

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

67056 Ludwigshafen



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00032472 00000000 Folios: 169
Fecha (AMD): 2000-05-05 16:55:57
Trámite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

(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
3- Dr. Thomas HOGER
5- Dr. Uta HOLZENKAMP
7- Dr. Reinhold MULLER

2- Dr. Michael KOCK
4- Dr. Roland GRANDEL
6- Dr. Sabine SCHULT

Identificación

Dirección

Ciudad

1 - Häuserstr 15, 69115 Heidelberg, Alemania
2 - Lillengasse 80, 67105 Schifferstadt, Alemania
3 - Rathenaustr. 12, 68535 Edingen-Necharhausen, Alemania
4 - Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Alemania
5 - St. Georges Str. 7, 67245 Lamsheim, Alemania.
6 - Dr. Eduard-Orth-Str. 13, 67346 Speyer, Alemania
7 - Ostring 66A, 67105 Schifferstadt, Alemania

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **BENZIMIDAZOLES HETEROCÍCLICAMENTE SUSTITUIDOS,
SU OBTENCION Y USO**

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

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE.
Convención de París.

07 de Mayo de 1999

199 20 936.7

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

Colo: 0361-801-178-1
RCB/mm-Id-2345

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 233/054

-5 MAYO 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

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

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 <i>por v/n de \$608.000.-</i> | ☒ |
| 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: <i>Alemania No. 19920936.7</i> | ☒ |
| 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

Benzimidazoles heterocíclicamente sustituidos, su obtención y uso

5 Descripción

El presente invento se refiere a nuevos benzimidazoles, su obtención y uso como inhibidores de la enzima poli(ADP-ri-
bosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30) para la obtención de me-
dicamentos.

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o, como también se deno-
mina, poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) es una enzima reguladora,
que se encuentra en núcleos de células (K. Ikai et al., *J. Hi-
stochem. 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 frac-
ciones de las cadenas de ADN activan a la enzima PARP, que,
una vez activada, cataliza a la transferencia de la ADP-ribosa
a partir de NAD (S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.*, 1984, 11, 1-69).
De este modo, se libera nicotin-amida a partir de NAD. La ni-
cotinamida 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 lleva a un alto
consumo no fisiológico del ATP y esto resulta en caso extremo
en daños en las células y la muerte de las mismas.

Es sabido, que radicales, tales como el anión peróxido, NO y
peróxido de hidrógeno 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 ejemplo, los estados isquémicos de órganos, como en la apoplejía, el infarto del corazón (C. Thiemermann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) o isquemias de los riñones, pero también en daños por reperfusión, tal y como se presentan tras lisis en el infarto del corazón (ver arriba: C. Thiemermann et al.). La inhibición de la enzima PARP puede ser, por tatno, 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 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 se ha observado un más alto potencial de acción frente a tejido tumoral (G. Chen et al. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 1988, 22, 303). Ejemplos no limitativos de tumores son leucemia, glioblastomas, linfomas, melanomas, mama-carcinomas y carcinoma cervicales.

Además, se ha encontrado que los inhibidores de la 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 papel importante, como por ejemplo, la artritis reumatoide y el 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. *Rheumatol. 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). Por PARP en el sentido del presente invento también se entienden las isoenzimas de la enzima PARP arriba descrita.

5

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).

10

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

15

Los benzimidazoles se han descrito en numerosas 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 sustituidos por halógeno, que llevan radicales amina sustituidos en el anillo fenilo, están descritos en la WO 98/06703 como antagonistas de MCP-1.

20

25

También son conocidos los 2-fenil-benzimidazoles, en los que el grupo benzimidazol está sustituido por un grupo amida. Derivados 5-amido del 2-fenilbenzimidazol, que llevan radicales alcoxi en el radical fenilo están descritos en la WO 94/12461 como inhibidores de la cAMP-fosfodiesterasa. Para derivados análogos se encontró en la DE 35 46 575 (p.ej. en el ejemplo 15), que estos compuestos pueden producir efectos inotrópicos positivos. También los derivados de 4-amido, que llevan un ra-

30

35

dical piridilo en la posición 3, se mencionan en la WO 97/48697 como inhibidores de la cAMP-fosfodiesterasa.

5 Benzimidazoles, que llevan grupos amido en la posición 4 con
anillos heterocíclicos en la posición 2 también son conocidos,
por ejemplo, de Denn W.A. et al., J. Med. Chem. 1990, 33,
814-819. Allí se describen, por ejemplo benzimidazoles con an-
illos tiofeno, con anillos piridina, anillos furano y anillos
10 pirrol en la posición 2, pero estos grupos amido llevan en la
posición 4 en el anillo benzimidazol otros radicales alquil-
amino, que son importantes para el efecto citostático allí
mencionado, pero para el efecto inhibidor frente a la enzima
PARP estas sustituciones en el radical amida son sumamente
desfavorables y llevan, por lo general, a compuestos inactivos
15 (ver S. 728 en M.J. Suto et al., Drugs of the Future, 1991,
16, 723-739)

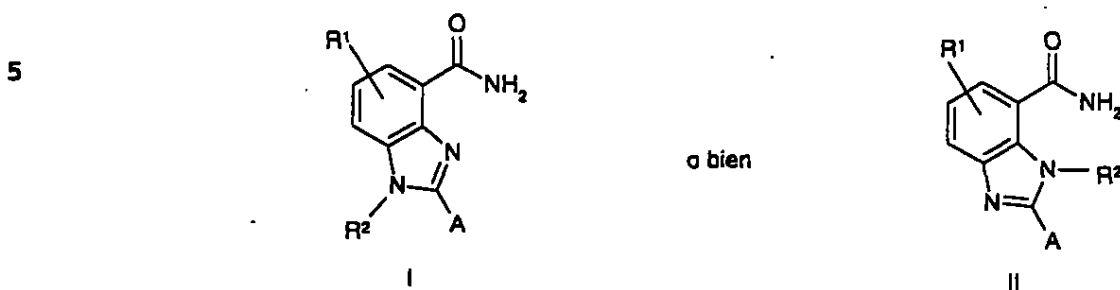
La síntesis de 2-fenil-benzimidacil-4-amidas está descrita en
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307. Compuestos an-
20* álogos, que llevan aún una cadena de alquilo sustituida en el
radical amida, y que supuestamente tienen un efecto ci-
totóxico, se mencionan en J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819. Por
el contrario, en la WO 97/04771 se indican benzimidazol-4-ami-
das que inhiben la PARS. Allí se describen como efectivos, es-
25 pecialmente, los derivados que llevan un anillo fenilo en la
posición 2, cuyo anillo puede estar sustituido aún por un su-
stituyente 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 desven-
30 taja, que son poco o no solubles en soluciones acuosas, por lo
que no pueden ser aplicados como soluciones acuosas.

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.

Muy raras veces se han descrito benzimidazoles, que llevan un grupo de ácido carboxílico o bien amida de ácido carboxílico en la posición 5 y al mismo tiempo anillos heteroaromáticos en la posición 2, por ejemplo tiazoles (JP 4001631) y quinolinas (WO 9820007). Más frecuentemente se han descrito benzimidazoles, que llevan grupos metilo en el anillo benzo o que tienen otros anillos benzo anelados en el anillo benzo o que están aún sin sustituir y que tienen anillos heteroaromáticos en la posición 2, por ejemplo, indoles (V. Ketarev et al., Chem. Heterocycl. Comp. 1980, 16, 501-506), quinolinas (J. Gosh, J. Ind. Chem. Soc. 1938, 15, 89), piridinas (T. Hisano, Chem. Pharm. Bull 1982, 30, 2996-3004), pirimidina (H. Bredereck et al., Chem. Ber. 1960, 93, 2410-2414) y pirroles (GB 966,796).

- * Benzimidazoles con anillos heteroaromáticos, tales como piri-
dina, furano, tiofeno y pirrol, en la posición 2, que llevan
derivados de ácido carboxílico en la posición 4 se describen
en W.A. Denny et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 como ci-
5 tostáticos potenciales. Como derivados de ácido carboxílico se
describen y se han preparado únicamente el ácido carboxílico
mismo y amidas, que llevan aún radicales alquilamina en el
átomo de N.
- 10 Sorprendentemente, se ha encontrado, que los benzimidazoles,
que en el anillo imidazol llevan también anillos heteroa-
romáticos y que llevan un grupo de amida de ácido carboxílico
en la posición 4, es decir, que, contrario a W.A: Denny et al
(ver arriba) no llevan ningunos otros radicales en el átomo de
15 nitrógeno de la amida de ácido, son inhibidores bien eficaces
para la enzima PARP. Incorporando otros radicales químicos
adicionales, tales como aminas alifáticas, se puede alcanzar,
gracias a la formación de sales, por ejemplo, con ácidos, una
hidrosolubilidad considerablemente mejorada.
- 20 En el presente invento se describen nuevos derivados de benzi-
midazol de las fórmulas generales I y II, que son más ventajo-
sos que los compuestos ya descritos y que, en parte, presentan
una solubilidad en agua suficiente para una aplicación como
25 solución de infusión.
- 30
- 35

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



10 donde

A significa naftalina, un heteromonociclo aromático, un heterobiciclo aromático o parcialmente aromático y un heterociclo, conteniendo los sistemas anulares, como máximo, 15 átomos de carbono y hasta 4 heteroátomos, seleccionados del grupo N,O,S y pudiendo el cicleno llevar adicionalmente hasta dos grupos oxo, y pudiendo A estar sustituido todavía por hasta tres radicales R^3 idénticos o diferentes y adicionalmente por un radical R^4 y

20

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

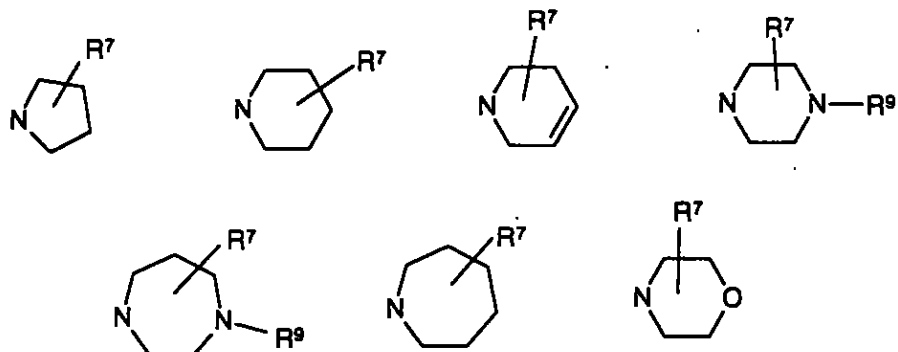
25

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

30

35

- 5 R^3 significa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , OCF_3 , nitro, NH_2 , $CO-R^8$, CO_2-R^8 , SO_2-R^8 , OH, O- C_1-C_4 -alquilo, O- C_0-C_4 -alquil-fenilo, una cadena de 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar saturada, no saturada o parcialmente insaturada, y estar sustituida adicionalmente por un radical R^{33} , fenilo, pudiendo los anillos fenilo estar sustituidos por hasta tres radicales R^{31} idénticos o diferentes, y piridilo, que puede estar sustituido por hasta tres radicales R^{32} , y
- 10 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^{32} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, O- C_1-C_4 -alquilo, cloro, bromo, Iod, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , CN, y
- R^{33} significa $CO-NH-R^8$, OH, O- C_1-C_6 -alquilo, O- $CO-R^8$, y
- 20 R^4 significa $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, donde
D significa S, NR^{43} y O
E significa fenilo y
s es 0 y 1 y
- 25 B significa $NR^{41}R^{42}$ y
- 30
- 35



donde

p puede ser 0 y 1, y

q puede ser 0, 1, 2, 3 ó 4, y

R⁴¹ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, (CH₂)_r-G y

R⁴² significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, CO₂-R⁸,
-(C=N)-R⁸ y -(C=N)-NHR⁸ y

R⁴¹ y R⁴² pueden formar un radical ftaloilo y

R⁴³ significa hidrógeno y C₁-C₄-alquilo y

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

G significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo, dos radicales R, NR¹¹R¹², NH-C₁-C₄-alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituido aún por un radical alquilo, C₁-C₆-alquilo, y homopiperacina, que

puede estar sustituida aún por un radical alquilo,
C₁-C₆-alquilo, y

5 R⁷ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, pudiendo el
anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁷¹, y

R⁷¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo,
yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y

10 R⁸ significa C₁-C₆-alquilo, CF₃, NR¹¹R¹², fenilo, C₁-C₄-alquil-
fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta
dos radicales R⁸¹, y

15 R⁸¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo,
yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y

R⁹ significa hidrógeno, CO-R⁸, SO₂-R⁸, CO₂-R⁸, C₁-C₆-alquilo,
C₁-C₄-alquil-fenilo y fenilo, pudiendo el anillo fenilo
estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁹¹, y

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

25 así como sus forma tautómeras, enantiómeras y diastereóme-
ras posibles y sus prodrugs.

Se prefieren los compuestos de las fórmulas I y II, en donde

30 R¹ significa hidrógeno y
R² significa hidrógeno y C₁-C₄-alquilo y
D significa NR⁴³ y O y

35

p es 0 y 1 y s es 0 y q 0, 1 y 2, cuando p = 0, o

q es 2 y 3, cuando p = 1, y

R⁴² y R⁴³, significan independientemente, hidrógeno y

5

C₁-C₄-alquilo y

R⁷ significa hidrógeno y fenilo y

R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₀-C₄-alquil-fenilo.

10

A significa, preferentemente, indol, benzimidazol, pirrol, imidazol, furano, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, pirazol, tiazol, benzotiazol, ftalimida, indazol, benzotriazol, ftalicina, indolina, isoindolina, piridina, quinolina, pirimidina, piridacina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, naftalina,

15

isooxazol, oxazol, imidazopiridina, piracina.

Se prefieren los compuestos de las fórmulas I y II, donde A tienen los significados siguientes:

20

piridina, tiofeno, tiazol, furano, indol, oxazol, pirazol, pirrol, benzofurano, imidazol, benzotiofeno, isoxazol, piracina, pirimidina, piridacina, quinolina, y el heterociclo puede estar sustituido por hasta tres radicales R³ y un radical R⁴, donde

25

R³ significa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, COR⁸, CO₂R⁸, SO₂R⁸, una cadena de 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar saturada no saturada o parcialmente insaturada, y que puede estar sustituida por un grupo O-CO-R⁸, C₁-C₆-alquil-fenilo, fenilo, pudiendo los anillos fenilo estar sustituidos aún por hasta tres radicales R³¹ idénti-

30

35

cos o diferentes, y piridilo, que puede estar sustituido por hasta tres radicales R^3 , y

5 R^4 significa hidrógeno y $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, y R^3 y R^4 no significan al mismo tiempo hidrógeno.

Se prefieren los compuestos según la fórmula I y II, donde A tiene los significados siguientes:

10 piridina, piracina, pirimidina, piridacina, quinolina, tiazol, tiofeno, pirrol y pirazol y el heterociclo puede estar sustituido por un radical R^3 y un radical R^4 , donde

15 R^3 significa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, C_1-C_4 -alquilo, y

R^4 significa $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$.

20 Son especialmente preferidos los compuestos según la fórmula I y II, donde A significa piridina, tiofeno y tiazol y el heterociclo está sustituido por un radical R^4 , significano R^4 $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, y R^3 hidrógeno.

25 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
30 apropiado.

