$, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{31} substituiert sein können, und

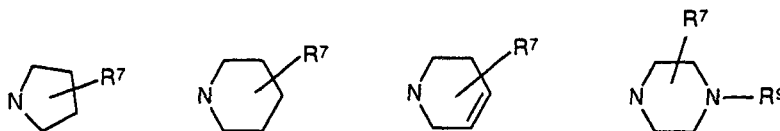
R^{31} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, $O-C_1$ - C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

2

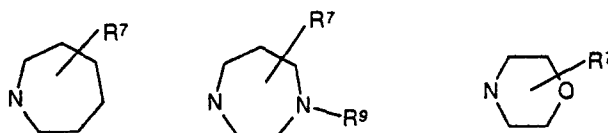
R^4 $-(O)_p-(CH_2)_q-B$ bedeutet, wobei

B $NR^{41}R^{42}$ und

5



10



bedeutet, wobei

15

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, und

R^{41} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, $(CH_2)_r-E$ und

20

R^{42} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ und $-(C=N)-NHR^8$ und

r 0, 1, 2, 3, 4 und

25

E Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, Dihydropiperidin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1-C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1-C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und

30

R^7 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{71} substituiert sein kann, und

35

R^{71} OH, C_1-C_6 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

40

R^8 C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R^{81} substituiert sein kann, und

R^{81} OH, C_1-C_6 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

45

3

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und

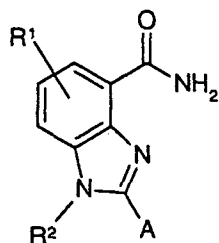
R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann.

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

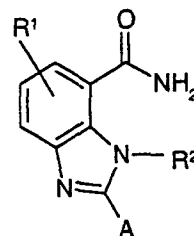
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A mindestens mit einem Substituenten R³ oder R⁴ substituiert ist.

3. Verbindungen der Formel I oder II nach einem der Ansprüche 1 oder 2

15



bzw.



II

20

I

worin

25

A Tetralin, Indan, Cycloheptan, Cyclopentan, Cyclobutan und Cyclopropan bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

30

A Cyclohexan und

R¹, R² und R³ Wasserstoff und

35

R⁴ die Bedeutung wie im Anspruch 1 hat, wobei p und q 0, R⁴¹ und R⁴², unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und Phenyl, R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₂-Alkyl-Phenyl, und R⁴ in 3 und 4-Stellung am Cyclohexan-Ring stehen kann, wobei sowohl die cis- und trans-Formen als auch deren Gemische eingeschlossen sind.

40

5. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Trägern und Hilfsstoffen Verbindungen der Formel I oder II nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

45

4

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 5
7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
- 10 8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 15
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 20
11. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
- 25
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 30
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 35
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
- 40
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Opera-
- 45

5

tionen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem
5 der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen
während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer
Lyse.
- 10 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem
der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 15 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem
der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem
20 der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen
und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide
Arthritis.
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem
25 der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung von Diabetes mellitus.

30

35

40

45

Cycloalkylsubstituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J.Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv.Radiat.Biol.*, 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei eine Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., *Proc.Natl. Acad.Sci.USA*, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben : C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflusst die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoff-

2

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Gliokastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Cervialkakarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int.J.Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Infammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C.Szabo et al., *Proc.Natl.A-cad.Sci.USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur.J.Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

20

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br.J.Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

25 Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, das Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

30 Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So sind in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggragation aufgeführt. Halogen-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, die am Phenyl-Ring substituierte Amin-Reste tragen, sind in WO 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

Ebenfalls sind 2-Phenyl-benzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist. 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring Alkyl-xy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z.B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls 4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung ein Pyridyl-Rest tragen, sind in

3

WO 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

- Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazol-4-amiden ist in
- 5 J.Chem.Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307 beschrieben worden. Analoge Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J.Med.Chem. 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hem-
- 10 men. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF₃, substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschriebenen Derivate
- 15 als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

- Benzimidazole, die in 2-Stellung Cycloalkyl-Reste tragen, sind
- 20 ebenfalls schon beschrieben worden. So sind in F. Pellicciari et al., Arch. Pharm. 1985, 318, 393-399 2-Cyclohexyl-Derivate erwähnt, die in 1-Stellung noch Alkylamide tragen können oder in Ann. 1952, 575, 162, wo auch Methyl-Derivate dargestellt wurden, bei denen die Methyl-Gruppe am Benzimidazol-Aromaten stehen.
- 25 2-Cycloalkyl-Benzimidazole, bei denen der aromatische Ring mit Chlor- oder Nitro-Gruppen substituiert ist sind zum Beispiel in DE 2649125, E. Seuer et al., Farmaco 1997, 52, 99 und M. Ben-chidmi et al, Bull.Soc.Chim. Belg. 1995, 104, 605-612 beschrieben. Derivate der Benzimidazol-5-carbonsäure, in 2-Stellung
- 30 Cyclopentandion-Reste tragen, sind in Ann., 1893, 273, 320 erwähnt. Benzimidazole, wobei am aromatischen Ring Laktam-Ringe anelliert sind, wurden in DE 2732951 und in W. Saal et al., J.Med.Chem. 1989, 32, 1481-1491 dargestellt. Es wurden jedoch noch nie Benzimidazole mit Carbocyclischen-Ringen in 2-Stellung
- 35 beschrieben, die am Benzimidazol-Ring oder insbesondere in 4-Stellung am Benzimidazol-Ring eine Amid-Gruppe trägt.

- In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es
- 40 notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser
- 45 wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage

63
88

4

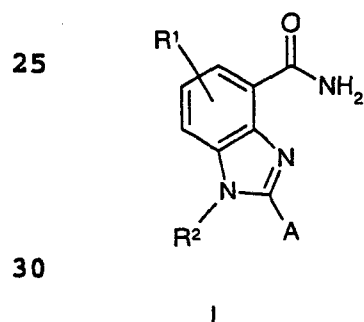
kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar
5 unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbo-
10 cyclus tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen, die aber durch die weiteren Einbau von aliphatischen Amin-Resten eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen und dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen.

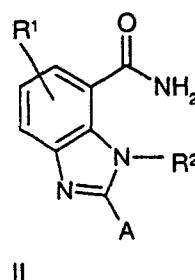
15 In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I bzw. II beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen und zum Teil auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionslösung ermöglicht.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II:



bzw.



worin

35 A einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbozyklus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zusätzlich noch einen Benzolring ankondensiert haben kann, wobei die Ringe noch mit ein oder zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R³ und R⁴ substituiert sein können, und

40

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei

45

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

64
69

5

R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

5 R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl und

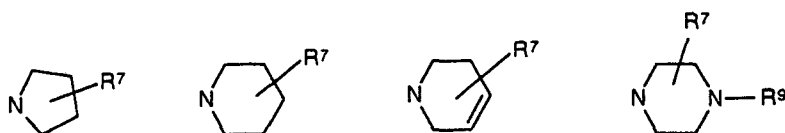
R³ C₁-C₆-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NH₂, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CF₃, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl, CONH-C₁-C₄-Alkyl, CONH₂, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R³¹ substituiert sein können, und

10 R³¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

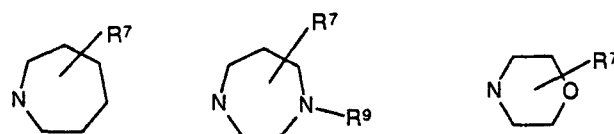
15 R⁴ -(O)_p-(CH₂)_q-B bedeutet, wobei

B NR⁴¹R⁴² und

20



25



bedeutet, wobei

30 p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, und

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_r-E und

35 R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und -(C=N)-NHR⁸ und

r 0, 1, 2, 3, 4 und

40 E Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, NR¹¹R¹², NH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, Dihydropiperidin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

45

65
70

6

- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und
- 5 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 10
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 15 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und
- R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann.
- 20
- Bevorzugt sind bei A Carbozyklen, die mindestens einfach substituiert sind. Bevorzugte Carbozyklen sind: Tetralin, Indan, Cycloheptan, Cyclohexan, Cyclopentan, Cyclobutan und Cyclopropan.
- 25 Bevorzugt werden die Verbindungen der Formeln I und II, wobei A ein Cyclohexan-Ring darstellt, R¹, R² und R³ Wasserstoff darstellt und R⁴ die Bedeutung wie oben hat, wobei p und q 0 sind, R⁴¹ und R⁴², unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und Phenyl, R⁹ Wasserstoff,
- 30 C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₂-Alkyl-Phenyl, und R⁴ in 3- und 4-Stellung am Cyclohexan-Ring stehen kann, wobei sowohl die cis als auch die trans-Formen oder deren Gemische eingeschlossen sind.

- Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formeln
- 35 I und II, wobei A für ein Cyclohexan-Ring steht und R¹, R² und R⁴ Wasserstoff ist und R⁴ die Bedeutung wie oben hat, wobei p und q 0, R⁴¹ und R⁴², unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R⁷ Wasserstoff, R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und Benzyl, und R⁴ in 4-Stellung am Cyclohexan-Ring stehen kann, wobei sowohl
- 40 die cis- und die trans-Formen als auch deren Gemische eingeschlossen sind.

- Die Verbindungen der Formel I und II können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt
- 45 werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racemat-

66
47

7

spaltung mit den Verbindungen der Formel I und II oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I
5 mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I und II, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten
10 lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-
15 säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I und II metabolisiert
20 werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazole I und II kann auf verschiedenen Wegen erfolgen und wurde in den Synthesesche-
25 mata 1-3 skizziert.