35

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

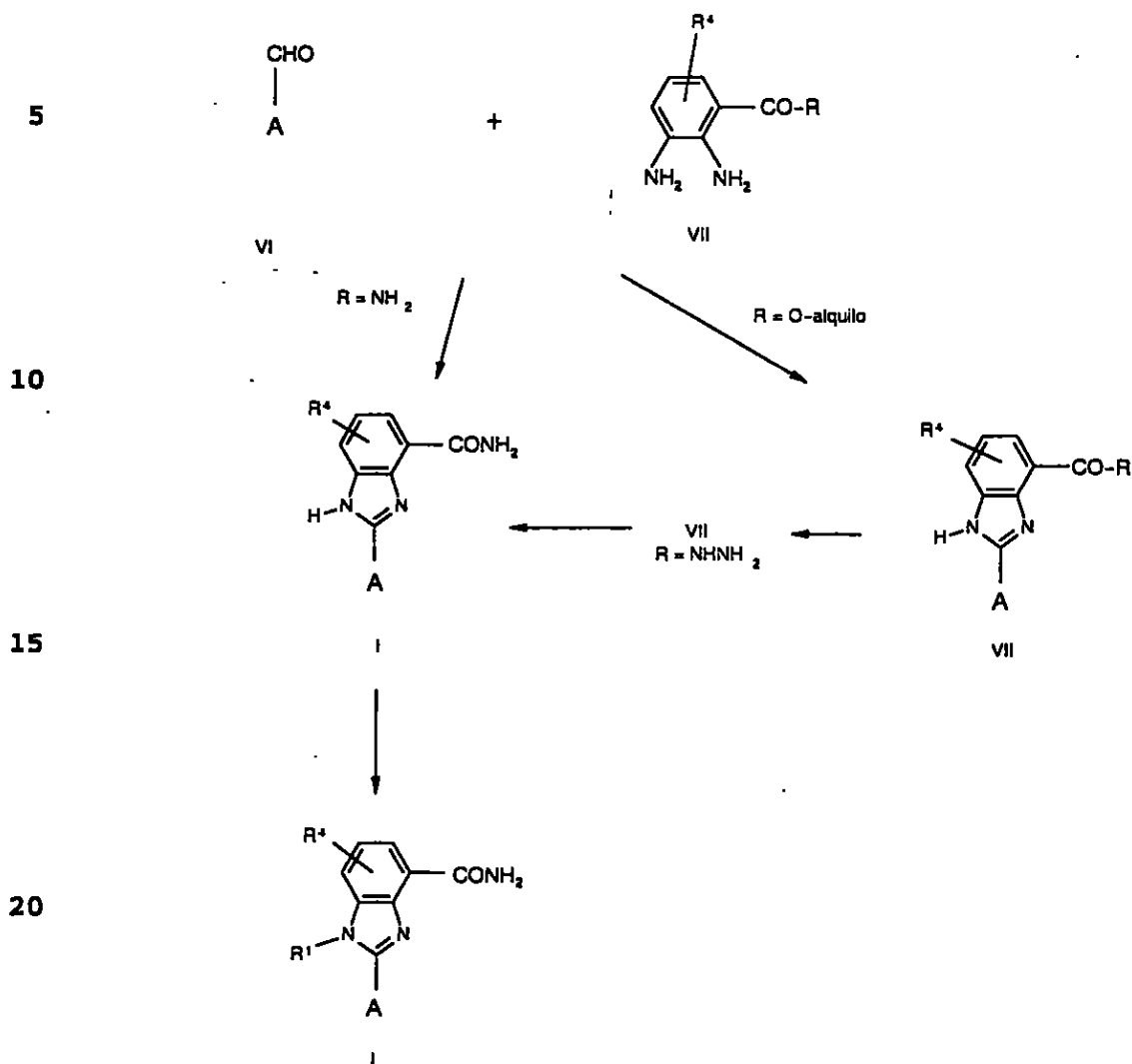
- 5 Otro objeto del invento son las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos I y II, que se pueden obtener por reacción de los compuestos I con un ácido o una base apropiada. Ácidos o bases apropiadas se describen, por ejemplo, en Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, vol. 10, págs. 224-285. A estos pertenecen, por ejemplo, ácido
- 10 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.
- 15 Por prodrugs se entienden aquellos compuestos, que son metabolizados in vivo en compuestos de la fórmula general I y II. Prodrugs típicos son fosfatos, carbamatos de aminoácidos, ésteres y otros.
- 20 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.

25

30

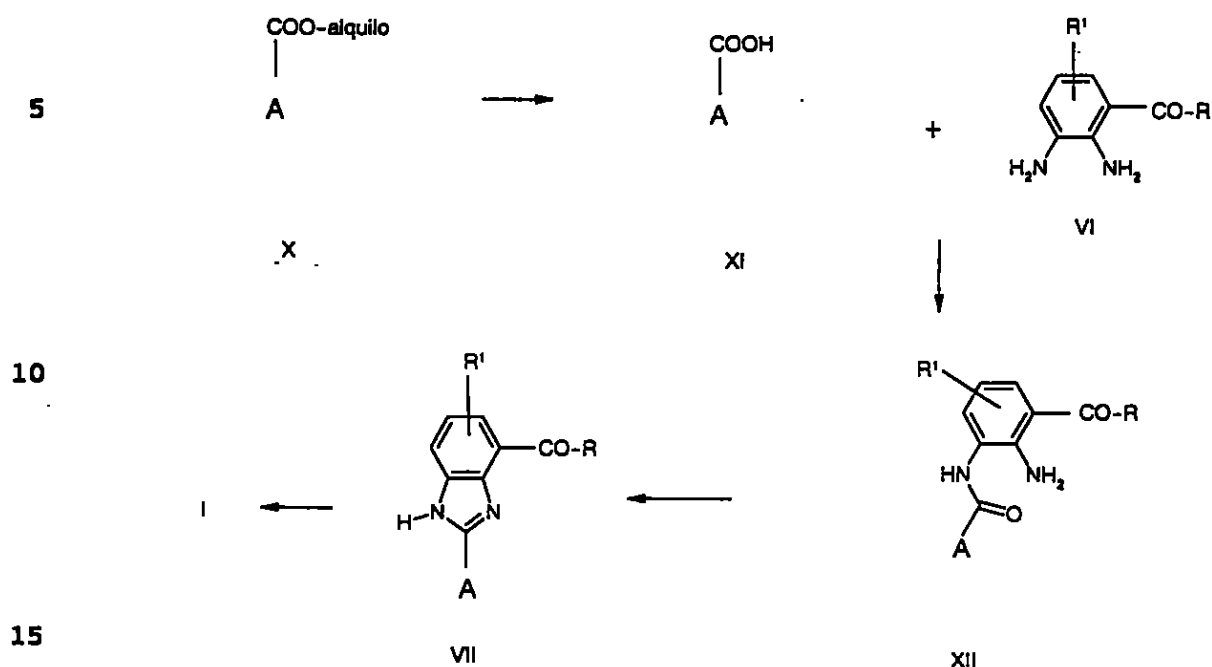
35

Esquema de síntesis 1



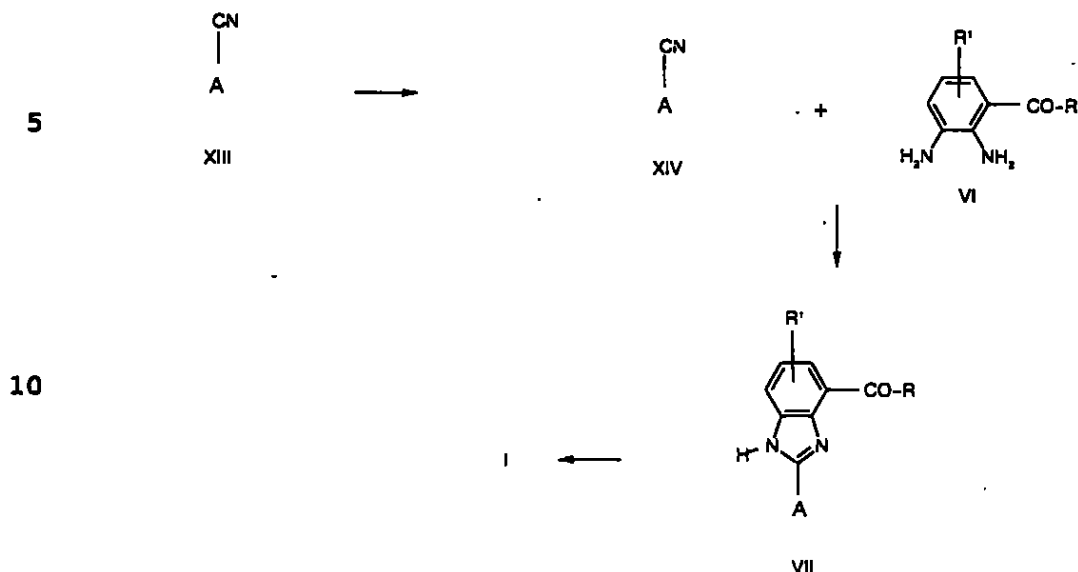
Por condensación del benzaldehído con fenilendiaminas se obtiene el benzimidazol VII, en cuyo proceso se trabaja, preferentemente, en disolventes polares, tales como etanol o dimetilformamida, y adicionando ácidos, como p.ej. ácido acético a alta temperatura de, generalmente, 80-120°C. Para la reacción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

Esquema de síntesis 2



Cuando en la fenilendiamina VIII $R = NH_2$, se generan en la condensación directamente los compuestos de la invención I. De lo contrario, se puede, cuando $R = O$ -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 ($R = NHNE_2$), que después se puede reducir bajo condiciones reductoras, por ejemplo, con níquel Raney en alcoholes bajo reflujo, dando la amida I.

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, 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.

10

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

15

El efecto inhibidor de los benzimidazoles sustituidos I y II 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).

20

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.

25

Junto con la enzima PARP también se conocen isoenzimas PARP, como p.ej. PARP II y PARP III (WO 99/64572).

30

35

Sorprendentemente, los benzimidazoles I y II presentan también un efecto inhibidor de la enzimas PARP II.

5 Con respecto a una mayor tolerancia y menores efectos secundarios de medicamentos, es deseable una inhibición selectiva de las enzimas PARP.

Mientras que la 2-fenilbenzimidazol-4-carboxamida (NU 1070) descrita en la WO 97/04771 inhibe las enzimas PARP y PARP II
10 con volores de K_i de la misma magnitud, los benzimidazoles I y II presentan una mayor selectividad en la inhibición de PARP y PARP II.

15 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.

20 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
25 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
30 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

35

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 después de valvuloplastia, resecciones de aneurismas y trasplantes del corazón. Los presentes benzimidazoles I o bien II se pueden 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 y también para el tratamiento de Diabetes mellitus.

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.

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.

5 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 farmacéuticotécnicas, como p.ej. etanol, isopropanol, aceite de ricino etoxilado, aceite de ricino hidrogenado, etoxilado, ácido poliacrílico, polietilenglicol, estearato de polietilenglicol, 10 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.

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

20 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 medicamento se preparan de manera habitual, por 25 ejemplo, mezclando la sustancia activa con otros excipientes y diluyentes habituales.

Las preparaciones de medicamento se administran, por ejemplo 30 en diferentes formas de aplicación, por ejemplo, en forma peroral, parenteral, así como intravenosa por infusión, subcutánea, intraperitoneal y topica. Por lo que es posible pre-

35

pararlos como comprimidos, emulsiones, soluciones de infusión e inyección, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

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

a) Ensayo de ELISA

10 Materiales:

Reactivo cromático de ELISA: Mezcla lista TMB de SIGMA T-8540

15 Una placa microtitular de 96 pocillos (FALCON Micro-Test III^ä Flexible Assay Plate, # 3912) se recubre con histonas (SIGMA, H-7755). Para tal fin, se disuelven las histonas en tampón de carbonato (Na_2HCO_3 0,05 M; pH 9,4) en una concentración de 50 $\mu\text{g/ml}$. Los pocillos individuales de la
20 placa microtitular se incuban por lo menos dos horas a temperatura ambiente o durante la noche a 4°C con cada vez 150 μl de esta solución de histona. A continuación, se bloquean estos pocillos durante dos horas a temperatura ambiente por adición de 150 μl de una solución al 1% de
25 BSA (SIGMA, A-7888) en tampón de carbonato. Siguen tres etapas de lavado con tampón de lavado (0,05% de Tween10 en 1x PBS; PBS (Phosphate buffered saline; Gibco, No. de pedido 10010): 0,21 g/l de KH_2PO_4 , 9 g/l de NaCl, 0,726 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, pH 7,4). Las etapas de lavado se reali-
30 zan todas con un aparato de lavado para placas microtitu-

lares (lavadora de placas microtitulares "Columbus",
SLT-Labinstruments, Austria).

5 Para la reacción enzimática se necesitan una solución de
reacción de enzima y una solución de sustrato cada vez en
forma de pre-mezcla. La cantidad absoluta de estas solu-
ción viene determinada por el número de pocillos de ensayo
previstos.

10 Composición de la solución de reacción enzimática por po-
cillo:

- 4 µl de tampón de reacción PARP (1 M de tris-HCl pH
8,0, 100 mM de MgCl₂, 10 mM de DTT)
- 15 - 20 ng de PARP (humano o bovino)
- 4 µl de ADN activado (1 mg/ml; SIGMA, D-4522)
- ad 40 µl de H₂O

20 Composición de la solución de sustrato por pocillo:

- 5 µl de tampón de reacción PARP (10x)
- 0,8 µl de solución de NAD (10 mM, SIGMA N-1511)
- 44 µl de H₂O

25 Los inhibidores se disuelven en 1x tampón de reacción de
PARP. El DMSO, que se usa de vez en cuando para disolver
inhibidores en concentraciones mayores, no causa problemas
hasta una concentración final del 2%. Para la reacción en-
zimática se presentan 40 µl de los solución de reacción
30 enzimática por pocillo y se incuban durante 10 minutos con
10 µl de solución de inhibidor. A continuación, se inicia
la reacción enzimática por adición de 50 µl de solución de

35

sustrato por pocillo. La reacción se realiza durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se interrumpe lavando tres veces con tampón de lavado.

5 Como anticuerpos primarios se usan anticuerpos anti-poli-(ADP-ribosa) específicos en una dilución de 1:5000. La disolución se realiza en tampón de anticuerpo (1 % de BSA en PBS; 0,05 % de Tween20). El tiempo de incubación para los anticuerpos primarios asciende a una hora a temperatura ambiente. Después de haber lavado tres veces con tampón de lavado se incuba durante una hora a temperatura ambiente con anticuerpo secundario (anti-ratón-IgG, fragmentos de Fab, peroxidasa acoplada, Boehringer Mannheim, No. de pedido 1500.686; anti-conejo-IgG, peroxidasa acoplada, SIGMA, No. de pedido A-6154) en una dilución de 1:10000 en tampón de anticuerpo. Después de haber lavado tres veces con tampón de lavado sigue la reacción cromática usando 100 µl de reactivo cromático (mezcla lista TMB, SIGMA) por pocillo durante aprox. 15 min. a temperatura ambiente. La reacción cromática se interrumpe por adición de 100 µl de H₂SO₄ 2 M. A continuación, se mide inmediatamente en el aparato lector de placas de ELISA ("Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Austria) (450 nm contra 620 nm).

25 Para la determinación del valor K_i de un inhibidor se vale de diferentes concentraciones del inhibidor para trazar una curva de dosis-efecto. Para una determinada concentración de inhibidor se elevan valores triples. Los valores medios aritméticos se determinan con Microsoft® Excel. La determinación de IC₅₀ se realiza con la Microcal® Origin Software (Vers. 5.0) ("Sigmoidal Fit"). Los valores de

35

5 IC₅₀ así calculadas se transforman en valores K_i usando „inhibidores calibrados“. Los „inhibidores calibrados“ también se miden en cada análisis. Los valores K_i de los „inhibidores calibrados“ se determinan en el mismo sistema de ensayo por análisis de diagrama de Dixon en la forma conocida al perito.

b) Ensayo HTRF-(homogenous time-resolved fluorescence)

10 En el ensayo de HTFR-PARP se marcan histonas como proteínas destino de la modificación indirectamente por PARP con un fluoróforo de XL665. El anticuerpo se marca directamente con un criptato de europio. Cuando el fluoróforo de XL665 se encuentra inmediatamente cerca, lo que está
15 asegurado por un enlace con la poli-(ADP-ribosa) en el histona, entonces es posible una transferencia de energía. Por tanto, la emisión a 665 nm es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpo ligado, que a su vez corresponde a la cantidad de la poli-(ADP-ribosa). De modo
20 que la señal medida corresponde a la actividad de PARP. Los materiales usados son, salvo indicación expresa en contrario, idénticos con los usados en el ensayo de ELISA Assay (ver arriba).

25 Las histonas (Sigma M7755) se disuelven en tampón de Hepes (50 mM, pH = 7,5) en 3 mg/ml. La biotinilación se realiza con sulfo-NHS-LC-biotina (Pierce, # 21335T). Se usa una realación molar de 4 biotinas por histona. El tiempo de incubación asciende a 90 minutos (temperatura ambiente). A
30 continuación, se purifican las histonas biotiniladas por una columna de G25 SF HR10/10 (Pharmacia, 17-0591-01) en tampón de Hepes (50 mM, pH = 7,0), con el fin de eliminar

35

reactivo de biotinilación excesivo. El anticuerpo de anti-poli-(ADP-ribosa) se merca mediante reacción de acoplamiento bifuncional con criptato de europio. (Lopez E. et al. Clin. Chem. 39/2, 196-201, 1993 US P 5,534,662) La purificación se realiza en una columna de G25SF HR10/30. Se alcanza una relación molar de 3,1 criptatos por anticuerpo. El rendimiento asciende a un 25%. Los conjugados se almacenan en presencia de 0,1% de BSA en tampón de fosfato (0,1 M, pH = 7) a -80°C.

10

Para la reacción enzimática se reúnen con pipeta:

- 10 µl de solución de PARP en tampón de reacción de PARP-HTRF (50 mM de tris-HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT) con 20 ng de PARP (humano o bovino)
- 10 µl de ADN activado (SIGMA D4522) en tampón de reacción de PARP-HTRF (50 µg/ml)
- 10 µl de histonas biotiniladas en tampón de reacción de PARP-HTRF (1,25 µM)
- 10 µl de inhibidor en tampón de reacción de PARP-HTRF

Estos reactivos se preincuban por dos minutos, antes de iniciar la reacción por adición de

- 10 µl de solución de NAD en tampón de reacción de PARP-HTRF (400 µM)
- El tiempo de reacción asciende a 30 minutos a temperatura ambiente.

A continuación, se interrumpe la reacción por adición de

35

- 10 μ l de inhibidor de PARP (25 μ M, K_i = 10 nM) en tampón de „revelación” (100 mM de Tris-HCl pH 7,2, 0,2 M de KF, 0,05% de BSA).

5 Luego se agregan:

- 10 μ l de solución de EDTA (SIGMA, E-7889, 0,5 M en H_2O)
- 100 μ l de Sa-XL665 (Packard Instruments) en tampón de „revelación” (15-31,25 nM)
- 50 μ l de anti-PAR-criptato en tampón de „revelación” (1,6-3,3 nM).

15 Después de 30 minutos (hasta 4 horas) se pueden efectuar las medidas. Se mide con un „Discovery HTRF Microplate Analyzer” (Packard Instruments). Los valores de K_i se calculan como en el ensayo de ELISA.

Ejemplo B: Determinación de la solubilidad en agua

20

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

30

35

< 0,01 %, mientras que el ejemplo 1 según la invención tiene una solubilidad de > 0,5%.

5 Los mejores inhibidores de PARP de la invención son los ejemplos 15, 16, 25, 36 y 37.

Ejemplos

Ejemplo 1

10 2-piridin-4-il-benzimidazol-4-carboxamida

a) 2-piridin-4-il-benzimidazol-4-carboxilato de etilo

15 1 g (5,5 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de etilo y 0,7 ml (11,3 mmoles) de ácido acético se disuelven en 15 ml de etanol. Luego se agregan en gotas 0,77 g (7,2 mmoles) de piridin-4-aldehído, disuelto en 25 ml de etanol, dentro de 30 minutos. A continuación, se agregan en gotas rápidamente 1,44 g (7,2 mmoles) de sulfato de cobre(II) en 20 ml de agua. Todo se hierve por 2 horas a reflujo. Luego se deja enfriar la solución de reacción a 50°C. Después de agregan 2,25 ml de ácido clorhídrico al 32%. A continuación se agrega lentamente en gotas una solución de 2,13 g (8,9 mmoles) de sulfuro sódico hidrato y 25ml de agua bajo calor. Se agita todo durante 10 minutos. Luego se vierte la preparación de reacción sobre agua helada y se filtra el precipitado formado. El filtrado se regula con solución de hidrogenocarbonato sódico a un pH alcalino y se extrae con éster acético. La fase orgánica se lava con agua, se 25 seca y se concentra en el vacío. Se obtienen 1,15 g del producto. 30

35

- b) Hidracida de ácido 2-piridin-4-il-benzimidazol-4-carboxílico

5 1 g (3,7 mmoles) de del producto 1a se disuelven en 30 ml de butanol. Se agregan 6 ml de hidrato de hidracina y se hierve todo por 8 h a reflujo. Después de enfriar se concentra la solución de reacción en el vacío. Se agita el residuo con éter y se filtra por succión obteniéndose 0,74 g del producto.

10

- c) 2-piridin-4-il-benzimidazol-4-carboxamida

0,7 g (2,8 mmoles) del producto 1b y 1,5 g níquel Raney (suspensión en agua) en 45 ml de dimetilformamida/ 15 agua(2/1) se calientan 8 horas a 100°C. Después de enfriar se filtra y se diluye el filtrado con agua, formándose un precipitado que es filtrado por succión. Se obtienen 0,16 g del producto.

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 7,4 (1H), 7,85 (2H), 7,9 (1H), 8,2 (2H), 8.8(2H) y 9.2(1H)ppm.

Ejemplo 2

25 2-piridin-4-il-benzimidazol-4-carboxamida x 2 ácido metanosulfónico

61 mg (0,26 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1 se disuelven en 1 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 25 mg (0,26 mmoles) de ácido metanosulfónico, disueltos en 5 ml de agua. A continuación, se diluye todo con agua y se liofiliza. Se obtienen 58 mg del producto.

30

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2,6 (3H), 6,9 (1H), 7,1 (1H),

35

7,3-7,5 (3H), 7,8 (1H), 8,1 (1H), 8,8 (1H), 9,0 (1H) y 9,1 (1H) ppm.

Ejemplo 3

5

2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

a) ácido 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxílico

10

2 g (12 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo y 2 g (12 mmoles) de ácido benzimidazol-5-carboxílico se introducen sucesivamente en 70 ml de ácido polifosfórico calentada previamente a 90°C. Luego se calienta todo una hora a 200°C. A continuación, se enfría la preparación de reacción a 50 hasta 60°C y se vierte cuidadosamente en agua helada. El precipitado formado se filtra por succión y se seca. Se obtienen 2,7 g del producto.

15

b) 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxilato de etilo

20

2,6 g (9,3 mmoles) del producto 3a se agitan en 100 ml de etanol y se mezclan a continuación, cuidadosamente con 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se hierve todo una hora a reflujo. Luego se vierte la solución de reacción cuidadosamente sobre agua helada. Esta solución formada se regula a un pH alcalino con solución acuosa de hidrogen-carbonato sódico y se extrae con éster acético. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra en el vacío. Se obtienen 2,7 g del producto.

25

30

35

- c) hidracida de ácido 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxílico

5 2,6 g (8,5 mmoles) del producto 3b se hacen reaccionar en analogía al procedimiento de 1b conhidrato de hidracina. Se obtienen 1,4 g del producto.

- d) 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 1,4 g del producto 3c se tratan en analogía al procedimiento de 1c con níquel Raney. Se obtienen 0,65 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7,3$ (1H), 7,7-7,9 (5H), 8,2 (1H), 8,4 (1H), 8,5 (1H) y 9,5 (1H) ppm.

15

Ejemplo 4

2-(1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 3 HCl

20

- a) 1-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)benzimidazol-5-carboxilato de etilo

25

5,4 g (28,4 mmoles) de benzimidazol-5-carboxilato de etilo, 9,8 g (56,8 mmoles) de N(2-cloro-1-etil)-N,N-dietilamina y 7,9 g (56,8 mmoles) de carbonato de potasio se calientan en 100 ml dimetilformamida durante 4 horas a 100°C. A continuación, se filtra, se concentra el filtrado en el vacío y se purifica el residuo formado por cromatografía (eluyente: éster acético/acetona = 1/1). Se obtienen 2,6 g de una mezcla isómera, que contiene además de

30

35

producto todavía 3-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)-benzimidazol-5-carboxilato de etilo.

- b) ácido 1-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)benzimidazol-5-carboxílico x 2 HCl

5

10

15

2,5 g (8,6 mmoles) del producto 4a se disuelven en 50 ml de etanol, se mezclan con 50ml solución de hidróxido sódico 1M y se calienta todo una hora a reflujo. Después de enfriar, se neutraliza la solución de reacción con ácido clorhídrico diluido y se concentra todo en el vacío. El residuo así obtenido se extrae con una mezcla a partir de tetrahidrofurano y metanol (1/1) y se filtra. El filtrado se concentra en el vacío y, a continuación, se disuelve en agua, se mezcla con dos equivalentes de ácido clorhídrico y se liofiliza. Se obtienen 3,4 g de la mezcla isómera.

- c) 2-amino-3(1-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)benzimidazol-5-il)-amido-benzoato de metilo

20

25

30

A 3,3 g (9,9 mmoles) del producto 4b en 100 ml de dimetilformamida anhidra se agregan sucesivamente a temperatura ambiente 1,6 g (9,9 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo, 0,44 g (3,3 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 6,2 ml (44,4 mmoles) de trietilamina. A continuación, se agregan en porciones a 15°C 1,9 g (9,9 mmoles) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDC). Se agita todo por 16 horas bei temperatura ambiente. A continuación, se concentra la preparación de reacción en el vacío. Se reparte el residuo entre agua y éster acético. Se separa la fase acuosa, se alcaliniza con solución acuo-

35

sa de hidrogencarbonato sódico y se extrae con éster acético. Esta fase orgánica se separa, se trata con carbón activo, se filtra, se seca y se concentra en el vacío. Se obtienen 1,5 g del producto como mezcla isómera.

5

- d) 2-(1-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

10

1,5 g del producto 4c en 75 ml de ácido acético se hierven una hora a reflujo. A continuación, se concentra todo en el vacío. Se obtienen 2,2 g del producto.

15

- e) hidracida de ácido 2-(1-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxílico 2,2 g del producto 4d se hacen reaccionar en analogía al procedimiento 1b con hidrato de hidracina. Se obtiene un producto crudo que se usa sin purificación ulterior para las reacciones siguientes.

20

- f) 2-(1-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 3 HCl

25

El producto de 4e se trata en analogía al procedimiento 1c con níquel Raney. Finalmente, se disuelve el producto crudo en isopropanol caliente y se mezcla con un poco de solución isopropanólica a cloruro de hidrógeno. En el enfriamiento se cristaliza el producto. Se obtienen 0,98 g de la mezcla isómera.

MS: m/e = 376 (M⁺).

30

Ejemplo 5

35

2-(1(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

a) 1-(2-N,N-dietilamino-et-1-il)indol-3-aldehído

5

A una solución a partir de 5 g (34,5 mmoles) de indol-3-aldehído en 100 ml tetrahidrofurano anhidro se agregan a 0°C en porciones 1,1 g (45,4 mmoles) de hidruro sódico (al 80%). Se agita todo por 15 minutos. A continuación, se agregan en gotas 7,4 g (68,9 mmoles) de N(2-cloro-1-etil)-N,N-dimetilamina, disuelta en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. A continuación, se agita todo por 16 horas a temperatura ambiente. Luego se mezcla la solución de reacción gota a gota (atención hidruro sódico!) con 40 ml de agua y se elimina el disolvente orgánico en el vacío. La fase residual se diluye con agua y se extrae con éter. Esta fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 2 M y agua, se seca y se concentra en el vacío.

10

15

20

b) 2-(1(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

1,9 g (7,8 mmoles) del producto 5a y 1g (6 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo se hacen reaccionar en analogía a la prescripción 1a. Se obtienen 1,5 g del producto.

25

c) hidracida de ácido 2-(1(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxílico

30

35

1,5 g del producto 5b se hacen reaccionar en analogía a la prescripción 1b con hidrato de hidracina. Se obtienen 0,39 g del producto.

- 5 d) 2-(1(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 0,35 g del producto 5c se tratan en analogía a la prescripción 1c con níquel Raney. Se obtienen 0,14 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,1$ (3H), 2,8-3,2 (6H), 4,6 (2H), 7,2.-7,4 (3H), 7,6-7,9 (4H), 8,4 (2H) y 9,6 (1H)ppm.

15 Ejemplo 6:

2-(piracina-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20 Una solución de 1.68 g (7.5 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico y 3.04 g (30 mmoles) de trietilamina en 50 ml dimetilformamida se agita una hora a temperatura ambiente. Se agregan 0.93 g (7.5 mmoles) de ácido piracin-2-carboxílico y 1.01 g (7.5 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBt). Habiendo agitado por 15 minutos a temperatura ambiente, se enfría la

25 mezcla a 0°C. Se agregan 1.44 g (7.5 mmoles) de N'-(3-dimetilamino-propil)-N-etilcarbodiimida (EDC), y se agita la mezcla 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se concentra la preparación de reacción en el vacío. El residuo se reparte entre cloruro metilénico y solución saturada de hidrogencarbonato sódico. La fase acuosa se extrae con cloruro metilénico.

30 Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar en el vacío se absorbe el residuo

en 50 ml de ácido acético glacial y se hierve 30 minutos a reflujo. La preparación de reacción se concentra en el vacío y el residuo se agita en dietil éter. El precipitado se separa por filtración y se seca a 40°C en el vacío. Se obtienen 1.11 g de cristales pardos.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.42 (1H), 7.6-7.9 (2H), 7.95 (1H), 8.8-8.9 (2H), 9.2 (1H), 9.7 (1H) ppm.

MS: m/e = 239 (M⁺)

10 En analogía al Ejemplo 6 se preparan los ejemplos 7-11:

Ejemplo 7:

2-(quinolin-6-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.4 (1H), 7.55-8.2 (4H), 8.2-8.3 (1H), 8.4-8.7 (2H), 8.8-9.2 (2H), 9.3 (ancho, 1H), 13.0 (ancho, 1H) ppm.

MS: m/e = 288 (M⁺)

20 Ejemplo 8:

2-(1-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il)-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.8-1.0 (6H), 2.4-2.6 (4H), 2.7-2.8 (2H), 4.0-4.1 (2H), 6.7-6.75 (1H), 7.1-7.15 (1H), 7.5-7.8 (3H), 8.0-8.2 (2H) ppm.

MS: m/e = 326 (M⁺+H)

30

35

Ejemplo 9:

2-(1-(N,N-dimetilamino)-naftalin-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

5

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2.9$ (3H), 3.0 (3H), 7.25-7.3 (1H), 7.4-7.7 (2H), 7.75 (1H), 7.8 (1H), 7.8-7.9 (2H), 8.2-8.3 (2H) ppm.

MS: $m/e = 330$ (M^+)

10

Ejemplo 10:

2-piridin-3-il-benzimidazol-4-carboxamida

15

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.25$ (1H), 7.5-7.7 (3H), 7.75 (1H), 7.8-8.0 (2H), 7.25-7.3 (1H), 7.4 (1H) ppm.

MS: $m/e = 238$ (M^+)

Ejemplo 11:

20

2-(2-Aminometil-tiazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 4.0-5.0$ (ancho, NH), 4.75 (1H), 4.8 (1H), 7.5 (1H), 7.8 (1H), 7.95 (1H), 9.0 (ancho) ppm.