30

35

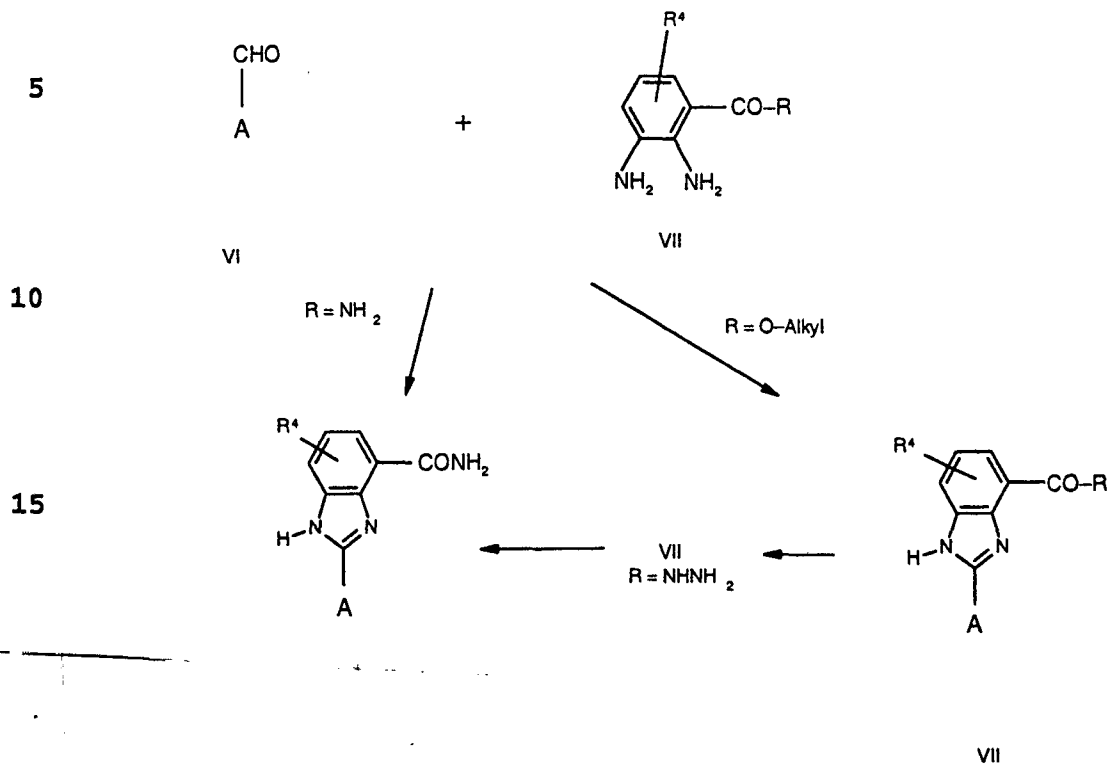
40

45

67
42

8

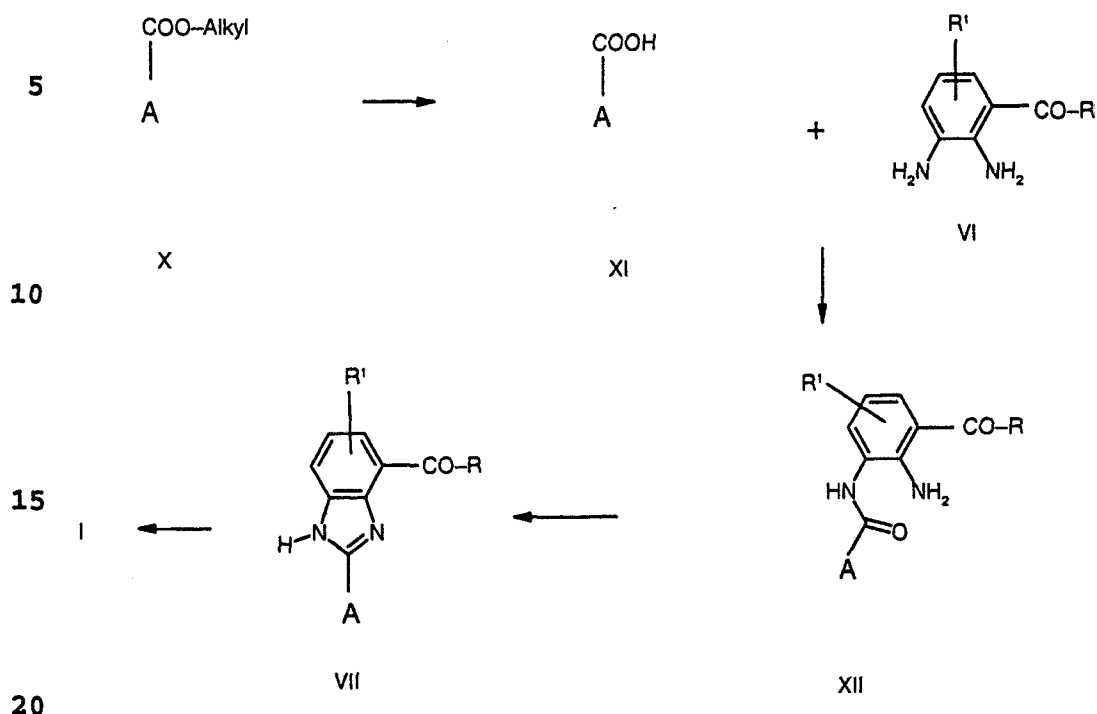
Syntheschema 1



nzaldehyds mit Phenylendiaminen erhält
wobei man bevorzugt in polaren Lösungs-
Dimethylformamid und Zusatz von Säuren
er Temperatur arbeitet, in der Regel
Reaktion ist der Zusatz von schwachen
er-II-Salzen, die als wäßrige Lösung

9

Syntheschema 2



Wenn in dem Phenylendiamin VIII $R = \text{NH}_2$ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls $R = \text{O-Alkyl}$ ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei
25 gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester VIII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise $80-130^\circ\text{C}$, umsetzen, wobei ein Hydrazid VIII ($R = \text{NHNH}_2$) anfällt,
30 das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

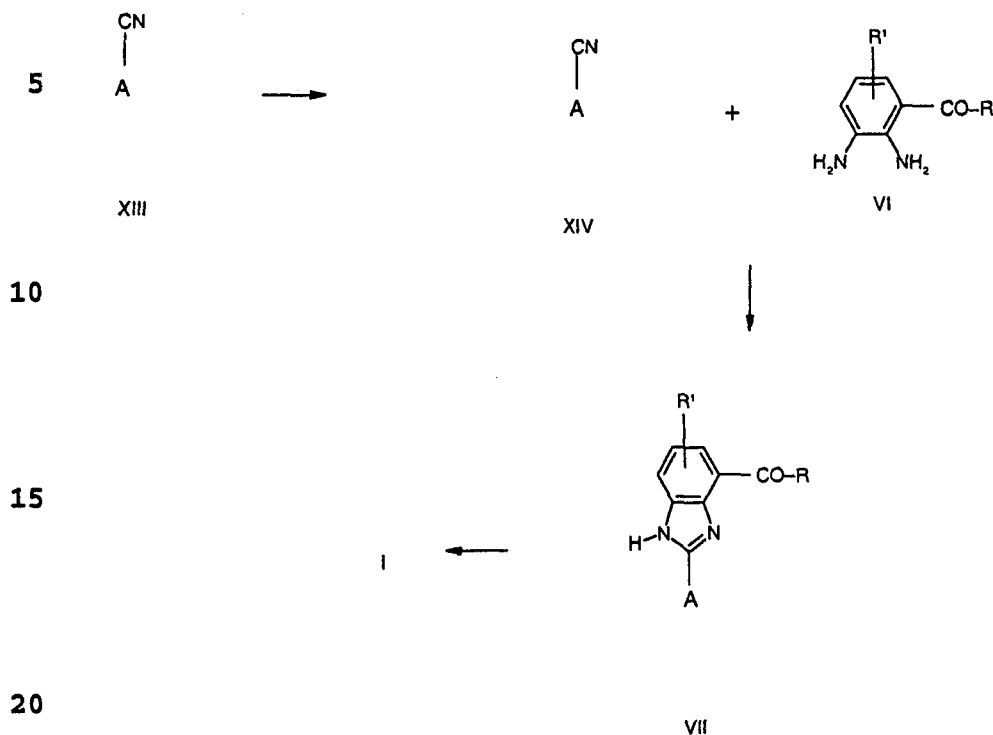
Eine Einführung des Restes R_2 am Benzimidazol-Rest in I ($R_2 = \text{H}$)
35 gelingt unter Alkylierungsbedingungen wie oben (siehe V -VI), wobei allerdings der Reaktionspartner $R_2\text{-L}$ ($\text{L} = \text{Abgangsgruppe wie oben}$) eingesetzt werden muß (siehe Schema 1).

40

45

10

Syntheschema 3



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden VI kann man auch Benzoessäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIV (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde VI. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoessäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60-180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIV erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60-200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017 beschrieben sind.

70
45

11

Die oben genannten substituierten Benzimidazole I und II stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

- 5 Die inhibitorische Wirkung der vorher genannten substituierten Benzimidazole I und II kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wird. Die Benzimidazole I und II wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase
10 oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

- Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und
15 können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

- Die Verbindungen der Formeln I und II können zur Herstellung von
20 Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

- Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I und II
25 können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und
30 von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien
35 und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die
40 vorliegenden Benzimidazole I bzw. II zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter periphe-

12

rer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bzw. II bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer 5 Arthritis dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimitteln Zubereitungen enthalten neben den üblichen Arneimittel-Hilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I und II.

10

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1

15 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präperationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder

20 mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimitteln Zubereitungen neben dem Wirkstoff 25 die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykosteart, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon. 30

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes 35 Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe 40 sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimitteln Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen 45 und Verdünnungsmitteln.

13

Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, 5 Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30)

10

- Eine 96well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0.05 M NaHCO_3 ; pH 9.4) zu einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte werden über 15 Nacht mit je 100 μl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 μl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0.05 % Tween10 in PBS) 20 gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 μl der Enzymreaktionslösung (5 μl Reaktions-Puffer (1M Tris-HCl pH 8.0, 100 mM MgCl_2 , 10 mM DTT,) 0.5 μl PARP ($c=0.22 \mu\text{g}/\mu\text{l}$), 4 μl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40.5 μl H_2O) mit 10 μl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die 25 Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 μl einer Substratlösung (4 μl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 μl NAD-Lösung (100 μM in H_2O), 28 μl H_2O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamitsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) 30 verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

- Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1%BSA in PBS; 0.05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei 40 Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach 45 dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 μl /Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion

73
48

14

wird durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC₅₀-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH-5-6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Fall die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid ≤ 1 %), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit < 0.01 %, wogegen das erfindungsgemäße Beispiel 1 eine Löslichkeit > 0.5 % aufweist.

20

Beispiele

Beispiel 1

25 2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

a) 2-Amino-3(cis-4-amino-1-cyclohexyl)amido-benzoesäuremethylester

30

2.4g (9.9 mMol) cis-4(N(tert.-Butoxycarbonyl)amido-cyclohexancarbonsäure und 2.7ml (19.7 mMol) Triethylamin wurden in 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei -10°C tropfenweise mit einer Lösung aus 0.94 ml (9.9 mMol) Chlorameisensäureethylester in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Alles wurde noch für 1 Stunde bei 0°C gerührt. Danach wurden 1.6 (9.9 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäuremethylester zugegeben und alles für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert. Diese wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 2.7 g des Produktes.

45

79
49

15

- b) 2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-methylester

2.6 g des Produktes 1a wurden in 80 ml Essigsäure für 1
5 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im
Vakuum eingeengt und der anfallende Niederschlag zwischen
Essigester und wäßriger Natriumkarbonat-Lösung verteilt. Die
organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und
im Vakuum eingeengt. Der anfallende Rückstand wurde noch
10 chromatographisch gereinigt (Fließmittel: Essigester/Methanol
= 3/1), wobei man 0.7 g des Produktes erhielt.

- c) 2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
hydrazid

15

0.65 g des Produktes aus der Vorschrift 1b wurden mit 0.6 g
(11.9 mMol) Hydrazinhydrat in 5 ml Ethanol für 90 Minuten
unter Rückfluß gekocht. Danach wurde alles im Vakuum einge-
engt, wobei man ein Rohprodukt erhielt, das ohne weitere Rei-
20 nigung umgesetzt wurde.

- d) 2-(cis-4-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x
2 HCl

25 Das Produkt aus 1c wurde in eine Dispersion aus 2 g Raney-
Nickel/Wasser und 20 ml Dimethylformamid zugetropft. Alles
wurde für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen
wurde das Raney-Nickel abfiltriert und das Filtrat im Vakuum
eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt und der
30 anfallende Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wurde in
Isopropanol gelöst und etherischer Chlorwasserstoffsäure
zugesetzt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt. Man
erhielt 0.19 g des Produktes.

35 ¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.7(2H), 1.9(4H), 2.2-2.4(4H), 3.4(2H),
7.6(1H) und 7.9(1H)ppm.

Nach den oben beschriebenen Methoden können folgende Verbindungen
hergestellt werden:

40

- 2-(cis-4-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(trans-4-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-tert.-Butyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(2,4,6-Trimethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45 2-(3-Amino-2-methyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(2-Hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25
80

16

- 2-(trans-4-Aminomethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(trans-4-n-Pentan-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 2-(4-Hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(3-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-3-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(trans-3-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-n-Propan-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 2-(4-n-Butan-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(2-Methyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(3-Methyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-Methyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(3-Methoxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 2-(4-Methoxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-tert.-Butyl-2-methyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(3-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-2-Amino-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 2-(3-Hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(2.6-Dimethyl-4-hydroxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-Amino-2.6-dimethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 2-(4-Phenyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-(4-Chlorphenyl)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(trans-4-(tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 2-(4-Amidinomethyl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-Carboxy-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(3-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 2-(3-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(trans-4-(Diethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 2-(cis-4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(trans-4-(Dimethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 2-(4-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

17

- 2-(trans-4-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
5 amid
2-(trans-4-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
2-(4-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
10 amid
2-(trans-4-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
2-(3-(Ethylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(3-(Methylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15 2-(3-(Propylamino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-(N,N-Ethylmethylanino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
2-(3-(N,N-Ethylmethylanino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
20 2-(4-(N,N-Ethylpropylanino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
2-(3-(N,N-Ethylpropylanino)-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
2-(4-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25 2-(3-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
amid
2-(trans-4-Piperidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
30 2-(4-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(3-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
2-(trans-4-Pyrrolidin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
35 säureamid
2-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
2-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
40 2-(cis-4-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid
2-(trans-4-(4-Methylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid
2-(4-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45 2-(3-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2-(cis-4-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

18

- 2-(trans-4-(Piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
- 2-(4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid
- 5 2-(3-(4-Benzylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
- 2-(4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid
- 2-(3-(4-Phenylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
10 säureamid
- 2-(4-(4-Propylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
- 2-(3-(4-Propylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
- 15 2-(4-(4-Butylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
- 2-(3-(4-Butylpiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
- 2-(4-(4-Homopiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
20 säureamid
- 2-(3-(4-Homopiperazin-1-yl-1-cyclohexyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
- 2-(4-(4-(N-Methylhomopiperazin-1-yl)-1-cyclohexyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid
- 25 2-(3-(4-(N-Methylhomopiperazin-1-yl)-1-cyclohexyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid
- 2-(4-(4-(4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl-1-cyclo-
hexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 2-(3-(4-(4-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl-1-cyclo-
30 hexyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35

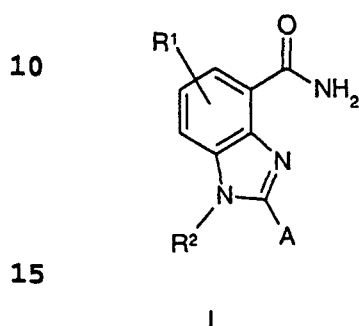
40

45

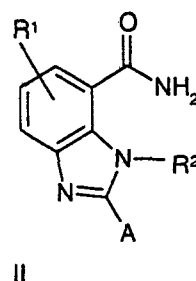
Cycloalkylsubstituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

5 Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I oder II



bzw.



worin

20 A einen gesättigten oder einfach ungesättigten Carbozyklus mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, der zusätzlich noch einen Benzolring ankondensiert haben kann, wobei die Ringe noch mit ein oder zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R³ und R⁴ substituiert sein können, und

25

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei

30

R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

35

R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl und

R³ C₁-C₆-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NH₂, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CF₃, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl,

40

CONH-C₁-C₄-Alkyl, CONH₂, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R³¹ substituiert sein können, und

45

R³¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

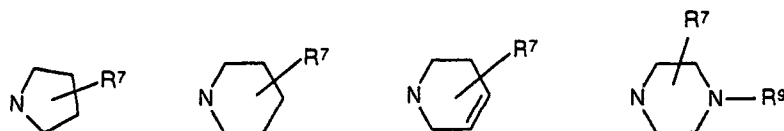
79
84

2

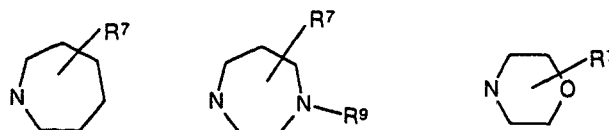
R⁴ -(O)_p-(CH₂)_q-B bedeutet, wobei

B NR⁴¹R⁴² und

5



10



bedeutet, wobei

15 p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2 oder 3 sein kann, und

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_r-E und

20

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und
-(C=N)-NHR⁸ und

r 0, 1, 2, 3, 4 und

25

E Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, NR¹¹R¹²,
NH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, Dihydropiperi-
din, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem
Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopipera-
zin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert
sein kann, und

30

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis
zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁷¹ substi-
tuiert sein kann, und

35

R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃,
Nitro, NH₂, und

40 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch
mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Resten R⁸¹
substituiert sein kann, und

45

R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃,
Nitro, NH₂, und

3

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃,
5 Nitro, NH₂, und sein kann.

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

10

15

20

25

30

35

40

45

81
86

República Federal de Alemania

((emblema))

Certificación

La BASF Aktiengesellschaft de Ludwigshafen/Alemania ha presentado el día 22 de abril de 1999, ante el Registro Alemán de Patentes y Marcas, una solicitud de registro de patente para el invento denominado:

"Benzimidazoles sustituidos por cicloalquilo, su obtención y uso".

Las páginas adjuntadas a la presente son una reproducción exacta y fiel de los documentos originales de esta solicitud de patente.

El Registro Alemán de Patentes y Marcas ha asignado a la solicitud de patente los símbolos provisionales C 07 D y A 61 K de la clasificación internacional de patentes.

Munich, el día 20 de enero de 2000

Registro Alemán de Patentes y Marcas

El Presidente

Por orden

((firma ilegible))

Jerofsky

((Al lado izquierdo estampilla acuñada del Registro Alemán de Patentes y cinta en los colores de la bandera nacional de Alemania))

No. de expediente: 199 18 211.6

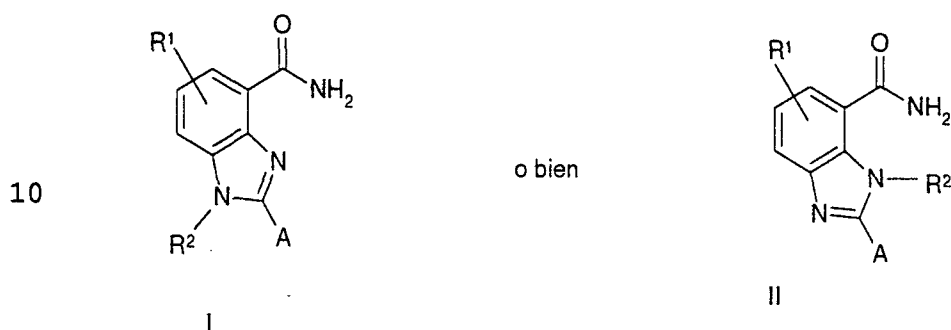
A 9161
6.90
(EDV-L)
11/98
((ilegible))

~~87~~

Reivindicaciones

1. Compuestos de las fórmulas I ó II

5



15 donde

20 A significa un carbociclo saturado o monoinsaturado con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden tener adicionalmente un anillo benceno condensado, cuyos anillos pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o dos radicales R^3 y R^4 idénticos o diferentes, y

25 R^1 hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, significando

R^{11} y R^{12} , cada uno independientemente del otro, hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo y