25

MS: $m/e = 273$ (M^+)

30

35

Ejemplo 12:

2-isoxazol-5-il-benzimidazol-4-carboxamida

5 A una solución de 0.85 g (7.5 mmoles) de ácido isoxa-
zol-5-carboxílico y 3.79 g (37.5 mmoles) de trietilamina en 50
ml tetrahidrofurano se agrega en gotas a -10°C una solución de
0.81 g (7.5 mmoles) de cloroformiato de etilo en 5 ml tetrahi-
drofurano. Después de agitar una hora a -10°C se agregan 1.68
10 g (7.5 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico. Se agita
la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente.
A continuación, se concentra la preparación de reacción en el
vacío. Se reparte el residuo entre cloruro metilénico y solu-
ción saturada de hidrogencarbonato sódico. Se extrae la fase
15 acuosa con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se
secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar en el
vacío se absorbe el residuo obtenido en 10 ml de ácido acético
glacial y se agita 60 minutos a 100°C . La preparación de reac-
ción se concentra en el vacío y el residuo se reparte entre
20 acetato de etilo y solución saturada de hidrogencarbonato
sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y
se concentra en el vacío. El residuo se absorbe en isopropa-
nol, y el precipitado precipitado con petroléter se filtra, se
lava con petroléter y se seca en el vacío a 35°C . Se obtienen
25 120 mg de cristales amarillos.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 7.3$ (1H), 7.45-7.5 (1H), 7.75-8.0 (3H),
8.8 (1H), 9.1 (1H) ppm.

MS: $m/e = 228$ (M^+)

30

Ejemplo 13:

35

2-(2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 2HCl

- 5 a) 2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-nicotinato x 2 ácido oxálico

10 Una mezcla a partir de 1.86 g (0.01 mol) de 2-cloronicotinato de etilo, 1.16 g (0.01 mol) de 1-(N,N-dietilamino)-2-aminoetano, 2.76 g (0.02 moles) de carbonato de potasio y una punta de espátula de 18-corona-6 en 50 ml de sulfóxido de dimetilo se agita 6 horas a 120°C. Después de separar los sólidos se concentra la preparación de reacción en el vacío. El residuo se absorbe en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre 15 sulfato de magnesio y se concentra en el vacío. El aceite pardo cloro se absorbe en isopropanol, y el oxalato se precipita con ácido oxálico. Después de separar y secar en el vacío se obtienen 2.2 gde cristales blancos.

- 20 b) 2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-nicotinsäure

25 1.15 g (4.33 mmoles) de la base libre del producto 13a se introducen en 100 ml metanol como carga inicial y se mezclan con 100 ml de solución de hidróxido sódico 2M. La mezcla de reacción se agita por 16 horas a temperatura ambiente. La preparación de reacción se concentra en el vacío, y el residuo blanco se mezcla con 100 ml de ácido clorhídrico 2M. Después de concentrar en el vacío se obtienen 12.47 g de una mezcla a partir del producto y NaCl.

30

35

c) 2-(2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida $\times$ 2HCl

5 0.84 g (3.75 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico se agitan 5 minutos en 35 ml de piridina, luego se agregan 0.89 g (3.75 mmoles) del producto 13b. La mezcla de reacción se agita 5 minutos y se enfría a 0°C. Después de adicionar 0.72 g (3.75 mmoles) de N'-(3-dimetilamino-propil)-N-etilcarbodiimida (EDC) se agita la mezcla de reacción una hora a 0°C y a continuación, 16 horas a temperatura ambiente. La preparación de reacción se concentra en el vacío y luego se concentra dos veces con tolueno en el vacío. El residuo se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se regula con solución de hidróxido sódico 1M a pH básico, se satura con cloruro sódico seco y se extrae hasta agotamiento con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra en el vacío. El residuo se absorbe en 2 ml de ácido acético glacial y se agita una hora a 100°C. Después de concentrar en el vacío se disuelve el residuo en cloruro metilénico y el clorhidrato se precipita con solución etérea de clorhidrato. Este se separa por filtración, se lava con dietil éter y se seca en el vacío a 35°C. Se obtienen 0.52 g de un polvo amarillo.

25

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1.1-1.3 (6H), 3.1-3.3 (4H), 3.35-3.5 (2H), 4.0-4.15 (2H), 7.0-7.1 (1H), 7.4-7.5 (1H), 7.8-7.95 (2H), 8.2-8.3 (1H), 8.4 (1H), 8.7 (1H), 10.6 (1H) ppm.
MS: m/e = 353 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

30

Ejemplo 14:

35

2-(2-((2-(N,N-diethylamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 2HCl

La síntesis se realiza en analogía al ejemplo 13.

5 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.25 (6H), 2.6 (3H), 3.1-3.25 (4H),
3.3-3.45 (2H), 3.8- 3.9 (2H), 7.0-7.1 (1H), 7.45-7.55 (1H),
7.8 (1H), 7.95-8.05 (2H), 8.15-8.2 (1H), 8.4-8.45 (1H), 8.8
(ancho, 1H), 10.55 (ancho, 1H) ppm.
MS: m/e = 367 (M⁺+H)

10

Ejemplo 15:

2-(6-((2-(N,N-diethylamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 HCl

15

La síntesis se realiza en analogía al ejemplo 13.

1H-NMR (D₄-metanol): δ = 1.45 (6H), 3.25 (3H), 3.3-3.5 (6H),
4.2 (2H), 7.1 (1H), 7.7 (1H), 7.95 (1H), 8.05 (1H), 8.35 (1H),
8.7 (1H) ppm.
20 MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Ejemplo 16:

25 2-(6-(4-propil-piperacín-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al ejemplo 13.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.95 (3H), 1.7-1.8 (2H), 2.7-2.8 (2H),
3.0-3.2 (6H), 4.5-4.65 (2H), 7.15-7.25 (1H), 7.4 (1H),
30 7.75-7.95 (2H), 8.45 (1H), 9.05 (1H), 10.95 (ancho, 1H) ppm.
MS: m/e = 365 (M⁺+H)

35

Ejemplo 17:

2-(2-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 HCl

5

La síntesis se realiza en analogía al ejemplo 13.

¹H-NMR (D₄-metanol): δ = 1.2 (6H), 2.0-2.1 (2H), 2.85-3.0 (6H), 3.6-3.7 (2H), 7.7-7.8 (1H), 7.3-7.4 (1H), 8.1-8.2 (2H), 7.75 (1H), 7.9 (1H) ppm.

10

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Ejemplo 18:

2-(3-amino-tiofen-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

15

a) ácido 4-terc.-butiloxicarbonilamino-tiofen-3-carboxílico
2.76 g (0.022 mol) 4-amino-tiofen-3-carboxilato de etilo y
4.81 g (0.022 mol) dicarbonato de di-terc.-butilo se agitan con una punta de espátula de 4-N,N-dimetilaminopiridina en 100 ml de tetrahidrofurano 8 horas a temperatura ambiente. La preparación de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava tres veces con solución de ácido cítrico al 5%. Después de secar con sulfato de magnesio se concentra la fase orgánica en el vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de etanol, se agregan 100 ml de solución de hidróxido sódico 2M, y se agita la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar en el vacío se mezcla el residuo acuoso con 100 ml de ácido clorhídrico 2M. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua y se seca a 40°C en el vacío. El residuo se agita con acetato de etilo. Tras filtración se concen-

20

25

30

35

tra el filtrado en el vacío. Se obtienen 0.85 g de un polvo amarillo.

b) 2-(3-amino-tiofen-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

5

10

15

20

25

30

A una solución de 0.78 g (3.21 mmoles) del producto 18a y 1.67 g (16.05 mmoles) de trietilamina en 25 ml de cloruro metilénico se agrega en gotas a -10°C una solución de 0.35 g (3.21 mmoles) de cloroformiato de etilo en 5 ml de cloruro metilénico. Después de agitar una hora a -10°C se agregan 0.72 g (3.21 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico. Se agita la mezcla de reacción por 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se concentra la preparación de reacción en el vacío. Se reparte el residuo entre cloruro metilénico y solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrae con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio. Después de concentrar en el vacío se absorbe el residuo obtenido en 10 ml de ácido acético glacial y se agita 30 minutos a 100°C . La preparación de reacción se concentra en el vacío y el residuo se absorbe en un poco de acetato de etilo. El precipitado precipitado con n-pentano se filtra y se absorbe en 5 ml de cloruro metilénico. Después de adicionar 5 ml de solución de dioxano-HCl 2M se agita la mezcla 16 horas a temperatura ambiente. El cristalizado se filtra, se lava con cloruro metilénico y dietil éter y se seca a 35°C en el vacío. Se obtienen 30 mg de cristales de color ocre.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7.3\text{-}7.4$ (1H), $7.7\text{-}7.8$ (2H), $7.85\text{-}7.9$ (1H), 8.6 (1H), 8.75 (1H) ppm.

MS: $m/e = 258$ (M^+)

35

Ejemplo 19:

2-(2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

5

a) 2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-nicotinato de etilo
x 2 ácido oxálico

10

1.05 g (6.28 mmoles) de 2-hidroxinicotinato de etilo, 1.64 g (6.28 mmoles) de 2-bromo-N,N-dietil-etilenamina x HBr, 1.74 g de carbonato de potasio y una punta de espátula de 18-corona-6 en 25 ml de dimetilformamida se agitan 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se separan los sólidos y se concentra el filtrado en el vacío. El residuo se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en el vacío. El residuo se absorbe en isopropanol, y el oxalato se precipita con ácido oxálico. Este se seca después de su separación a 40°C en el vacío. Se obtienen 2.2 g de cristales blancos.

15

20

b) ácido 2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-nicotínico

25

En analogía al Ejemplo 13b se transforman 0.87 g (3.27 mmoles) del producto 21a. Se obtienen 3.54 g de una mezcla a partir del producto 18b y NaCl.

c) 2-(2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

30

En analogía al Ejemplo 13c se transforman 1.68 g (7.5 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico y 1.79 g (7.5 mmoles) de producto 21b. Se obtienen 390 mg de un polvo

35

ocre.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.2-1.3 (6H), 3.2-3.3 (4H), 3.4-3.5 (2H), 4.5-4.6 (2H), 6.7-6.8 (1H), 7.4-7.5 (1H), 7.8 (1H), 7.9-8.1 (2H), 8.3-8.4 (1H), 8.7 (ancho, 1H), 8.9-9.0 (1H), 10.8 (ancho, 1H) ppm.

MS: m/e = 353 (M^+)

Ejemplo 20:

2-(1-fenilsulfonil)-pirrol-3-il-benzimidazol-4-carboxamida

a) 1-fenilsulfonil-pirrol-3-carbaldehído

Una solución de 5.91 g (0.037 moles) de 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano-3-carbaldehído, 5.80 g (0.037 moles) de fenilsulfonamida y una punta de espátula de ácido 4-toluenosulfónico en 50 ml de tolueno se hierven en el separador de agua a reflujo hasta que ya no se separa ningún agua más. La preparación de reacción se lava tres veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio bajo adición de carbón activo y silicagel y se concentra en el vacío. Se obtienen 7.68 g de resina parda.

b) 2-(1-fenilsulfonil)-pirrol-3-il-benzimidazol-4-carboxamida

A una solución de 0.84 g (15 mmoles) de polvo de hidróxido de potasio en 100 ml de etanol se agregan 1.68 g (7.5 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico. Después de agitar por 5 minutos se agregan rápidamente 1.35 g (22.5 mmoles) de ácido acético glacial y dentro de 30 minutos una solución del producto 20a en 20 ml de etanol. A continuación, se agrega rápidamente en gotas una solución ca-

5 liente de 2.49 g (12.5 mmoles) de acetato de cobre(II) en
20 ml de agua. La preparación de reacción se hierve 2 ho-
ras a reflujo. A continuación, se eliminan los componentes
sólidos por filtración. El residuo se repartir entre clo-
ruo metilénico y agua. La mezcla se regula a un pH alcali-
no con agua amoniacal. La fase acuosa se extrae con clo-
ruo metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan so-
bre sulfato de magnesio y se concentran en el vacío. Se
obtienen 0.82 g de cristales amarillos.

10 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.05 (1H), 7.3-7.35 (1H), 7.55-7.65
(2H), 7.65-7.75 (5H), 7.8-7.9 (2H), 8.0-8.1 (2H), 8.2
(1H), 9.3 (1H) ppm.
MS: m/e = 366 (M⁺)

15 Ejemplo 21:

2-pirrol-3-il-benzimidazol-4-carboxamida

20 Una mezcla a partir de 0.5 g (1.36 mmoles) del producto 20b y
0.75 g de carbonato de potasio en 25 ml de metanol y 10 ml de
agua se hierve 2 horas a reflujo. A continuación, se concentra
la preparación de reacción en el vacío. El residuo se diluye
con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae
varias veces con acetato de etilo. Después de secar sobre sul-
fato de magnesio se concentra en el vacío. El residuo se di-
suelve en un poco de acetato de etilo/tetrahidrofurano, el
producto se precipita con n-pentano. Este se obtiene por fil-
tración y se seca a 30°C en el vacío. Se obtienen 80 mg de
cristales amarillos.

30 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.75 (1H), 6.9 (1H), 7.2-7.3 (1H),
7.5-7.7 (2H), 7.7-7.8 (2H), 9.4 (ancho, 1H), 11.3 (ancho, 1H)

35

ppm.

MS: m/e = 226 (M⁺+H)

Ejemplo 22:

5

2-(2-metil-imidazo[1,5-a]piridin-8-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 20b.

10 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.7 (3H), 5.8 (ancho, NH), 7.0-7.4 (5H), 8.4 (1H), 8.55 (1H), 10.9 (1H) ppm.

MS: m/e = 291 (M⁺)

Ejemplo 23:

15

2-(pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

0.56 g (5 mmoles) de ácido 4-pirazolcarboxílico se agitan con 0.81 g (5 mmoles) de carbonildiimidazol en 20 ml de dimetilformamida durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan 1.12 g (5 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico en 10 ml de piridina. La preparación de reacción se agita 2 horas a 50°C. A continuación, se concentra la preparación de reacción en el vacío y se agita el residuo con agua. El precipitado formado se filtra a 40°C, se seca en el vacío y luego se agita en 10 ml de ácido acético glacial a 100°C. Después de concentrar en el vacío se agita el residuo con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Después de la filtración se concentra el filtrado varias veces con tolueno en el vacío. El residuo se agita con tetrahidrofurano. Después de concentrar en el vacío se obtienen 150 mg de un polvo amarillo.

30

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.2 (1H), 7.55-7.7 (3H), 7.75 (1H), 8.4

35

(2H), 9.3 (ancho, 1H) ppm.

MS: m/e = 291 (M⁺)

Ejemplo 24:

5

2-(2-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10

a) 2-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il-amino)-isonicotinato de terc.butilo

15

1.02 g (4.77 mmoles) de 2-cloroisonicotinato de terc.-butilo, 5 ml de 3-dietilamino-1-propilamina, 0.66 g (4.77 mmoles) de carbonato de potasio, una punta de espátula polvo de Cu y una punta de espátula 18-corona-6 se hierven 4 horas a reflujo. Por cromatografía flash de la mezcla de reacción (tolueno/tetrahidrofurano/metanol, 4/1/1 + 2.5% trietilamina) se obtienen 0.69 g de aceite pardo claro.