30 R^{13} hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo o fenilo, y

35 R^2 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar y

40 R^3 significa C_1 - C_6 -alquilo, OH, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, $O-C_1$ - C_4 -alquil-fenilo, NH_2 , fenilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, CF_3 , COOH, $COOC_1$ - C_4 -alquilo, $CONH-C_1$ - C_4 -alquilo, $CONH_2$, pudiendo los anillo fenilo estar sustituidos aún por, como máximo, dos radicales R^{31} idénticos o diferentes, y

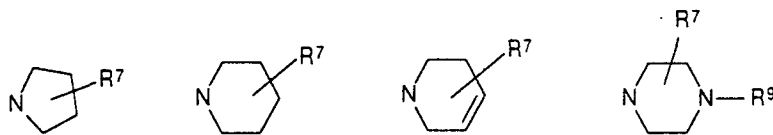
R^{31} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

2

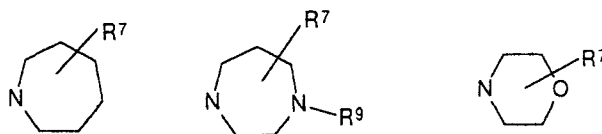
R^4 significa $-(O)_p-(CH_2)_q-B$, donde

B. es $NR^{41}R^{42}$ y

5



10



significando

15

p 0 y 1 y

q 0, 1, 2 ó 3, y

20

R^{41} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $(CH_2)_r-E$ y

R^{42} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y

r es 0,1,2,3,4 y

25

E significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo dos radicales R , $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, dihidropiperidina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y homopiperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y

30

35

R^7 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{71} idénticos o diferentes, y

40

R^{71} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, $O-C_1-C_4$ -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

R^8 significa C_1-C_6 -alquilo, fenilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{81} idénticos o diferentes, y

45

R^{81} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, $O-C_1-C_4$ -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

3

R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁹¹ idénticos o diferentes, y

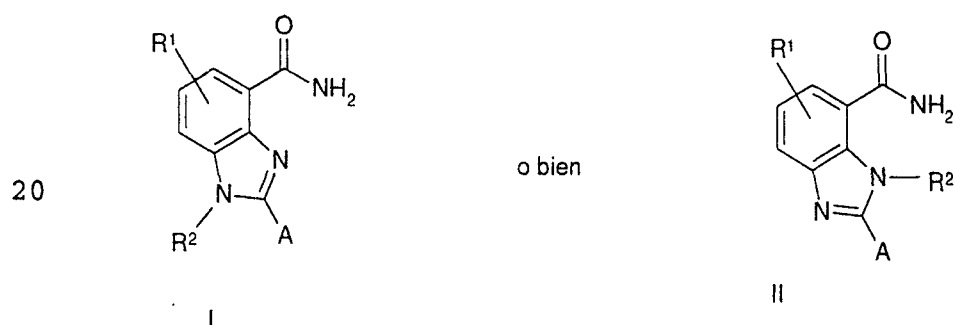
- 5 R⁹¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂.

así como sus formas tautómeras, sus formas enantiómeras y diastereómeras posibles, y sus prodrugs.

10

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde A está sustituido por, como mínimo, un sustituyente R³ o bien R⁴.

- 15 3. Compuestos de las fórmulas I ó II según las reivindicaciones 1 ó 2



- 25 donde

A significa tetralina, indano, cicloheptano, ciclopentano, ciclobutano y ciclopropano.

- 30 4. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

A significa ciclohexano y

35 R¹, R² y R³ significan hidrógeno, y

- 40 R⁴ tiene los significados indicados en la reivindicación 1, significando p y q 0, R⁴¹ y R⁴², cada uno independientemente del otro, hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y fenilo, y pudiendo R⁴ estar en la posición 3 y 4 en el anillo ciclohexano, estando incluidas tanto las formas cis y trans, como también sus mezclas.

- 45 5. Medicamentos, que contienen junto con los excipientes y auxiliares habituales un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4.

4

6. Uso de compuestos de la fórmula I o bien según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales.
- 5
7. Uso según la reivindicación 6 para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales, causados por isquemias, traumas o hemorragias masivas.
- 10 8. Uso según la reivindicación 6 para el tratamiento de la apoplejía y el trauma cráneo-cerebral.
9. Uso según la reivindicación 6 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de la enfermedad de Parkinson y de la enfermedad de Huntington.
- 15
10. Uso de compuestos de la fórmula I o bien según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de daños causados por isquemias.
- 20
11. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de epilepsias, especialmente ataques epilépticos generalizados, como por ejemplo, petit mal y ataques tónico-clónicos y ataques epilépticos parciales, tales como temporal lobe, y ataques parciales complejos.
- 25
12. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de daños renales tras isquemias renales y para el tratamiento durante o después de trasplantes renales.
- 30
13. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de daños del corazón tras isquemias cardíacas.
- 35
14. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de infartos del miocardio, tal y como se presentan tras valvuloplastia, resecciones de aneurismas y trasplantes del corazón.
- 40
15. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento en caso de revascularizaciones de arterias coronarias críticamente coarctadas, por ejemplo, en la PCTA y
- 45

operaciones bypass, y arterias periféricas críticamente coarctadas, especialmente, las arterias de la pierna.

- 5 16. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento del infarto agudo del miocardio y de daños que se presentan durante y tras su lisis medicamentosa o mecánica.
- 10 17. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de tumores y sus metastaciones.
- 15 18. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de sepsis y del choque séptico.
- 20 19. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, tales como enfermedades reumáticas, como p.ej. artritis reumatoide.
- 25 20. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de Diabetes mellitus.

30

35

40

45

Benzimidazoles sustituidos por cicloalquilo, su obtención y uso

Descripción

5

El presente invento se refiere a novedosos benzimidazoles, su obtención y el uso de los mismos como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30) para la obtención de medicamentos.

10

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), o bien poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS), como también se denomina, es una enzima reguladora, que se encuentra en núcleos de células (K. Ikai et al., *J. Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Se supone, que la PARP

15 juega un papel en la reparación de fracciones de ADN (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Daños o fracciones de las cadenas de ADN activan a la enzima PARP, la que, una vez activada, cataliza la transferencia de la ADP-Ribosa a partir del NAD (S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.*, 1984, 11, 1-69). De este modo se libera

20 nicotinamida a partir del NAD. La nicotinamida es transformada bajo consumo del portador de energía ATP por medio de otras enzimas nuevamente en el NAD. De manera que una sobreactivación de la PARP llevaría a un alto consumo no fisiológico del ATP y esto resulta en caso extremo en daños en la células y la muerte de las

25 mismas.

Es sabido, que radicales, tales como el anión peróxido, NO y peróxido de hidrógeno en células pueden causar daños en el ADN, activando así la PARP. La formación de altas cantidades de radicales se observa en una serie de estados patofisiológicos y se supone, que esta acumulación de radicales produce o contribuye a los daños observados en las células u órganos. A estos pertenecen, por ejemplos, los estados isquémicos de órganos, como en la apoplejía, el infarcto del corazón (C. Thiernemann et al., *Proc.*

35 *Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) o la isquemia de los riñones, pero también en daños de reperfusión, tal y como se presentan, por ejemplo, tras la lisis en el infarto del corazón (ver arriba: C. Thiernemann et al.). La inhibición de la enzima PARP puede ser, por tanto, un medio para impedir estos daños por lo

40 menos parcialmente o moderarlos. De manera, que los inhibidores de PARP pueden representar un nuevo principio terapéutico para el tratamiento de una serie de enfermedades.

45

La enzima PARP influye en la reparación de daños de ADN y podría, por tanto, jugar un papel también en la terapia de enfermedades cancerosas, ya que en combinación con sustancias citostáticamente activas

5

Ejemplos no limitativos de tumores son: leucemia, glioblastomas, linfomas, melanomas, mama-carcinomas y carcinomas cervicales.

Además, se ha encontrado, que los inhibidores de PARP pueden pre-
10 sentar un efecto inmunosupresivo (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

También se ha descubierto, que la PARP está implicada en enfermedades inmunológicas o bien enfermedades, en las que el sistema
15 inmune juega un importante papel, como por ejemplo, artritis y choque séptico, y que los inhibidores de PARP pueden influir favorablemente en el transcurso clínico (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998,
20 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

Por PARP en el sentido del presente invento también se entienden las isoenzimas de la enzima PARP arriba descrita.

25

Además, el inhibidor de la PARP, 3-aminobenzamida, presentó efectos protectores en el modelo para el colapso circulatorio (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

30 También hay indicaciones experimentales, en el sentido que los inhibidores de la enzima PARP podrían ser útiles para el tratamiento de Diabetes mellitus (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

35 Los benzimidazoles se han descrito en numerosos ocasiones. Por ejemplo, en la DE 38 30 060 se revelan derivados alquilados como inhibidores de la agregación de eritrocitos. En la DE 35 22 230 se menciona un derivado de éster del 2-fenilbenzimidazol como inhibidor de la agregación de trombocitos. 2-Fenilbenzimidazoles
40 sustituidos por halógeno, que llevan radicales amina sustituidos en el anillo fenilo están descritos en la WO 98/06703 como antagonistas de MCP-1.

También son conocidos los 2-fenil-benzimidazoles en los que el
45 grupo benzimidazol está sustituido por un grupo amida. Los derivados de 5-amido del 2-fenilbenzimidazol, que llevan radicales alquilo en el anillo fenilo están descritos en la WO 94/12461

como inhibidores de la CAMP-fosfodiesterasa. Para derivados análogos se ha encontrado en la DE 35 46 575 (p.ej. ejemplo 15), que estos compuestos producen efectos inotrópicos positivos. En la WO 97/48697 también se describen derivados de 4-amido, que 5 llevan un radical piridilo en la posición 3, como inhibidores de la CAMP-fosfodiesterasa.

La síntesis de 2-fenil-benzimidacil-4-amidas está descrita en J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307. Compuestos análogos, 10 que llevan aún una cadena de alquilo sustituida en el radical amida, y que deben tener un efecto citotóxico, se mencionan en J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819. Por el contrario, en la WO 97/04771 se indican benzimidazol-4-amidas que inhiben la PARP. Allí se describen como efectivos, especialmente, los derivados que llevan 15 un anillo fenilo en la posición 2, cuyo anillo puede estar sustituido aún por un sustituyente simple, como p. ej. nitro, metoxi y CF₃. Aunque estas sustancias presentan, en parte, una buena inhibición de la enzima PARP, los derivados allí descritos tienen la desventaja, que son poco o no solubles en soluciones acuosas, por 20 lo que no pueden ser aplicados como soluciones acuosas.

También se han descrito benzimidazoles, que llevan radicales cicloalquilo en la posición 2. Por ejemplo, en F. Pellicciari et al., Arch. Pharm. 1985, 318, 393-399 se mencionan derivados de 25 2-ciclohexilo que pueden llevar en la posición 1 aún alquilamidas, o en Ann. 1952, 575, 162, donde también se describen derivados de metilo, en los que el grupo metilo se encuentra en el aromático de benzimidazol. 2-Cicloalquil-benzimidazoles, en los que el anillo aromático está sustituido por grupos cloro o grupos 30 nitro, se describen, por ejemplo, en la DE 2649125, E. Seuer et al., Farmaco 1997, 52, 99 y M. Benchidmi et al, Bull.Soc.Chim. Belg. 1995, 104, 605-612. Derivados de ácido benzimidazol-5-carboxílico, que llevan radicales ciclopentandiona en la posición 2, se mencionan en Ann., 1893, 273, 320. Benzimidazoles, en cuyo anillo aromático están anelados anillos lactama, se describen en la 35 DE 2732951 y en W. Saal et al., J.Med.Chem. 1989, 32, 1481-1491. Sin embargo, nunca se han descrito benzimidazoles con anillos carbocíclicos en la posición 2, que llevan un grupo amida en el anillo benzimidazol o que llevan un grupo amida, especialmente en 40 la posición 4 del anillo benzimidazol.

En una serie de terapias, por ejemplo, de apoplejía, se aplican las sustancias intravenosamente como solución de infusión. Para lo cual es necesario, disponer de sustancias, aquí inhibidores de 45 PARP, que son suficiente solubles en agua a valores pH fisiológicos o valores pH aproximados (p.ej.: valores pH de 5 a 8), de modo que puede prepararse una solución de infusión. Sin embargo,

90
85

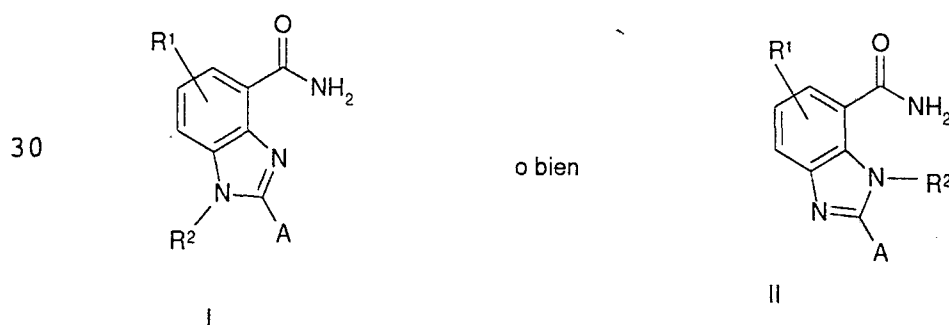
4

muchos de los inhibidores de PARP descritos, especialmente, los inhibidores de PARP más activos, tienen la desventaja, que son poco o insolubles en agua a estos valores pH, siendo, por tanto, inapropiados para aplicaciones intravenosas. Tales sustancias activas sólo se pueden aplicar con auxiliares que les proporcionan la solubilidad en agua (ver WO 97/04771). Estos auxiliares, por ejemplo, polietilenglicol y sulfóxido de dimetilo, tienen, frecuentemente, efectos secundarios o son aún incompatibles. Inhibidores de PARP bien efectivos suficientemente solubles en agua no se han descrito hasta la fecha.

Sorprendentemente, se ha encontrado, que benzimidazoles, que en el anillo imidazol llevan un carbociclo saturado o monoinsaturado, son inhibidores muy eficaces, los que por incorporación del radicales amina alifáticos facilitan la formación de sales con ácidos, presentando, por consiguiente, una solubilidad en agua marcadamente mejorada.

En el presente invento se describen nuevos derivados de benzimidazol de la fórmula general I o bien II, que representan potentes inhibidores de PARP y que son al mismo tiempo suficientemente solubles en agua para poder aplicarlos como solución de infusión.

El objeto del presente invento son benzimidazoles sustituidos de las fórmulas generales I y II:



35
donde

A significa un carbociclo saturado o monoinsaturado con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden tener adicionalmente un anillo benceno condensado, cuyos anillos pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o dos radicales R^3 y R^4 idénticos o diferentes, y

R^1 hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, significando

5

R^{11} y R^{12} , cada uno independientemente del otro, hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo y

R^{13} hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo o fenilo, y

5

R^2 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar y

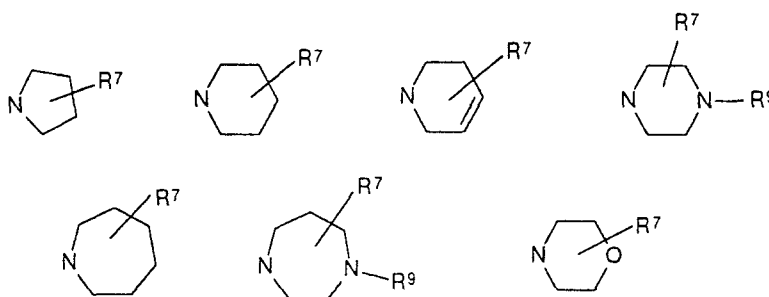
10 R^3 significa C_1 - C_6 -alquilo, OH, O- C_1 - C_4 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquil-fenilo, NH_2 , fenilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, CF_3 , $COOH$, $COOC_1$ - C_4 -alquilo, $CONH$ - C_1 - C_4 -alquilo, $CONH_2$, pudiendo los anillo fenilo estar sustituidos aún por, como máximo, dos radicales R^{31} idénticos o diferentes, y

15 R^{31} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, O- C_1 - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

R^4 significa $-(O)_p-(CH_2)_q-B$, donde

20 B es $NR^{41}R^{42}$ y

25



30 significando

p 0 y 1 y

q 0, 1, 2 ó 3, y

35

R^{41} significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, $(CH_2)_r-E$ y

R^{42} significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y

40

r es 0, 1, 2, 3, 4 y

E significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo dos radicales R, $NR^{11}R^{12}$, NH - C_1 - C_4 -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, dihidropiperidina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y homopiperacina, que

45

27

6

puede estar sustituida aún por un radical alquilo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y

5 R^7 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{71} idénticos o diferentes, y

R^{71} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

10

R^8 significa C_1-C_6 -alquilo, fenilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{81} idénticos o diferentes, y

15 R^{81} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

20 R^9 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{91} idénticos o diferentes, y

R^{91} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 .

25 Para A se prefieren carbociclos, que están por lo menos monosustituidos. Carbociclos preferidos son: tetralina, indano, cicloheptano, ciclohexano, ciclopentano, ciclobutano y ciclopropano.

Se prefieren los compuestos de las fórmulas I y II, donde A significa una anillo ciclohexano, R^1 , R^2 y R^3 significan hidrógeno y R^4 tiene los significados arriba indicados, siendo p y q igual a 0, R^{41} y R^{42} , significan independientemente hidrógeno y C_1-C_4 -alquilo, R^7 es hidrógeno, C_1-C_4 -alquilo y fenilo, R^9 es hidrógeno, C_1-C_4 -alquilo y C_1-C_2 -alquil-fenilo, y R^4 puede estar en las posiciones 3 y 4 en el anillo ciclohexano, estando incluidas las formas cis y trans o sus mezclas.

Se prefieren, especialmente, los compuestos de las fórmulas generales I y II, en las que A significa un anillo ciclohexano y R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno y R^4 tiene los significados arriba indicados, significando p y q 0, R^{41} y R^{42} , independientemente, hidrógeno y C_1-C_4 -alquilo, R^7 significa hidrógeno, R^9 es hidrógeno, C_1-C_4 -alquilo y bencilo, y R^4 puede estar en la posición 4 en el anillo ciclohexano, estando incluidas las formas cis y trans o sus mezclas.

93
28

7

Los compuestos de las fórmulas I y II pueden usarse como racematos, como compuestos enantiómeros puros o como diastereómeros. Cuando se desean usar los compuestos enantiómeros puros, entonces se pueden obtener estos, por ejemplo, sometiendo un los compuestos I o sus productos intermedios a una separación racémica clásica con una base o un ácido ópticamente activo apropiado.

También son objeto del presente invento los compuestos mesómeros o tautómeros frente a los compuestos de la fórmula I.

10

Otro objeto del invento son las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos I y II, que se pueden obtener por reacción de los compuestos I con un ácido o una base apropiada. Ácidos o bases apropiadas se describen, por ejemplo, en Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, vol. 10, págs. 224-285. A estos pertenecen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanofosfórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico, ácido fumárico, etc., o bien hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y tris.

Por prodrugs se entienden aquellos compuestos, que son metabolizados in vivo en compuestos de la fórmula general I. Prodrugs típicos son fosfatos, carbamatos de aminoácidos, ésteres y otros.

25

Los benzimidazoles I y II de la invención se pueden preparar mediante diferentes métodos, que se encuentran esquematizados en los esquema de síntesis 1-3.