20

b) ácido 2-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il-amino)-isonicotínico × HCl

25

Una solución de 0.5 g (1.63 mmoles) del producto 24a en 7.5 ml de dioxano y 7.5 ml de ácido clorhídrico 2M se agita una hora a 100°C. Después de concentrar la preparación de reacción en el vacío y secar el residuo en el vacío a 50°C se obtienen 0.43 g de cristales de color beige

30

c) 2-(2-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

35

0.36 g (1.25 mmoles) del producto 24b se presentan en 10 ml de una mezcla de dimetilformamida y piridina (1:1) y se agitan 15 minutos. Después de adicionar 0.21 g (1.31 mmoles) de carbonildiimidazol se agita la mezcla de reacción una hora a temperatura ambiente. A continuación, se agrega una solución de 0.28 g (1.25 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico en 5 ml de dimetilformamida/piridina. Ahora se agita la mezcla de reacción por 2 horas a 50°C. Después de concentrar la preparación de reacción en el vacío se reparte el residuo entre acetato de etilo y solución aturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en el vacío. El residuo se agita una hora a 100°C en 20 ml de ácido acético glacial. Después de concentrar la preparación de reacción en el vacío se purifica el residuo por cromatografía flash (tolueno/tetrahidrofurano/metanol, 4/1/1 + 2.5% trietilamina). El producto así obtenido se disuelve en un poco de acetona. El precipitado obtenido con dietil éter se separa y se seca en el vacío a 40°C. Se obtienen 0.22 g de un polvo amarillo.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.15-1.25 (6H), 1.9-2.05 (2H), 3.0-3.2 (8H), 7.1 (1H), 7.3-7.35 (2H), 7.8 (1H), 7.9 (1H), 7.95 (1H), 8.2 (1H), 9.3 (1H), 14.0 (1H) ppm.

MS: m/e = 366 (M⁺)

25

Ejemplo 25:

2-(2-((2-(N,N-dietilamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida × ½ ácido fumárico

30 La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.2-1.35 (6H), 3.2 (3H), 3.2-3.5 (4H), 3.95-4.05 (4H), 6.65 (2H), 7.4 (1H), 7.5 (2H), 7.6 (1H),

35

7.75-7.85 (2H), 7.9 (1H), 8.3 (1H), 9.25 (1H), 14.0 (1H) ppm.
MS: m/e = 366 (M⁺)

Ejemplo 26:

5

2-(2-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-piridin-4-il)-benzi-
midazol-4-carboxamida x 2 HCl

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

10 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.0-1.05 (6H), 3.3-3.45 (4H), 3.9-4.1
(4H), 6.65 (1H), 7.25-7.4 (2H), 7.5 (1H), 7.55-7.65 (2H), 7.75
(1H), 7.85 (1H), 7.9-8.0 (1H), 8.05 (1H), 8.1-8.25 (2H), 9.0
(1H), 10.55 (ancho, 1H) ppm.
MS: m/e = 353 (M⁺+H)

15

Ejemplo 27:

2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-4-il)-benzi-
midazol-4-carboxamida

20

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.7-1.8 (4H), 2.55-2.7 (4H), 2.75 (2H),
3.5 (2H), 6.9 (1H), 7.25 (1H), 7.3-7.45 (2H), 7.75 (1H),
7.85-7.95 (2H), 8.15 (1H), 9.25 (1H) ppm.
25 MS: m/e = 351 (M⁺)

Ejemplo 28:

2-(2-(3-(4-metil-piperacín-1-il)-prop-1-il-amino)-piri-
30 din-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 ácido fumárico

35

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.7-2.85 (2H), 2.45-2.8 (13H), 3.25-3.4 (2H), 6.6 (4H), 6.95 (ancho, 1H), 7.25 (1H), 7.3 (1H), 7.4 (1H), 7.8 (1H), 7.85-7.95 (2H), 8.15 (1H), 9.25 (ancho, 1H), 13.8 (ancho, 1H) ppm.

MS: m/e = 394 (M⁺+H)

Ejemplo 29:

10 2-(6-(2-(pirrolidin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

15 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.65-1.8 (4H), 2.5-2.6 (4H), 2.65-2.75 (2H), 3.55-3.7 (2H), 6.65-6.75 (2H), 7.35 (1H), 7.5-7.6 (2H), 7.75-7.85 (2H), 7.9 (1H), 9.3 (ancho, 1H) ppm.

MS: m/e = 351 (M⁺+H)

Ejemplo 30:

20

2-(6-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

25 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ =

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Ejemplo 31:

30

2-(6-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida x ½ ácido fumárico

35

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.95-1.1 (6H), 2.65-2.8 (6H), 3.55-3.7 (2H), 6.55 (1H), 6.7 (1H), 7.3 (1H), 7.5-7.6 (2H), 7.7-7.8 (2H), 7.9 (1H), 9.3 (ancho), 1H) ppm.

5 MS: m/e = 353 (M⁺+H)

Ejemplo 32:

10 2-(6-(3-(4-metil-piperacín-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

MS: m/e = 394 (M⁺+H)

15 Ejemplo 33:

2-(6-(2-((N,N-dietilamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida × 3 ácido fumárico

20 La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 24.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.05-1.2 (6H), 3.0-3.1 (6H), 3.15 (3H), 4.0-4.15 (2H), 6.6 (6H), 6.75-6.85 (2H), 7.05 (ancho, 1H), 7.35 (1H), 7.65-7.8 (4H), 7.9 (1H), 8.2 (ancho, 1H), 9.3 (ancho, 1H) ppm.

25 MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Ejemplo 34:

30 2-(6-(4-fenil-piperacín-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida × 2 HCl

35

a) 6-(4-fenil-piperacín-1-il)-nicotinato de etilo

5

Una mezcla a partir de 3.72 g (0.02 moles) de 6-cloro-nicotinato de etilo y 6.44 g (0.04 moles) de N-fenilpiperacina se agita una hora a 100°C. La preparación de reacción se concentra en el vacío. El residuo se agita con isopropanol. Se obtienen 7.8 g de un sólido amarillo.

b) ácido 6-(4-fenil-piperacín-1-il)-nicotínico

10

En analogía al Ejemplo 13b se obtienen 2.8 g producto 34b.

c) 2-(6-(4-fenil-piperacín-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15

En analogía al Ejemplo 24c se hacen reaccionar 2.27 g (0.008 moles) del producto 34b y 1.79 g (0.008 moles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico. Se obtienen 0.25 g de un sólido pardo.

20

¹H-NMR (D₄-metanol): δ = 3.85-3.95 (4H), 4.35-4.45 (4H), 7.35 (1H), 7.55-7.7 (4H), 7.75-7.85 (2H), 7.95 (1H), 8.05 (1H), 8.2 (1H), 9.05 (1H) ppm.

MS: m/e = 399 (M⁺+H)

Ejemplo 35:

25

2-(6-(4-bencil-piperacín-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida × 2 HCl

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

30

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.0-3.2 (2H), 3.3-3.45 (2H), 3.5-3.6 (2H), 4.4 (2H), 4.55-4.7 (2H), 7.2 (1H), 7.4-7.5 (4H), 7.7 (2H), 7.75 (1H), 7.8 (1H), 7.85 (1H), 8.5 (1H), 8.8 (ancho,

35

1H), 9.1 (1H), 10.4 (ancho, 1H) ppm.

MS: m/e = 412 (M⁺)

Ejemplo 36:

5

2-(6-(4-terc.-butil-piperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

10 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.4 (9H), 3.0-3.2 (2H), 3.45-3.7 (4H), 4.5-4.7 (2H), 7.15 (1H), 7.3 (1H), 7.7-7.75 (2H), 7.8 (1H), 8.45 (1H), 9.05 (1H), 9.3 (1H), 10.7 (ancho, 1H) ppm.

MS: m/e = 379 (M⁺+H)

15

Ejemplo 37:

2-(6-(4-n-butil)-piperacin-1-il-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida × HCl

20

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.9-1.0 (3H), 1.35 (2H), 1.75 (2H), 3.0-3.2 (4H), 3.5-3.7 (4H), 4.5-4.7 (2H), 7.25 (1H), 7.55 (1H), 7.8-8.0 (3H), 8.5-8.7 (2H), 9.15 (1H), 11.4 (ancho, 1H) ppm.

25

MS: m/e = 378 (M⁺)

Ejemplo 38:

2-(6-(piperidin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

30

35

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

MS: m/e = 322 (M⁺+H)

Ejemplo 39:

5

2-(6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

10

MS: m/e = 308 (M⁺+H)

Ejemplo 40:

15

2-(6-(2-(pirrolidin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

MS: m/e = 351 (M⁺+H)

20

Ejemplo 41:

2-(6-(piperacín-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

25

MS: m/e = 323 (M⁺+H)

Ejemplo 42:

30

2-(6-(4-metil-piperacín-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

35

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

MS: m/e = 337 (M⁺+H)

Ejemplo 43:

5

2-(6-(4-etil-piperacín-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

10

MS: m/e = 351 (M⁺+H)

Ejemplo 44:

15

2-(6-(2-(piperidín-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

MS: m/e = 365 (M⁺+H)

Ejemplo 45:

20

2-(6-(3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

25

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Ejemplo 46:

30

2-(6-(3-(4-metilpiperacín-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

35

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

MS: m/e = 394 (M⁺+H)

Ejemplo 47:

5

2-(6-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 34.

10

MS: m/e = 353 (M⁺+H)

Ejemplo 48:

15

2-(6-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida x ácido fumárico

a) 6-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-picolinato de terc.bu-
tilester

20

1.03 g (8.82 mmoles) de 2-dietilaminoetanol se presentan en 25 ml de dimetilformamida. A temperatura ambiente se agregan 0.22 g (9.26 mmoles) de hidruro sódico (suspension al 60% en aceite blanco). Después de agitar 30 minutos a

25

temperatura ambiente se agrega en gotas una solución de 2.03 g (8.882 mmoles) de 6-bromo-picolinato de terc.-butilo en 20 ml de dimetilformamida. La preparación de reacción se agita 16 horas a temperatura ambiente. Después de la descomposición del hidruro sódico excesivo con agua se concentra la preparación de reacción en el vacío. El resi-

30

duo se purifica por cromatografía flash (tolueno/tetrahi-

35

drofurano/metanol, 4/1/1 + 2.5% trietilamina). Se obtienen 0.67 g de un aceite pardo claro.

- 5 b) Una solución de 0.55 g (2.07 mmoles) de producto 42a en 7.5 ml de dioxano y 7.5 ml de ácido clorhídrico 2M se agita durante 3 horas a 100°C. Después de concentrar la preparación de reacción en el vacío y secar el residuo en el vacío a 50°C se obtienen 0.58 g de una resina amarilla.

- 10 c) 2-(6-(2-(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida x ácido fumárico

15 En analogía al Ejemplo 24c se transforman 0.49 g (1.78 mmoles) del producto 42b y 0.40 g (1.78 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico. El residuo se absorbe en isopropanol y el fumarato se precipita con ácido fumárico. Se obtienen 40 mg de un polvo amarillo.

20 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.1-1.3 (6H), 3.1-3.25 (4H), 3.4-3.5 (2H), 4.85-5.0 (2H), 7.05 (1H), 7.4 (1H), 7.8-8.0 (4H), 8.1 (1H), 9.3 (ancho, 1H), 13.5 (ancho, 1H) ppm.
MS: m/e = 354 (M⁺+H)

Ejemplo 49:

- 25 2-(6-((2-(piperidin-1-il)-et-1-il)-oxi)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

- 30 a) 6-((2-(piperidin-1-il)-et-1-il)-oxi)-picolinato de etilo x HCl

35

Una mezcla de 1.50 g (9 mmoles) de 6-hidroxipicolinato de etilo, 1.33 g (9 mmoles) de 2-cloroetilpiperidina, 2.49 g (18 mmoles) de carbonato de potasio y una punta de espátula de 18-corona-6 en 25 ml de dimetilformamida se agita 6 horas a 120°C. Después de separar los sólidos se concentra la preparación de reacción en el vacío. El residuo se absorbe en acetato de etilo y y mezcla hasta el enturbecimiento con solución etérica de ácido clorhídrico 2M. El clorhidrato se precipita con dietil éter. Después de filtración y lavado con tetrahidrofurano se seca el residuo a 35°C en el vacío. Se obtienen 1.97 g de cristales amarillos.

b) ácido 6-((2-(piperidin-1-il)-et-1-il)-oxi)-picolínico

1.77 g (5.62 mmoles) del producto 43a se agitan en 25 ml de etanol con 25 ml de solución de hidróxido sódico 2M a temperatura ambiente durante la noche. La preparación de reacción se mezcla con 25 ml de ácido clorhídrico 2M y, a continuación, se concentra en el vacío. El residuo se extrae con dimetilformamida, y el filtrado se concentra en el vacío. El residuo se absorbe en un poco de etanol, y el producto se precipita con dietil éter. Se obtienen 1.13 g de un producto cloro beige.

c) 2-(6-((2-(piperidin-1-il)-et-1-il)-oxi)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida $\times$ $\frac{1}{2}$ ácido fumárico

En analogía al Ejemplo 24c se transforman 1.08 g (4.31 mmoles) del producto 43b y 0.97 g (4.31 mmoles) de amida de ácido 2,3-diaminobenzoico. La purificación se realiza por cromatografía flash (tolueno/tetrahidrofurano/metanol,

4/1/1 + 2.5% trietilamina). El producto crudo así obtenido se absorbe en isopropanol, y el hemifumarato se precipita con ácido fumárico. Se obtienen 0.71 g de cristales de color beige.

5 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.45 (2H), 1.45-1.6 (4H), 1.55-1.75 (4H), 1.85-1.95 (2H), 4.6-4.75 (2H), 6.6 (1H), 7.0 (1H), 7.4 (1H), 7.8-7.95 (4H), 8.05 (1H), 9.3 (1H) ppm.
MS: m/e = 366 (M⁺+H)

10

Ejemplo 50:

2-(6-((3-(N-bencil-, N-metil-amino)-prop-1-il)-oxi)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.3-2.4 (2H), 2.7 (3H), 4.3-4.5 (4H), 4.6-4.7 (2H), 7.0 (1H), 7.35-7.45 (4H), 7.55-7.65 (2H), 7.8-8.0 (4H), 8.1-8.15 (1H), 9.1 (1H), 11.0 (1H) ppm.

20

MS: m/e = 416 (M⁺+H)

Ejemplo 51:

2-(6-((3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il)-oxi)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.2-1.3 (6H), 2.15-2.25 (2H), 3.1-3.4 (6H), 4.6-4.7 (2H), 7.0 (1H), 7.4 (1H), 7.8-8.0 (4H), 8.1 (1H), 9.2 (1H), 10.0 (ancho, 1H) ppm.

30

MS: m/e = 368 (M⁺+H)

35

Ejemplo 52:

2-(6-((3-(4-metil-piperacín-1-il)-prop-1-il)-oxi)-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 2 ácido fumárico

5

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.9-2.0 (2H), 2.25 (3H), 3.3-3.6 (10H), 4.5-4.6 (2H), 6.6 (4H), 7.0 (1H), 7.45 (1H), 7.8 (1H), 7.9-7.95 (2H), 8.0 (1H), 9.3 (1H) ppm.

10

MS: m/e = 395 (M⁺+H)

Ejemplo 53:

2-(6-((3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il)-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida x HCl

15

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.2-1.3 (6H), 2.1-2.25 (2H), 3.1-3.25 (6H), 4.4-4.5 (2H), 7.1 (1H), 7.4 (1H), 7.7-7.8 (2H), 7.9 (1H), 8.6 (1H), 9.05 (1H), 9.1 (1H), 10.3 (1H) ppm.

20

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Ejemplo 54:

2-(6-(bencil-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

MS: m/e = 345 (M⁺+H)

30

35

Ejemplo 55:

2-(6-((3-(N-bencil-, N-metil-amino)-prop-1-il)-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

MS: m/e = 416 (M⁺+H)

Ejemplo 56:

10

2-(6-((3-(4-metil-piperacín-1-il)-prop-1-il)-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

15

MS: m/e = 395 (M⁺+H)

Ejemplo 57:

20

2-(6-((2-piperidín-et-1-il)-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

MS: m/e = 366 (M⁺+H)

25

Ejemplo 58:

2-(6-((2-(N,N-dietilamino)-et-1-il)-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

30

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

MS: m/e = 254 (M⁺+H)

35

Ejemplo 59:

2-(6-(4-bencilamino-fenil-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5

La síntesis se realiza en analogía al Ejemplo 49.

MS: m/e = 436 ($M^+ + H$)

Según la prescripción general siguiente se sintetizan los
Ejemplos 60-133 en síntesis paralela automatizada:

10

Aldehído (0.2 mmoles) y amida de ácido 2,3-diaminobenzoico (0.2 mmoles) se presentan juntos con $Na_2S_2O_5$ (0.26 mmoles) en 5 ml de dimetilformamida y se agitan 2h a 140°C. Después de eliminar el disolvente en el vacío se absorbe el residuo en diclorometano y se lava con agua y HCl acuoso 1 N. La fase acuosa de HCl se neutraliza con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra en el vacío, y el producto crudo se purifica luego cromatográficamente.

15

20

Ejemplo 60:

2-(2-(4-metil-fenil)-oxazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25

MS: m/e = 319 ($M^+ + H$)

Ejemplo 61:

2-(1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

30

MS: m/e = 336 ($M^+ + H$)

35

Ejemplo 62:

2-(1-(4-cloro-fenil)-pirazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 339 (M⁺+H)

5

Ejemplo 63:

2-(2-(4-cloro-fenil)-oxazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 340 (M⁺+H)

10

Ejemplo 64:

2-(3-propil-isoxazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 271 (M⁺+H)

15

Ejemplo 65:

2-(3-etiloxicarbonil-pirazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 300 (M⁺+H)

20

Ejemplo 66:

2-(1-(4-bromofenil)-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 382 (M⁺+H)

25

Ejemplo 67:

2-((5-Acetiloximetil)-furan-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 300 (M⁺+H)

30

35

Ejemplo 68:

2-(N-metilindol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 291 (M⁺+H)

5

Ejemplo 69:

2-pirrol-2-il-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 227 (M⁺+H)

10

Ejemplo 70:

2-(2-metil-5-nitro-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 338 (M⁺+H)

15

Ejemplo 71:

2-(N-acetil-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 319 (M⁺+H)

20

Ejemplo 72:

2-(5-cloro-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 311 (M⁺+H)

25

Ejemplo 73:

2-(1-(4-metoxi-fenil)-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 333 (M⁺+H)

30

35

Ejemplo 74:

2-(1,2,5-trimetil-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 269 (M⁺+H)

5

Ejemplo 75:

2-(2-metil-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 291 (M⁺+H)

10

Ejemplo 76:

2-(3-fenil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 304 (M⁺+H)

15

Ejemplo 77:

2-(6-metoxicarbonil-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 335 (M⁺+H)

20

Ejemplo 78:

2-(2-etil-imidazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 255 (M⁺+H)

25

Ejemplo 79:

2-(4-(2,6-difluorofenil-1-carbonil)-1-metil-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 381 (M⁺+H)

30

35

Ejemplo 80:

2-(4-(4-fluorofenil-1-carbonil)-1-metil-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5 MS: m/e = 363 (M⁺+H)

Ejemplo 81:

2-(1-metil-4-(fenil-1-carbonil)-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: m/e = 345 (M⁺+H)

Ejemplo 82:

2-(1-(4-cloro-fenil)-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15 MS: m/e = 338 (M⁺+H)

Ejemplo 83:

2-(2-(2,4-dicloro-fenil)-oxazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20 MS: m/e = 374 (M⁺+H)

Ejemplo 84:

2-(1-(2,4-dicloroofenil)-5-metil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25 MS: m/e = 387 (M⁺+H)

30

35

Ejemplo 85:

2-(2,5-dibromo-tiofen-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 402 ($M^+ + H$)

5

Ejemplo 86:

2-(2-fenil-oxazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 305 ($M^+ + H$)

10

Ejemplo 87:

2-(3-hidroxi-5-hidroxi-etil-2-metil-piridin-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15

MS: m/e = 299 ($M^+ + H$)

Ejemplo 88:

2-(1-(2,3,4-tricloro-fenil)-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20

MS: m/e = 407 ($M^+ + H$)

Ejemplo 89:

2-(indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25

MS: m/e = 277 ($M^+ + H$)

30

35

Ejemplo 90:

2-(1-(4-cloro-2-nitro-fenil)-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5 MS: m/e = 385 ($M^+ + H$)

Ejemplo 91:

2-(6-metil-piridin-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: m/e = 253 ($M^+ + H$)

Ejemplo 92:

2-(1-(bencilamino-carbonil-metil)-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15 MS: m/e = 374 ($M^+ + H$)

Ejemplo 93:

2-(4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20 MS: m/e = 387 ($M^+ + H$)

Ejemplo 94:

2-(1-fenil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25 MS: m/e = 304 ($M^+ + H$)

30

35

Ejemplo 95:

2-(1-(4-cloro-fenil)-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 339 (M⁺+H)

5

Ejemplo 96:

2-(5-metil-1-fenil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 318 (M⁺+H)

10

Ejemplo 97:

2-(1-(3-Cyano-4-metoxi-piridin-2-il)-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15

MS: m/e = 359 (M⁺+H)

Ejemplo 98:

2-(1-(4-Tolilsulfonil)-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20

MS: m/e = 431 (M⁺+H)

Ejemplo 99:

2-(5-metoxi-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25

MS: m/e = 307 (M⁺+H)

Ejemplo 100:

2-(2-fenil-imidazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

30

MS: m/e = 304 (M⁺+H)

35

Ejemplo 101:

2-(1-(2-nitro-fenil-sulfonil)-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5 MS: m/e = 412 ($M^+ + H$)

Ejemplo 102:

2-(4-bromo-1-(4-cloro-fenil-metil)-pirazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: m/e = 431 ($M^+ + H$)

Ejemplo 103:

2-(2-(4-fluoro-fenil-carbonil)-benzofuran-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15 MS: m/e = 400 ($M^+ + H$)

Ejemplo 104:

2-(1-(2,4-difluoro-fenil-sulfonil)-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20 MS: m/e = 403 ($M^+ + H$)

Ejemplo 105:

2-(1-(4-metil-fenil)-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25 MS: m/e = 317 ($M^+ + H$)

30

35

Ejemplo 106:

2-(4-(4-cloro-fenil-carbonil)-1-metil-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5 MS: m/e = 380 (M⁺+H)

Ejemplo 107:

2-(2-(4-fluoro-fenil)-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: m/e = 371 (M⁺+H)

Ejemplo 108:

2-(3,7-dicloro-quinolin-8-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15 MS: m/e = 358 (M⁺+H)

Ejemplo 109:

2-(5-cloro-3-metil-1-fenil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20 MS: m/e = 353 (M⁺+H)

Ejemplo 110:

2-(5-metil-furan-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25 MS: m/e = 242 (M⁺+H)

30

35

Ejemplo 111:

2-(1-(2-cloro-fenil)-5-trifluorometil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5 MS: m/e = 407 ($M^+ + H$)

Ejemplo 112:

2-(1-(2,4-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: m/e = 441 ($M^+ + H$)

Ejemplo 113:

15 2-(1-terc.-butil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 284 ($M^+ + H$)

Ejemplo 114:

20 2-(5-metil-imidazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 242 ($M^+ + H$)

Ejemplo 115:

25 2-(4-cloro-5-nitro-benzotiofen-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 374 ($M^+ + H$)

30

35

Ejemplo 116:

2-(1-dimetilamino-3-metoxi-isoquinolin-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5 MS: m/e = 362 (M⁺+H)

Ejemplo 117:

2-(1-Phthalimido-butil-indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: m/e = 478 (M⁺+H)

Ejemplo 118:

2-(1-metil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15 MS: m/e = 242 (M⁺+H)

Ejemplo 119:

2-(1-(2,6-dimetil-fenil)-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20 MS: m/e = 331 (M⁺+H)

Ejemplo 120:

2-(2-dimetilamino-tiazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25 MS: m/e = 288 (M⁺+H)

Ejemplo 121:

2-(1-terc.-butil-pirrol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

30 MS: m/e = 283 (M⁺+H)

35

Ejemplo 122:

2-(3-but-2-il-isoxazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 285 ($M^+ + H$)

5

Ejemplo 123:

2-(3-iso-butyl-isoxazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 284 ($M^+ + H$)

10

Ejemplo 124:

2-(3-(4-terc.-butil-fenil)-isoxazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15

MS: m/e = 361 ($M^+ + H$)

Ejemplo 125:

2-(3-terc.-butil-isoxazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20

MS: m/e = 285 ($M^+ + H$)

Ejemplo 126:

2-(3-fenil-isoxazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25

MS: m/e = 305 ($M^+ + H$)

Ejemplo 127:

2-(3-terc.-butil-5-fenil-isoxazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

30

MS: m/e = 361 ($M^+ + H$)

35

Ejemplo 128:

2-(1-(4-cloro-fenil)-5-metil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

5 MS: m/e = 353 ($M^+ + H$)

Ejemplo 129:

2-(1-(4-cloro-fenil)-3-metil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

10 MS: m/e = 353 ($M^+ + H$)

Ejemplo 130:

2-(1-(4-bromo-fenil)-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15 MS: m/e = 383 ($M^+ + H$)

Ejemplo 131:

2-(1-(4-cloro-fenil)-3,5-dimetil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20 MS: m/e = 366 ($M^+ + H$)

Ejemplo 132:

2-(1-(4-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-pirazol-4-il)-benzimidazol-4-carboxamida

25 MS: m/e = 402 ($M^+ + H$)

Ejemplo 133:

30

35

2-(4-metil-5-fenil-isoxazol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

MS: m/e = 319 (M⁺+H)

5 Los siguientes compuestos según la invención se pueden preparar en analogía a los métodos arriba descritos:

1. 2-piridin-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
2. 2-(2-(2(N,N-dimetilamino)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 3. 2-(2-(2-pirrolidin-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
4. 2-(2-(2-piperidin-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
5. 2-(2-(2-homopiperidin-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 6. 2-(2-(2-(4-fenil-piperidin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
7. 2-(2-(2-piperacín-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 8. 2-(2-(2-(4-metilpiperacín-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
9. 2-(2-(2-(4-bencilpiperacín-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
10. 2-(2-(2(N,N-dimetilamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 11. 2-(2-(2-pirrolidin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
12. 2-(2-(2-piperidin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 13. 2-(2-(2-homopiperidin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

14. 2-(2-(2(4-fenil-piperidin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-
piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
15. 2-(2-(2-piperacin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-
3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 16. 2-(2-(2(4-metilpiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-
piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
17. 2-(2-(2(4-bencilpiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-
piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
18. 2-(2-(3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-
benzimidazol-4-carboxamida
- 10 19. 2-(2-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-il-amino)-piri-
din-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
20. 2-(2-(3-piperidin-1-il-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-ben-
zimidazol-4-carboxamida
- 15 21. 2-(2-(3-homopiperidin-1-il-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-
benzimidazol-4-carboxamida
22. 2-(2-(3-(4-fenil-piperidin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-
3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
23. 2-(2-(3-piperacin-1-il-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-ben-
zimidazol-4-carboxamida
- 20 24. 2-(2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-
3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
25. 2-(2-(3-(4-bencilpiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-
3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 26. 2-quinoxalin-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
27. 2-benzofuran-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
28. 2-benzotriazol-5-il-benzimidazol-4-carboxamida
29. 2-tiazol-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
30. 2-piridacin-4-il-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 31. 2(1(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)-pirrol-2-il)-benzimidazol-
4-carboxamida
32. 2-(4-hidroxi-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

33. 2-(4-metoxipiridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
34. 2-(4-benciloxipiridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
35. 2-(4-(2(N,N-dimetilamino)-et-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 36. 2-(4-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
37. 2-(4-(3(N,N-dimetilamino)-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
38. 2-(4-(3(N,N-dietilamino)-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 39. 2-(4-(2-pirrolidin-1-il-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
40. 2-(4-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 41. 2-(4-(2-piperidin-1-il-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
42. 2-(4-(3-piperidin-1-il-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
43. 2-(4-(2-piperacin-1-il-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 44. 2-(4-(3-piperacin-1-il-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
45. 2-(4-(2-(4-metilpiperacin-1-il)-et-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 46. 2-(4-(3-(4-metilpiperacin-1-il)-prop-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
47. 2-(4-(2-(4-bencilpiperacin-1-il)-et-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
48. 2-(4-(3-(4-bencilpiperacin-1-il)-prop-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 49. 2-(4-(4-metilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

50. 2-(4-(4-bencilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
51. 2-(4-(4-etilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 52. 2-(4-(4-butilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
53. 2-(6-(3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 54. 2-(6-(3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
55. 2-(6-(2-(N,N-dimetilamino)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
56. 2-(6-(2-(N,N-dimetilamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 57. 2-(6-(3-(piperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
58. 2-(6-(3-(4-etil-piperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
59. 2-(6-(3-(4-bencil-piperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 60. 2-(6-(3-(piperacin-1-il)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
61. 2-(6-(3-(4-etil-piperacin-1-il)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 62. 2-(6-(3-(4-bencil-piperacin-1-il)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
63. 2-(6-(3-(homopiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
64. 2-(6-(3-(4-metil-homopiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 65. 2-(6-(3-(4-etil-homopiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

66. 2-(6-(3-(4-bencil-homopiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
67. 2-(6-((3-(homopiperacin-1-il)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 68. 2-(6-((3-(4-metil-homopiperacin-1-il)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
69. 2-(6-((3-(4-etil-homopiperacin-1-il)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
70. 2-(6-((3-(4-bencil-homopiperacin-1-il)-prop-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 71. 2-(6-(2-(piperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
72. 2-(6-(2-(4-metil-piperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 73. 2-(6-(2-(4-etil-piperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
74. 2-(6-(2-(4-bencil-piperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
75. 2-(6-((2-(piperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 76. 2-(6-((2-(metil-piperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
77. 2-(6-((2-(4-etil-piperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 78. 2-(6-((2-(4-bencil-piperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
79. 2-(6-(2-(homopiperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
80. 2-(6-(2-(4-metil-homopiperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 81. 2-(6-(2-(4-etil-homopiperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

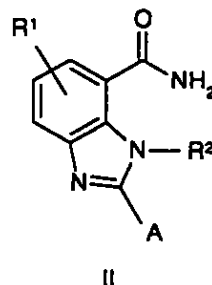
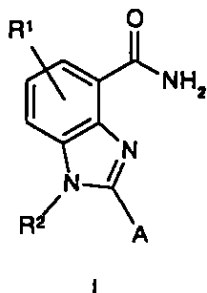
82. 2-(6-(2-(4-bencil-homopiperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
83. 2-(6-((2-(homopiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 84. 2-(6-((2-(4-metil-homopiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
85. 2-(6-((2-(4-etil-homopiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 86. 2-(6-((2-(4-bencil-homopiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
87. 2-(6-(homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
88. 2-(6-(4-metil-homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 89. 2-(6-(4-etil-homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
90. 2-(6-(4-propil-homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
91. 2-(6-(4-butil-homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 92. 2-(6-(4-terc.-butil-homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
93. 2-(6-(4-fenil-homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 94. 2-(6-(4-bencil-homopiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
95. 2-(6-(homopiperidin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 96. 2-(6-(morfolina-4-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

Reivindicaciones

1. Compuesto de la fórmula I ó II

5

10



donde

15

20

A significa naftalina, un heteromonociclo aromático, un heterobiciclo aromático o parcialmente aromático y un heterotriciclo, conteniendo los sistemas anulares, como máximo, 15 átomos de carbono y hasta 4 heteroátomos, seleccionados del grupo N,O,S y pudiendo el cicleno llevar adicionalmente hasta dos grupos oxo, y pudiendo A estar sustituido todavía por hasta tres radicales R^3 idénticos o diferentes y adicionalmente por un radical R^4 y