30

35

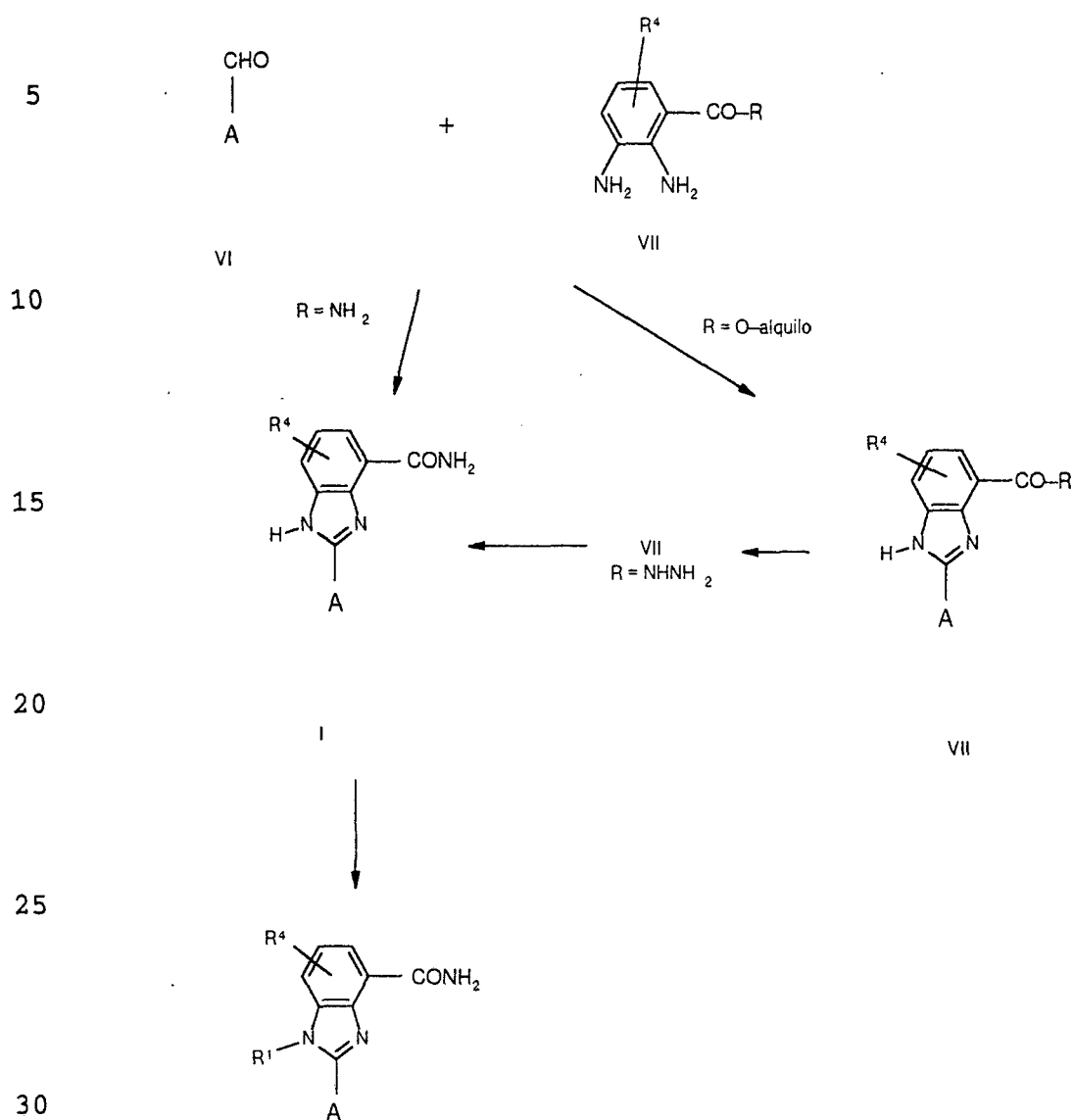
40

45

94
99

8

Esquema de síntesis 1



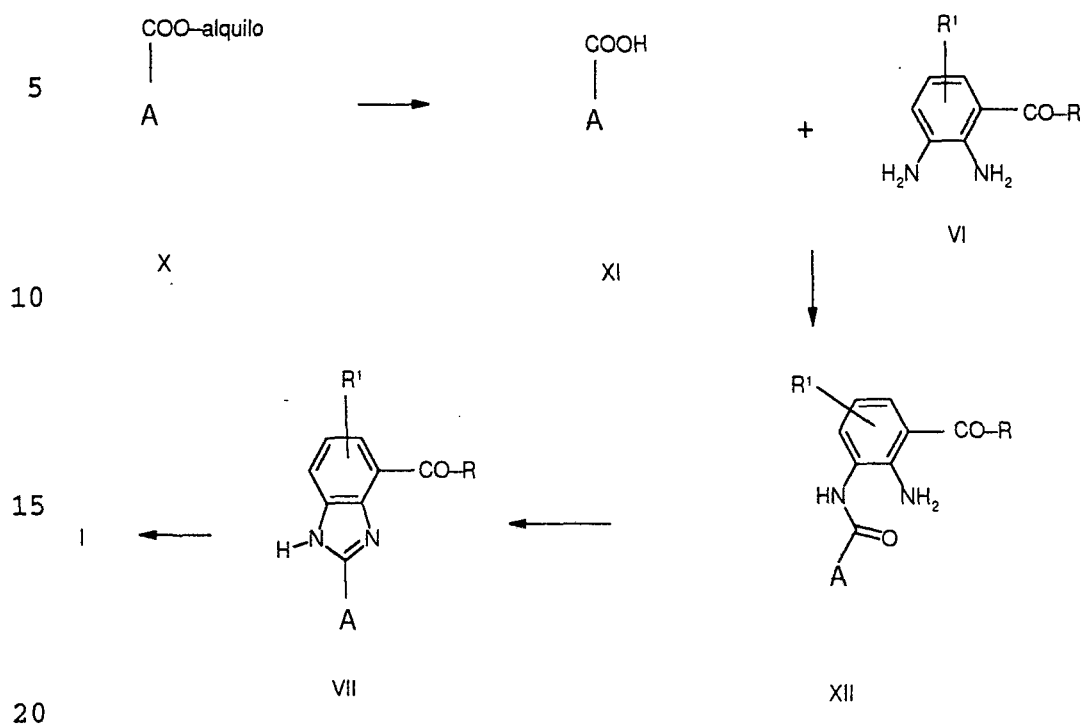
Por condensación del benzaldehído con fenilendiaminas se obtiene el benzimidazol VII, en cuyo proceso se trabaja, preferentemente, en disolventes polares, tales como etanol o dimetilformamida, y
35 adicionando ácidos, como p.ej. ácido acético a alta temperatura de, generalmente, 80-120°C. Para la reacción es favorable adicionar oxidantes débiles, como p.ej. sales de cobre(II), que se agregan como solución acuosa.

40

45

9

Esquema de síntesis 2



Cuando en la fenilendiamina VIII $\text{R} = \text{NH}_2$, se generan en la condensación directamente los compuestos de la invención I. De lo contrario, se puede, cuando $\text{R} = \text{O}-\text{alquilo}$, transformar este éster con amoníaco, a temperatura eventualmente elevada y presión elevada, dando la amida I. Alternativamente, se puede transformar el éster VIII con hidracina en disolventes polares, tales como los alcoholes butanol y etanol o también dimetilformamida, a altas temperaturas, preferentemente, de 80-130°C, obteniéndose una hidracida VIII ($\text{R} = \text{NHNH}_2$), que después se puede reducir bajo condiciones reductoras, por ejemplo, con níquel Raney en alcoholes bajo reflujo, dando la amida I.

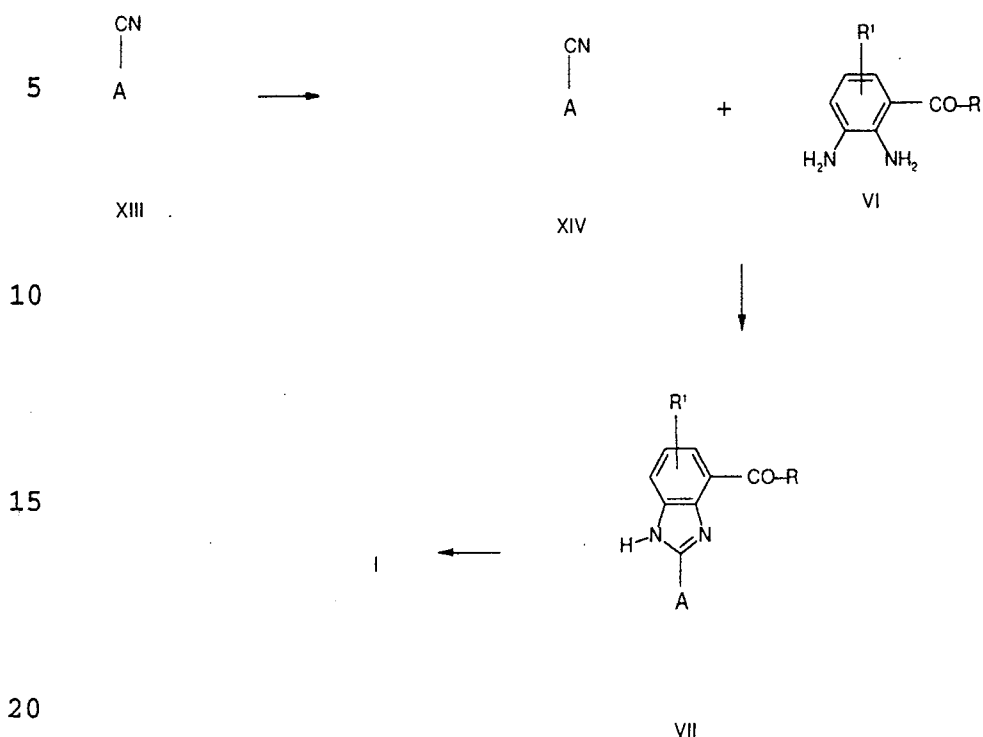
La incorporación del radical R_2 en el radical benzimidazol en I ($\text{R}_2 = \text{H}$) se alcanza bajo condiciones de alquilación, a como arriba se indica (ver V -VI), siendo necesario, sin embargo, usar el componente de reacción R_2-L ($\text{L} =$ grupo dissociable como los arriba indicados) (ver esquema 1).

40

45

10

Esquema de síntesis 3



Alternativamente, a los benzaldehídos VI representados en el es-
quema 1 se pueden usar también ácidos benzoicos, como p.ej. XI
25 (ver esquema 2) o benzonitrilos como p.ej. XIV (ver esquema 3) en
lugar del benzaldehído. Estos derivados se preparan en analogía a
los benzaldehídos VI sustituidos. Partiendo de XI, se realiza la
condensación dando VII en dos etapas. Primero, se transforma el
ácido benzoico XI con la anilina VI en un acoplamiento peptídico,
30 dando la amida XII. Aquí se trabaja según las condiciones habi-
tuales, tal y como están descritas, por ejemplo, en Houben-Weyl,
Methoden der Organischen Chemie, 4a edición, E5, cap.V o bien
C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publis-
her, 1989, páginas 972 y sig. La ciclización en el benzimidazol
35 se realiza después a alta temperatura, por ejemplo, a 60-180°C,
con o sin disolventes, como p.ej. dimetilformamida, adicionando
ácidos, tal como ácido acético, o directamente en el ácido
acético.

40 La reacción de la fenilendiamina VI con un benzonitrilo XIV se
realiza igualmente bajo las condiciones habituales. Aquí se puede
trabajar en disolventes, como p.ej. dimetilformamida y adicio-
nando ácidos, o también en ácido polifosfórico a alta tempera-
tura, p.ej. a 60-200°C. Pero también se pueden aplicar los métodos
45 habituales para la obtención de amidinas a partir de benzonitri-
los, tal y como se describen en Houben-Weyl, Methoden der organi-

schen Chemie, E5, págs. 1304 y sig. , J. Amer.Chem.Soc. 1957, 427 y J.Org.Chem. 1987, 1017.

Los benzimidazoles sustituidos I y II arriba indicados representan 5 inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30).

El efecto inhibidor de los benzimidazoles sustituidos I y II arriba indicados se puede determinar mediante un ensayo en- 10 zimático ya conocido en la literatura, en el que se determina como medida del efecto un valor K_i . Los benzimidazoles I y I se midieron de este modo con respecto a su acción inhibidora de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30).

15 Los benzimidazoles sustituidos de las fórmulas generales I y II representan inhibidores de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o bien como también se denomina, poli(ADP-ribosa)sintetasa (PARS), por lo que son apropiados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades, que van acompañadas de una elevada actividad en- 20 zimática de estas enzimas.

Los compuestos de las fórmulas I y II se pueden usar para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de daños causados por isquemias y la profilaxis de isquemias esperadas de diferen- 25 tes órganos.

Por tanto los presentes benzimidazoles de las fórmulas generales I y II pueden ser usados para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, que se presentan tras isquemia, 30 trauma (trauma cráneo-cerebral), hemorragias masivas, hemorragias subaracnoidales y ataques de apoplejía, y de enfermedades neurodegenerativas, tales como demencia múltiple tras infarto, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y epilepsias, especialmente de ataques epilépticos generalizados, como p.ej. petit 35 mal y ataques tónico-clónicos y ataques epilépticos parciales, como p.ej. temporal lobe, y ataques complejos parciales, y además para el tratamiento y la profilaxis de daños del corazón tras isquemias cardíacas y daños de los riñones tras isquemias renales, por ejemplo, la insuficiencia renal aguda, fallo renal agudo o de 40 daños, que se presentan durante o después de un trasplante renal. Además, se pueden usar los compuestos de la fórmula general I para el tratamiento del infarto agudo del miocardio y daños que se presentan durante o después de su lisis medicamentosa (por ejemplo, con TPA, reteplasa, estreptoquinasa o mecánicamente con 45 láser o rotablator), y de infartos del miocardio durante y después de valvuloplastia, resecciones de aneurismas y trasplantes del corazón. Los presentes benzimidazoles I o bien II se pueden

103

12

usar también para el tratamiento de una revascularización de arterias coronarias críticamente coarctadas, por ejemplo, en la PCTA y operaciones bypass, y arterias periféricas críticamente coarctadas, por ejemplo, las arterias de la pierna. Adicionalmente, los benzimidazoles I o bien II pueden ser útiles en la quimioterapia de tumores y sus metastaciones y para el tratamiento de inflamaciones y enfermedades reumáticas, como p.ej. artritis reumáticas.

- 10 Las preparaciones de medicamento contienen junto con los auxiliares habituales para medicamentos una cantidad activa terapéutica de los compuestos I y II.

Para la aplicación local externa, las sustancias activas pueden estar contenidas, por ejemplo, en polvos, pomadas o sprays en las concentraciones habituales. Por regla general, las sustancias están contenidas en una cantidad de 0,001 a 1% en peso, preferentemente 0,001 a 0,1% en peso.

- 20 En la aplicación interna se administran las preparaciones en dosis individuales, En una dosis individual se dan por kg de peso corporal 0,1 a 100 mg. Las preparaciones se pueden administrar diariamente en una o varias dosis, dependiendo del tipo y la gravedad de las enfermedades.

25 Según el tipo de aplicación deseado, las preparaciones de medicamento contienen junto con la sustancia activa los excipientes y diluyentes habituales. Para la aplicación local externa son apropiados las sustancias auxiliares farmacéutico-técnicas, como p.ej. etanol, isopropanol, aceite de ricino etoxilado, aceite de ricino hidrogenado, etoxilado, ácido poliacrílico, polietilenglicol, estearato de polietilenglicol, alcoholes grasos etoxilados, aceite de parafina, vaselina y lanolina. Para la aplicación interna son apropiados, por ejemplo, lactosa, propilenglicol, etanol, almidón y talco y polivinilpirrolidona.

Además, pueden estar contenidos antioxidantes, tales como tocoferol y hidroxianisol butilado, así como hidroxitolueno butilado, aditivos que mejoran el sabor, estabilizantes, emulsionantes y agentes lubricantes.

Las sustancias contenidas en la preparación junto con la sustancia activa, así como las sustancias usadas en la preparación farmacéutica son toxicológicamente inofensivas y compatibles con la sustancia activa correspondiente. Las preparaciones de medica-

mento se preparan de manera habitual, por ejemplo, mezclando la sustancia activa con otros excipientes y diluyentes habituales.

Las preparaciones de medicamento se administran, por ejemplo en 5 diferentes formas de aplicación, por ejemplo, en forma peroral, parenteral, así como intravenosa por infusión, subcutánea, intra-peritoneal y tópica. Por lo que es posible prepararlos como comprimidos, emulsiones, soluciones de infusión e inyección, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

10

Ejemplo A: Inhibición de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30)

Una placa microtitular con 96 pocillos (Falcon) se recubre con 15 histonas (tipo II-AS; SIGMA H7755). Para tal fin, se disuelven las histonas en tampón de carbonato (0.05M de NaHCO_3 ; pH 9.4) en una concentración de $50\mu\text{g/ml}$. Los pocillos individuales de la placa microtitular se incuban durante la noche con $100\mu\text{l}$ respectivamente de esta solución de histona. A continuación, se elimina 20 la solución de histona y se incuban los pocillos individuales con $200\mu\text{l}$ de una solución de BSA al 1% (Bovine Serum Albumine) en tampón de carbonato durante dos horas a temperatura ambiente. Luego se lava tres veces con tampón de lavado (0.05% de Tween10 en PBS). Para la reacción enzimática se preincuban durante 10 minutos por pocillo $50\mu\text{l}$ de la solución de reacción enzimática ($5\mu\text{l}$ de tampón de reacción (1M de Tris-HCl pH 8.0, 100mM MgCl_2 , 10mM DTT,) $0.5\mu\text{l}$ PARP ($c=0.22\mu\text{g}/\mu\text{l}$), $4\mu\text{l}$ de ADN activada (SIGMA D-4522, 1mg/ml en agua), $40.5\mu\text{l}$ H_2O) con $10\mu\text{l}$ de una solución de inhibidor. La reacción enzimática se inicia por adición de $40\mu\text{l}$ de una 30 solución de sustrato ($4\mu\text{l}$ de tampón de reacción (ver arriba), $8\mu\text{l}$ de solución de NAD ($100\mu\text{M}$ en H_2O), $28\mu\text{l}$ H_2O). El tiempo de reacción asciende a 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se para, lavando tres veces con tampón de lavado (ver arriba). A continuación, se incuba durante una hora a temperatura ambiente 35 con un anticuerpo específico de anti-poli-ADP-ribosa. Como anticuerpo se usa un anticuerpo de anti-poli-(ADP-ribosa) anticlonal "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777). También se pueden usar anticuerpos 40 policlonales.

Los anticuerpos se usan en una dilución de 1:5000 en tampón de anticuerpo (1% de BSA en PBS; 0.05% de Tween20). Habiendo lavado tres veces con tampón de lavado, se incubaba durante una hora a 45 temperatura ambiente con el segundo anticuerpo. Para tal fin, se usa como anticuerpo monoclonal un IgG anti-ratón acoplado con peroxidasa (Boehringer Mannheim) y como anticuerpo de conejo un IgG

anti-conejo acoplado con peroxidasa (SIGMA A-6154), cada vez en una dilución de 1:10.000 en tampón de anticuerpo. Habiendo lavado tres veces con tampón de lavado sigue la reacción cromática, usando 100µl/pocillo de reactivo cromático (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) durante aprox. 15 min. a temperatura ambiente, La reacción cromática se para por adición de 100µl de H₂SO₄ 2M. A continuación, se mide inmediatamente (450 nm contra 620nm; lectora para placas ELISA "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Austria). El valor de IC₅₀ de un inhibidor a medir se halla en la concentración de inhibidor, a la que se presenta un cambio de concentración cromática semimáximo.

Ejemplo B: Determinación de la solubilidad en agua

Un compuesto a medir se disuelve directamente en un volumen determinado de agua y la solución formada se regula con una solución de acetato de sodio a pH 5 a 6, de manera que se alcance la concentración a examinar de la sustancia activa. Si la sustancia de medida no está presente como sal soluble en agua, entonces se disuelve en una cantidad lo más baja posible de sulfóxido de dimetilo y luego se diluye con agua (concentración final de sulfóxido de dimetilo: ≤ 1 %), después de lo cual se regula ahora también el valor pH. El inhibidor de PARP potente NU 1076 (WO 97/04771) presenta aquí una solubilidad de < 0,01 %, mientras que el ejemplo 1 según la invención tiene una solubilidad de > 0,5%.