25

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

30

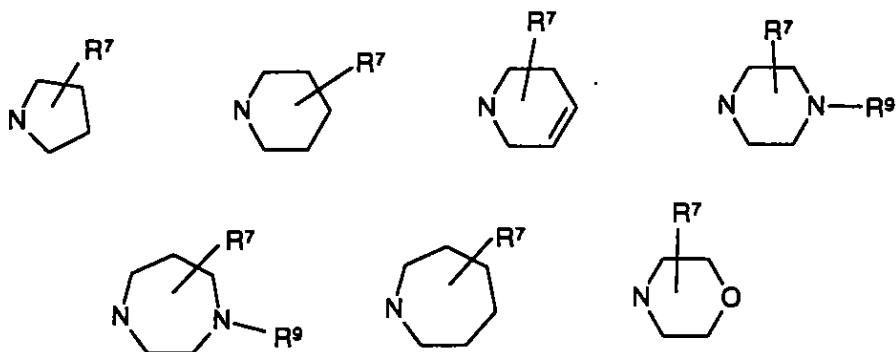
R^2 significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo ramificado o sin ramificar y

35

- 5 R^3 significa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF_3 , OCF_3 , nitro, NH_2 , $CO-R^8$, CO_2-R^8 , SO_2-R^8 , OH, $O-C_1-C_4$ -alquilo, $O-C_0-C_4$ -alquil-fenilo, una cadena de 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar saturada, no saturada o parcialmente insaturada, y estar sustituida adicionalmente por un radical R^{33} , fenilo, pudiendo los anillos fenilo estar sustituidos por hasta tres radicales R^{31} idénticos o diferentes, y piridilo, que puede estar sustituido por hasta tres radicales R^{32} , y
- 10 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^{32} significa OH, C_1-C_6 -alquilo, $O-C_1-C_4$ -alquilo, cloro, bromo, Iod, fluoro, CF_3 , nitro, NH_2 , CN, y
- R^{33} significa $CO-NH-R^8$, OH, $O-C_1-C_6$ -alquilo, $O-CO-R^8$, y
- 20 R^4 significa $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, donde
D significa S, NR^{43} y O
- E significa fenilo y
- s es 0 y 1 y
- 25 B significa $NR^{41}R^{42}$ y

30

35



5

10

y

p puede ser 0 y 1, y

q puede ser 0, 1, 2, 3 ó 4, y

15

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

R^{42} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , CO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y

20

R^{41} y R^{42} pueden formar un radical ftaloilo y

R^{43} significa hidrógeno y C_1-C_4 -alquilo y

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

25

G significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo, dos radicales R, $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituido aún por un radical alquilo, C_1-C_6 -al-

30

35

26

quilo, y homopiperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, C₁-C₆-alquilo, y

5 R⁷ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁷¹, y

10 R⁷¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y

R⁸ significa C₁-C₆-alquilo, CF₃, NR¹¹R¹², fenilo, C₁-C₄-alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁸¹, y

15 R⁸¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y

20 R⁹ significa hidrógeno, CO-R⁸, SO₂-R⁸, CO₂-R⁸, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₄-alquil-fenilo y fenilo, pudiendo el anillo fenilo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁹¹, y

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

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

30 2. Compuesto de la fórmula I ó II según la reivindicación 1, donde

R¹ significa hidrógeno y

R² significa hidrógeno y C₁-C₄-alquilo y

35

- D significa NR^{43} y O y
p es 0 y 1 y
s es 0 y
q es 0, 1 y 2, cuando p = 0, o bien q es 2 y, cuando p = 1, y
5
 R^{42} y R^{43} significan independientemente hidrógeno y C_1 - C_4 -alquilo y
 R^7 significa hidrógeno y fenilo y
 R^9 significa hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo y C_0 - C_4 -alquil-fenilo.
10
3. Compuestos según la fórmula I ó II según las reivindicaciones 1 ó 2, donde A tiene los significados siguientes: indol, benzimidazol, pirrol, imidazol, furano, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, pirazol, tiazol, benzotiazol, ftalimida, indazol, benzotriazol, ftalicina, indolina, isoindolina, piridina, quinolina, pirimidina, piridacina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, naftalina, isooxazol, oxazol, imidazopiridina, piracina.
15
20
4. Compuestos según las fórmulas I y II según la reivindicación 2, donde A tiene los significados siguientes: piridina, tiofeno, tiazol, furano, indol, oxazol, pirazol, pirrol, benzofurano, imidazol, benzotiofeno, isoxazol, piracina, pirimidina, piridacina, quinolina, y el heterociclo puede estar sustituido por hasta tres radicales R^3 y un radical R^4 , donde
25
- R^3 significa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, COR^8 , CO_2R^8 , SO_2R^8 , una cadena de 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar saturada no saturada o parcialmente insaturada, y que puede estar sustituida por un grupo
30
35

O-CO-R⁸, C₁-C₆-alquil-fenilo, fenilo, pudiendo los anillos fenilo estar sustituidos aún por hasta tres radicales R³¹ idénticos o diferentes, y piridilo, que puede estar sustituido por hasta tres radicales R³², y

5

R⁴ significa hidrógeno y (D)_p-(E)_s-(CH₂)_q-B, y R³ y R⁴ no significan al mismo tiempo hidrógeno.

10

y R³ y R⁴ no significan simultáneamente hidrógeno.

5. Compuestos según las fórmulas I y II según la reivindicación 2, donde A tiene los significados siguientes:

15

piridina, piracina, pirimidina, piridacina, quinolina, tiazol, tiofeno, pirrol y pirazol y el heterociclo puede estar sustituido por un radical R³ y un radical R⁴, donde

R³ significa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, C₁-C₄-alquilo, y

20

R⁴ significa (D)_p-(E)_s-(CH₂)_q-B.

6. Compuestos según las fórmulas I y II según la reivindicación 2, donde A significa piridina, tiofeno y tiazol y el heterociclo puede estar sustituido por un radical R⁴, donde

25

R⁴ significa (D)_p-(E)_s-(CH₂)_q-B y R³ significa hidrógeno

7. Medicamento que contiene junto con los soportes y auxiliares convencionales compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3.

30

35

8. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de la reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales.
- 5
9. Uso según la reivindicación 8 para el tratamiento de aquellas enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales que son causados por isquemias, trauma o hemorragias masivas.
- 10
10. Uso según la reivindicación 8 para el tratamiento de la apoplejía y el trauma cráneo-cerebral.
- 15
11. Uso según la reivindicación 8 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de la enfermedad de Parkinson y de la enfermedad de Huntington.
- 20
12. Uso de compuestos de la fórmula I o bien según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de daños causados por isquemias.
- 25
13. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 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.
- 30

14. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de daños renales tras isquemias renales y para el tratamiento durante o después de trasplantes renales.
- 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 de daños del corazón tras isquemias cardíacas.
- 10
16. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 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.
- 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 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.
- 20
- 25
18. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 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.
- 30
- 35

19. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de tumores y sus metastaciones.
- 5 20. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de sepsis y del choque séptico.
- 10 21. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, tales como enfermedades reumáticas, como p.ej. artritis reumatoide.
- 15 22. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de Diabetes mellitus.

20

25

30

35

Benzimidazoles heterocíclicamente sustituidos, su obtención y uso

5 Resumen

El presente invento se refiere a novedosos benzimidazoles, su obtención y uso como inhibidores de la enzima poli(ADP-ri-
bosa)polimerasa o bien PARP (EC 2.4.2.30) para la obtención de
10 medicamentos.

15

20

25

30

35

ELIER
ABOGADOS
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ - 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° 72-35, 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

BASF Aktiengesellschaft

Firma
ppa. Welzel

Ich (wir) unten Unterzeichnender (de)

BASF Aktiengesellschaft

wohnhaft in Ludwigshafen, Republica 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, ordnungswise 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 Eigentum zu erhalten, und gegen den unlauteren Wettbewerb; zu dessen Zweck Ich (wir) die genannten Bevollmächtigten ernenne(n), damit sie uns vor beliebigen Institutionen oder Personen, die die Rechtsprechung 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 Servicezeichen; Aufbewahrung von Handelsnamen und -zeichen; ihre Erneuerung und Übertragung, Names und Wohnsitzänderung, freiwillige Annullierung und die Registrierung von Vertragslizenzen; 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 Verhandlungen, die wir vorantreiben oder die man uns vorantreibt und; c) damit sie in allen oben bestimmten Angelegenheiten dieses Mandat ersetzen, regeln, davon Abstand nehmen, 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

Unterschrift

ppa. Richters

17 MAR 1989



U.R.Nr. 1407/89

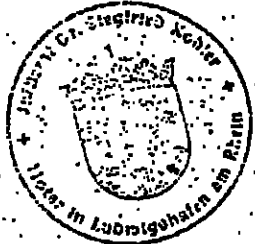
Ich beglaube hiermit die Echtheit der vorst.
eigenhändig vor mir vollzogenen Unterschriften der für
die Firma BASF Aktiengesellschaft Ludwigshafen am Rhein
handelnden Herren:

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-
scheinige 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

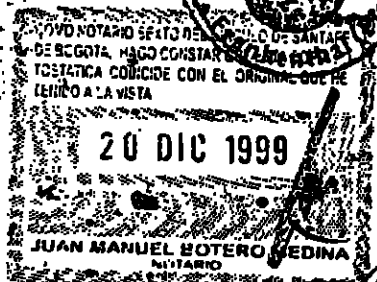
als amtlich bestellter Vertreter des Notars Justizrat Dr. Kohler
in Ludwigshafen am Rhein und die Echtheit des beigedruckten
Dienststempels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt,
daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Frankenthal (Pfalz), den einundzwanzigsten März neunzehnhundert-
neunundachtzig

Präsident des Landgerichts

Franz Serfas
(Franz Serfas)

Kostenvermerk: Gebühr 20.-- DM



LUZ ARRIAGA DE ALBERN
DIRECTORA E INTERSUCIAL
Resolución No. 599 Ministerial

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.

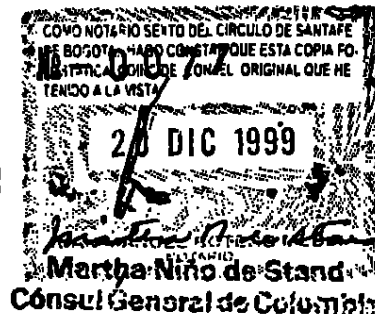
El Cónsul General no asume responsabilidad por el con-
tenido del documento.

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

Frankfurt a. M 06 ABR 1989

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

Don \$ US. 5.- de Ley E. E. U. H.



MICHAEL E. MACCOSO ACUNA
Jefe de Negocios Generales
Bogotá, D.C.
E.S.

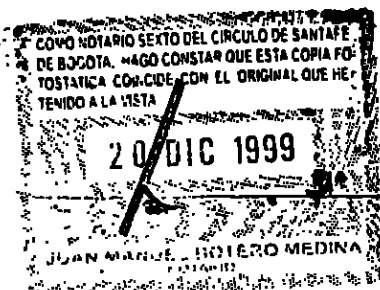
Ministerio de Relaciones Exteriores
LEGALIZACIONES
Bogotá, 12 de ABR. 1989
No. 8506
HACE CONSTAR
Que el Sr. Alfonso M. N.
cuyo firma aparece al pie del presente
documento, descrito en el folio
de la presente c. de inscripción.

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
20 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

95

100/100

100/100



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.

TRADUCCIÓN 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:)

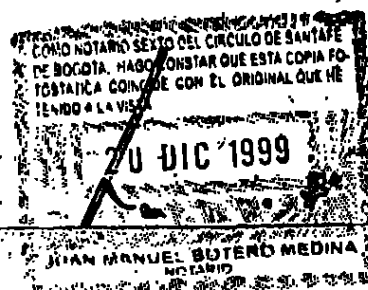
Protocolo notarial No. 1407/89

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.

LUZ ARRIAGA DE HENRIK
TRADUCTORA DE INTERPRETE
Resolución No. 599 Minutaria



97

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

LUZ ARRIAGA DE HE...
TRADUCTORA INTERPRETE OFICIAL
Revolución No. 599 Michoacán

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 DIC 1999
JUAN MANUEL BUTERO MEDINA
NOTARIO

88
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 LA(S) ANTERIORES FIR-
MA(S) PUESTA(S) POR

Luz Arriaga de Herben

05 AGO. 1999

SANTAFE DE BOGOTA

NOTARIA EXTRA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HACIENDO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A MI DISPOSICION

28 DIC 1999

JUAN MANUEL BOTERO MADRINA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

LEGALIZACIONES

Bogotá, 28 APR. 1989 No. 89043

HACE CONSTAR

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

Secretaría de Relaciones Exteriores
 División Consular
 Encargado

COMANDO EN JEFE DEL EJERCITO
 COMANDO EN JEFE DEL EJERCITO DEL CIRCULO DE SANTAFE
 DE BOGOTA - HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
 TOSTATICA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
 FECHO A 20-12-1999

20 DIC 1999

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
 NOTARIO

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

1 Administración de impuestos de:

BOGOTA

Código
0,3

2 Teléfono
2120100

3 Documento de identificación (marque X)

C.C. & T.I. ☒ NIT. ☒ No. 860041367

D.V.
3

4 Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 80 caracteres).

CAVELIER ABOGADOS

6 C.C. & T.I. ☒ NIT. ☒ No. 19'301.629

D.V.

5 Apellidos y Nombres o Razón Social de las partes (máximo 80 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
entradados.
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
DIRECCION DE ASUNTOS CONSULARES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Responsable del pago

Nombre
C.C. No.

19301629-5

1 VALOR DEL IMPUESTO A PAGAR:	VP	750
2 Sanciones	VS	0
3 Impuestos de mora	IM	0
4 TOTAL A PAGAR (Impuestos 1 + 2 + 3)	TP	750
Efecto ☒ Cheque ☐		
Código Banco		

CONTRIBUYENTE

CON PAGO

1 037 ***750.00

MH 1680/88
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME
PRESENTA LA VOTANTE
20 DIC 1989
JUAN MANUEL FORERO MEDINA

100

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) 2308850

TELEX: 49429 CAVE, CO

(231740737) 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

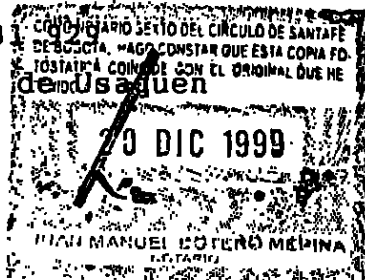
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL

(Art. 1ro. del Decreto 2282 de 1969).

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

quien exhibió la cédula de ciudadanía número 478.91
expedida en VAQUER y la tarjeta profesional
número 31.924 del Ministerio de Justicia, con
el presente documento dirigido a: D. P. MURRAS (M. S. M. S.)
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 1969)

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

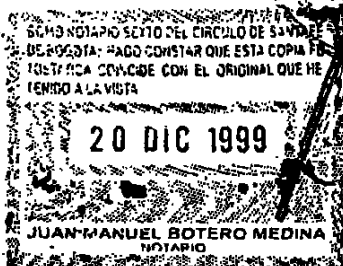
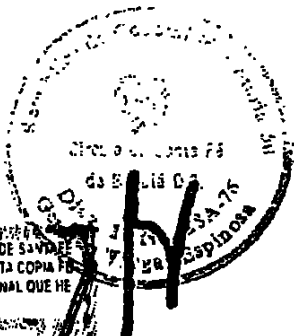
quien exhibió la cédula de ciudadanía número 2872924
expedida en BA y la tarjeta profesional
número 632 del Ministerio de Justicia, con
el presente documento dirigido a: División Nuevos Creaciones
y declaró que la firma que aparece en él es suya.

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

01 OCT. 1993

Santafé de Bogotá, D. C.