Ejemplos

Ejemplo 1

30

2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 HCl

a) 2-amino-3(cis-4-amino-1-ciclohexil)amido-benzoato de metilo

35

2.4g (9.9 mmoles) de ácido cis-4(N(terc.-butoxicarbonil)amido-ciclohexancarboxílico y 2.7ml (19.7 mmoles) de trietilamina se disuelven en 70 ml de tetrahidrofurano anhidro y se mezclan a -10°C en gotas con una solución a partir de 0.94 ml (9.9 mmoles) de cloroformiato de etilo en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro. Todo se agita durante una hora a 0°C. A continuación, se adicionan 1.6 (9.9 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo y se agita todo por 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se alcaliniza con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Esta fase acuosa se extrae con éster acético. La fase orgánica se lava con solución acuosa de hi-

40

45

drogencarbonato sódico y agua, se seca y se concentra en el vacío. Se obtienen 2.7 g del producto.

- 5 b) 2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

10 2.6 g del producto 1a se hierven en 80 ml de ácido acético durante una hora a reflujo. La mezcla de reacción se concentra en el vacío y el precipitado obtenido se reparte entre éster acético y solución acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra en el vacío. El residuo obtenido se purifica cromatográficamente (eluyente: éster acético/metanol = 3/1), obteniéndose 0.7 g del producto.

15

- c) Hidracida de ácido 2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxílico

20 0.65 g del producto de la prescripción 1b se hierven con 0.6 g (11.9 mmoles) de hidrato de hidracina en 5 ml de etanol por 90 minutos a reflujo. A continuación, se concentra todo en el vacío, obteniéndose un producto crudo que se usa sin purificaciones ulteriores para la siguiente transformación.

- 25 d) 2-(cis-4-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 HCl

30 El producto de 1c se agrega en gotas a una dispersión de 2 g de níquel Raney/agua y 20 ml de dimetilformamida. Se hierve todo por una hora a reflujo. Después del enfriamiento se filtra el níquel Raney y se concentra el filtrado en el vacío. Se trata el residuo con agua se se filtra el precipitado formado por succión. Se disuelve el precipitado en isopropanol y se agrega ácido clorhídrico etéreo. El precipitado formado se
35 filtra por succión, Se obtienen 0.19 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 1.7(2\text{H})$, $1.9(4\text{H})$, $2.2\text{-}2.4(4\text{H})$, $3.4(2\text{H})$, $7.6(1\text{H})$ y $7.9(1\text{H})\text{ppm}$.

- 40 Según los métodos arriba descritos se pueden preparar los compuestos siguientes:

- 2-(cis-4-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
45 2-(4-terc.-butil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(2,4,6-trimetil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-amino-2-metil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

- 2-(2-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-aminometil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-n-pentan-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
5 2-(3-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-3-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-3-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-n-propan-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-n-butan-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
10 2-(2-metil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-metil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-metil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-metoxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-metoxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
15 2-(4-terc.-butil-2-metil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-2-amino-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-trifluorometil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
20 2-(2.6-dimetil-4-hidroxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-amino-2.6-dimetil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-fenil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(4-clorofenil)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-(terc.butoxicarbonilaminometil)-1-ciclohexil)-benzimi-
25 dazol-4-carboxamida
2-(4-amidinometil-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-4-carboxi-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
30 2-(3-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-4-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-(dietilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
35 2-(cis-4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-(dimetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
2-(4-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-4-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
40 2-(trans-4-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-4-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
45 2-(cis-4-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-(etilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

- 2-(3-(metilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-(propilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(N,N-etilmetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
5 2-(3-(N,N-etilmetilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
2-(4-(N,N-etilpropilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
2-(3-(N,N-etilpropilamino)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
10 mida
2-(4-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-4-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-piperidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
15 mida
2-(4-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-4-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-pirrolidin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
20 mida
2-(4-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
2-(3-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
25 2-(cis-4-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-car-
boxamida
2-(trans-4-(4-metilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimida-
zol-4-carboxamida
2-(4-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
30 2-(3-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(cis-4-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(trans-4-(piperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
2-(4-(4-bencilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carbo-
35 xamida
2-(3-(4-bencilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carbo-
xamida
2-(4-(4-fenilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carbo-
xamida
40 2-(3-(4-fenilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida
2-(4-(4-propilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carbo-
xamida
2-(3-(4-propilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carbo-
45 xamida
2-(4-(4-butilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxa-
mida

18

109

- 2-(3-(4-butilpiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(4-homopiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
5 2-(3-(4-homopiperacin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(4-(4-(N-metilhomopiperacin-1-il)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-(4-(N-metilhomopiperacin-1-il)-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
10 zol-4-carboxamida
2-(4-(4-(4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida
2-(3-(4-(4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il-1-ciclohexil)-benzimidazol-4-carboxamida

15

20

25

30

35

40

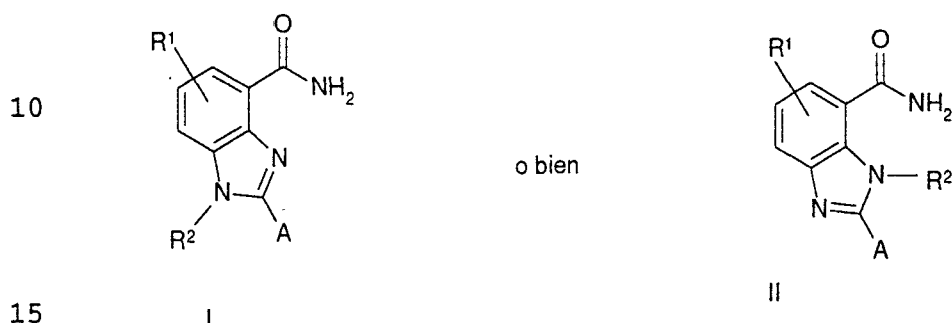
45

Benzimidazoles sustituidos por cicloalquilo, su obtención y uso

Resumen

5

Compuestos de las fórmulas generales I o bien II:



donde

20 A significa un carbociclo saturado o monoinsaturado con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden tener adicionalmente un anillo benceno condensado, cuyos anillos pueden estar sustituidos adicionalmente por uno o dos radicales R^3 y R^4 idénticos o diferentes, y

25 R^1 hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, significando

30 R^{11} y R^{12} , cada uno independientemente del otro, hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo y

R^{13} hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo o fenilo, y

35 R^2 significa hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo ramificado y sin ramificar y

40 R^3 significa C_1 - C_6 -alquilo, OH, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, $O-C_1$ - C_4 -alquil-fenilo, NH_2 , fenilo, C_1 - C_4 -alquil-fenilo, CF_3 , COOH, $COOC_1$ - C_4 -alquilo, $CONH-C_1$ - C_4 -alquilo, $CONH_2$, pudiendo los anillo fenilo estar sustituidos aún por, como máximo, dos radicales R^{31} idénticos o diferentes, y

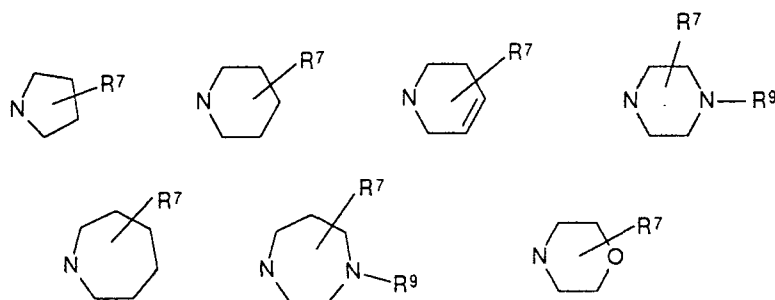
45 R^{31} significa OH, C_1 - C_6 -alquilo, $O-C_1$ - C_4 -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

R^4 significa $-(O)_p-(CH_2)_q-B$, donde

2

B es $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ y

5



10

significando

p 0 y 1 y

15 q 0, 1, 2 ó 3, y

 R^{41} significa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $(\text{CH}_2)_r\text{-E}$ y

20 R^{42} significa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $-\text{CO-R}^8$, $\text{SO}_2\text{-R}^8$, $-(\text{C}=\text{N})\text{-R}^8$ y $-(\text{C}=\text{N})\text{-NHR}^8$ y

r es 0, 1, 2, 3, 4 y

25 E significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo dos radicales R, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NH-C}_1\text{-C}_4$ -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, dihidropiperidina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y homopiperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, y

30

R^7 significa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{71} idénticos o diferentes, y

35

R^{71} significa OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $\text{O-C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

40

R^8 significa $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, fenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{81} idénticos o diferentes, y

45

R^{81} significa OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $\text{O-C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , y

H2

3

R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁹¹ idénticos o diferentes, y

5 R⁹¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂.

así como sus formas tautómeras, sus formas enantiómeras y diastereómeras posibles, y sus prodrugs.

10

15

20

25

30

35

40

45



HB

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Indicacion : 00000000 00000000

Folios: 113

Fecha (MM): 2000-03-21 16:13:55

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Departamento: BOGOTA D.C. - COR. CR-ACCIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 18,929
FECHA : MARZO 21 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	746752	32,225,500.00

***** 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 N°



600 00 01-801-127

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

- Nombre e identificación del Solicitante /
- Nombre e identificación del Inventor /
- Título o nombre de la Invención /
- Descripción
- Reivindicaciones 35
- Resumen 42
- Comprobante de Pago 113 ✓

MODELO DE UTILIDAD []

- []
- []
- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

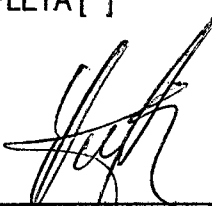
DISEÑO INDUSTRIAL []

- 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: 2000-04-18

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-028560

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**:

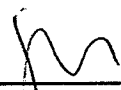
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x]** **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 [x]** **NO []** **EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI [x]** **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 [x]** **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 [x]** **NO []** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [x]** **NO []** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI [x]** **NO []** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 25 de abril del 2000.



EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-07-04
430CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC984
00 028.650
A 61 K 31/415 11 31/165

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 o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
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 /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, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 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 TÉCNICOSOBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Julio 4, 2000EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007