AUTORIZO LA ANTERIOR



Nota:
Los folios
101 Tarjetas archivo propietarios
102 y 105 " " Temático,
fueron retirados para archivar.
Julio 6, 2000

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

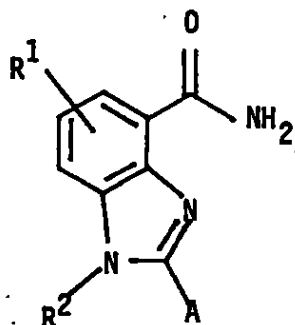
(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.: C07D 233/054
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE: BASF AKTIENGESELLSCHAFT
(30) PRIORIDAD: SI
(31) No. DE SOLICITUD: 199 20 936.7 (72) INVENTOR(ES): 1- Dr. Wilfried LUBISCH
2- Dr. Michael KOCK
3- Dr. Thomas HÖGER
4- Dr. Roland GRANDEL
5- Dr. Uta HOLZENKAMP
6- Dr. Sabine SCHULT
7- Dr. Reinhold MÜLLER
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 07- V- 1999
(33) PAÍS: DE. (74) APODERADO: EMILIO FERRERO

(54) TÍTULO: **BENZIMIDAZOLES HETEROCÍClicAMENTE SUSTITUÍDOS, SU OBTENCION Y USO**

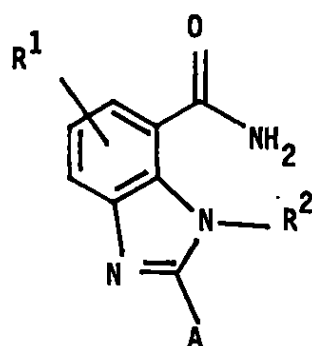
(57) RESUMEN:

REIVINDICACION

1. Compuesto de la fórmula I ó II



I



II

donde

A significa naftalina, unheteromonociclo aromático, un heterobiciclo aromático o parcialmente aromático y un heterotriciclo, conteniendo los sistemas anulares, como máximo, 15 átomos de carbono y hasta 4 heteroarómicos, seleccionados del grupo N, O, S y pudiendo el cicleno llevar adicionalmente hasta dos grupos oxo, y pudiendo A estar sustituido todavía por hasta tres radicales R³ idénticos o diferentes y adicionalmente por un radical R⁴ y

R¹ significa hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C₁-C₆-alquilo ramificado o sin ramificar, OH, nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-alquilo, pudiendo R¹¹ y R¹² significan independientemente hidrógeno o C₁-C₄-alquilo y significando R¹³ hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alquil-fenilo o fenilo, y

R² significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo ramificado o sin ramificar y

R³ significa hidrógeno, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, OCF₃, nitro, NH₂, CO-R⁵, CO₂-R⁵, SO₂-R⁵, OH, OC₁-C₄-alquilo, O-C₆-C₄-alquil-fenilo, una cadena de 1 a 6 átomos de carbono, que puede estar saturada, no saturada o parcialmente insaturada, y estar sustituida adicionalmente por un radical R³¹, fenilo, pudiendo los anillos fenilo estar sustituidos por hasta tres radicales R³¹ idénticos o diferentes, y piridilo, que puede estar sustituido por hasta tres radicales R³², y

R³¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, CN, y

R³² significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, CN, y

R³³ significa CO-H-R⁵, OH, OC₁-C₄-alquilo, O-CO-R⁵, y

107
102

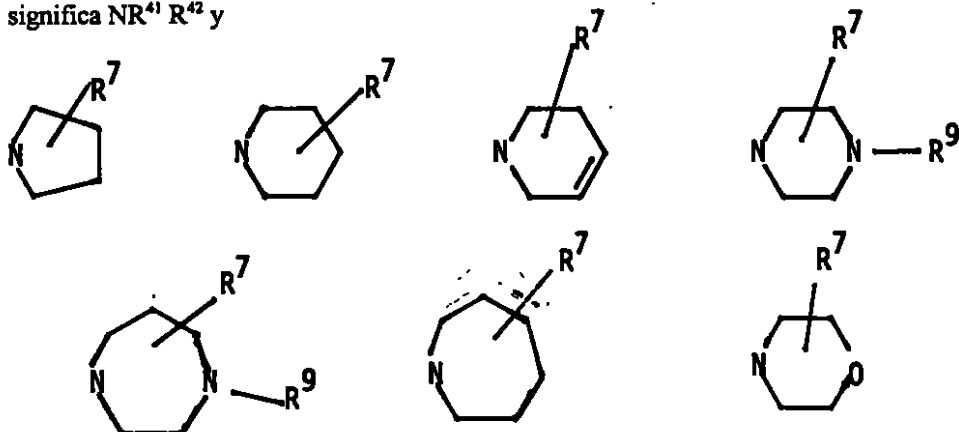
R^4 significa $-(D)_p-(E)_r-(CH_2)_q-B$, donde

D significa S, NR^{43} y 0

E significa fenilo y

s es 0 y 1 y

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



y p puede ser 0 y 1, y

q puede ser 0, 1, 2, 3 ó 4, y

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

R^{42} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , CO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y

R^{41} y R^{42} pueden formar un radical ftaloilo y

R^{43} significa hidrógeno y C_1-C_4 -alquilo y

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

G significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo, dos radicales R, $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -alquilo, pirrolidina, piperidina, 1, 2, 5, 6-tetrahidropiridina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituido aún por radical alquilo, C_1-C_6 -alquilo, y

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

R^7 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, CF_3 , $NR^{11}R^{12}$, fenilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{81} , y

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

R^9 significa hidrógeno, $CO-R^8$, SO_2-R^8 , CO_2-R^8 , C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_4 -alquil-fenilo y fenilo, pudiendo el anillo fenilo estar sustituido aún por hasta dos radicales R^{91} , y

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

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

NOTA: FAVOR NO PUBLICAR ANTES DE LOS 18 MESES DESPUES DE LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD.



Bescheinigung

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

"Heterozyklisch substituierte Benzimidazole, deren
Herstellung und Anwendung"

am 7. Mai 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 21. Januar 2000

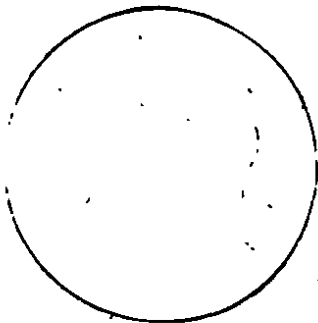
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Weihmayr

Aktenzeichen: 199 20 936.7



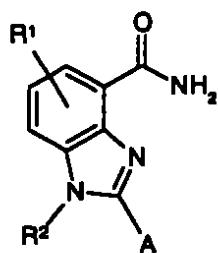
104
104

Patentansprüche

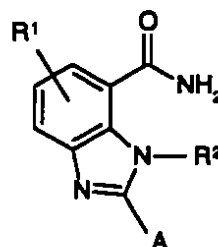
1. Verbindung der Formel I oder II

5

10



I



II

15

worin

20

A Naphthalin, aromatischer Heteromonocyclus, aromatischer oder teilaromatischer Heterobicyclus bedeutet, wobei die Heterocyclen 5- oder 6-gliedrige Ringe und bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N,O,S enthalten und Cyclen zusätzlich noch bis zu 2 Oxogruppen tragen können und A noch mit einem oder zwei Rest(en) R³ und zusätzlich einem Rest R⁴ substituiert sein kann 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 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

30

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

35

R³ Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NH₂, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei Resten R³¹ substituiert sein können, und

40

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

110
105

2

R^4 Wasserstoff und $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q$ -B bedeutet, wobei

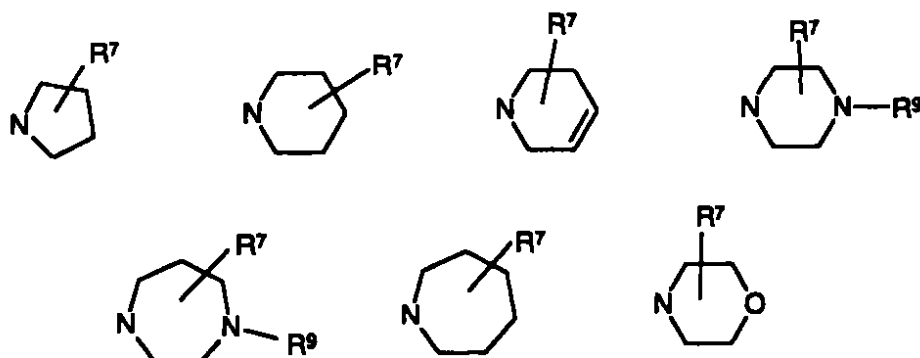
D S, NR^{43} und O

5 E Phenyl und

s 0 und 1 und

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

10



20

bedeutet und

p 0 und 1 bedeuten kann und

25

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

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

30

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^{43} Wasserstoff und C_1-C_4 -Alkyl und

35

r 0, 1, 2, 3, 4 und

G Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, 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

40

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

45

106

3

- 5 R^{71} OH, C_1-C_6 -Alkyl, O- C_1-C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und
- 10 R^8 C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{81} substituiert sein kann, und
- 15 R^{81} OH, C_1-C_6 -Alkyl, O- C_1-C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und
- 20 R^9 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R^{91} substituiert sein kann, und
- 25 R^{91} OH, C_1-C_6 -Alkyl, O- C_1-C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und sein kann.
- 30 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 35 2. Verbindung der Formel I oder II nach Anspruch 1, wobei
- 40 R^1 Wasserstoff und
- 45 R^2 Wasserstoff und C_1-C_4 -Alkyl und
- 50 D NR^{43} und O und
- 55 p 0 und 1 und
- 60 s 0 und
- 65 q 1 und 2, wenn p = 0 ist, oder q 2 und 3, wenn p = 1 ist, und
- 70 R^{42} und R^{43} , unabhängig voneinander, Wasserstoff und C_1-C_4 -Alkyl und
- 75 R^7 Wasserstoff und Phenyl und
- 80 R^9 Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl und C_0-C_4 -Alkyl-Phenyl sein kann.
- 85 3. Verbindung nach Formel I oder II gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei A folgende Bedeutung hat: Indol, Benzimidazol, Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Pyrazol, Thiazol, Benzothiazol, Phthalimid, Indazol, Benzotriazol, Phthalizin Indolin, Isoindolin, Pyridin, Chinolin, Pyrimidin, Pyridazin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin.
- 90 4. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-3.

42
107

4

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 5
6. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
- 10
7. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
- 15
8. Verwendung nach Anspruch 5 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 20
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 25
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 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.
- 30
11. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 35
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 40
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.

113
108

5

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revasculariation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 und 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

35

40

45

114
109

Heterozyklisch substituierte 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. Thiemermann 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. Thiemermann 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 Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 1988, 22,

2

303). Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama und Cervicalkarzinome.

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. *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, 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.

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).

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

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

116
111

3

Benzimidazole, die in 4-Stellung Amido-Gruppen tragen, mit heterocyclischen Ringen in 2-Stellung sind ebenfalls bekannt, zum Beispiel in Denn W.A. et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819. Dort sind zum Beispiel Benzimidazole mit Thiophen-Ring, mit
5 Pyridin-Ringe, Furan-Ringe und Pyrrol-Ringe in 2-Stellung beschrieben, allerdings tragen die Amido-Gruppen in 4-Stellung am Benzimidazol weitere Alkyl-Amino-Reste, die wichtig für die dort erwähnte zytotoxische Wirkung ist, für eine inhibitorische Wirkung gegenüber dem Enzym PARP sind diese Substitutionen am
10 Amid-Rest jedoch äußerst ungünstig und führen in der Regel zu inaktiven Verbindungen (s.S. 728 in M.J. Suto et al., Drugs of the Future, 1991, 16, 723-739)

Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazol-4-amiden ist in J. Chem.
15 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 PARP hemmen.
20 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
25 Derivate als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirk-
30 stoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es 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.
35 Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser 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 kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die
40 die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben
45 worden.

4

Benzimidazole, die in 5-Stellung eine primäre Karbonsäureamidgruppe tragen und gleichzeitig in 2-Stellung heteroaromatische Ringe tragen, sind bisher nicht beschrieben worden. Benzimidazole, die am Benzo-Ring zum Beispiel Methyl-Gruppen

5 tragen oder am Benzo-Ring weitere anellierte Benz-Ringe haben oder sogar unsubstituiert sind, sind jedoch schon öfter mit heteroaromatischen Ringen in 2-Stellung beschrieben worden, so zum Beispiel Indole (V. Ketarev et al., Chem. Heterocycl. Comp. 1980, 16, 501-506), Chinoline (J. Gosh, J. Ind. Chem. Soc. 1938,

10 15, 89), Pyridine (T. Hisano, Chem. Pharm. Bull 1982, 30, 2996-3004), Pyrimidine (H. Bredereck et al., Chem. Ber. 1960, 93, 2410-2414) und Pyrrole (GB 966,796).

Benzimidazole mit heteroaromatischen Ringen wie Pyridin, Furan

15 Thiophen und Pyrrol in 2-Stellung, die in 4-Stellung Karbonsäure-Derivate tragen wurden in W.A. Denny et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 als potentielle Zytostatika beschrieben. Dabei sind aber als Karbonsäure-Derivate nur die Karbonsäure selbst und Amide, die am N-Atom noch Alkylamin-Reste tragen, hergestellt

20 und erwähnt worden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring auch heteroaromatische Ringe und die in 4-Stellung eine primäre Karbonsäureamid-Gruppe tragen, also im Gegensatz zu

25 W.A. Denny et al (s. oben) keine weiteren Reste am Säureamid-N-Atom tragen, gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen. Durch den weiteren Einbau von chemischen Resten wie aliphatischen Amine kann durch eine Salzbildung, zum Beispiel mit Säuren, zusätzlich eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit

30 erreicht werden.

In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formeln I und II beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente

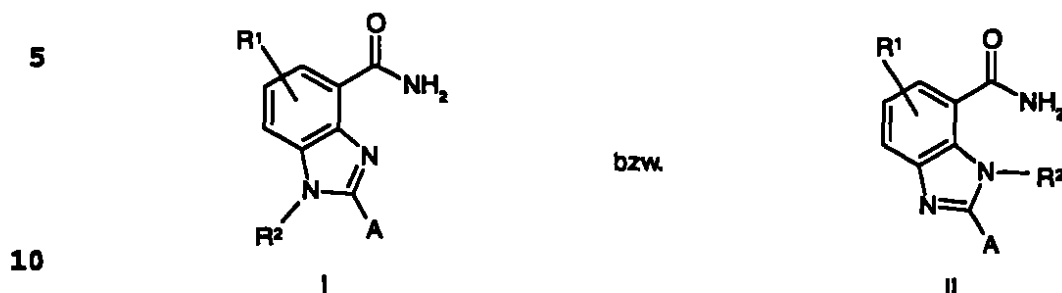
35 PARP-Inhibitoren darstellen und zum Teil auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionslösung ermöglicht.

40

45

5

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



worin

A Naphthalin, aromatischer Heteromonocyclus, aromatischer oder
15 teilaromatischer Heterobicyclus bedeutet, wobei die Hetero-
cyclen 5- oder 6-gliedrige Ringe und bis zu 3 Heteroatome
ausgewählt aus der Gruppe N,O,S enthalten und Cyclen zusätz-
lich noch bis zu 2 Oxogruppen tragen können und A noch mit
20 einem oder zwei Rest(en) R^3 und zusätzlich einem Rest R^4
substituiert sein kann und

R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und
unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$,
25 $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig von-
einander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und R^{13} Wasser-
stoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten,
und

R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl und
30

R^3 Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl,
 $O-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl, NH_2 , Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch
mit maximal zwei Resten R^{31} substituiert sein können, und

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

R^4 $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$ bedeutet, wobei

40 D S, NR^{43} und O

E Phenyl und

s 0 und 1 und

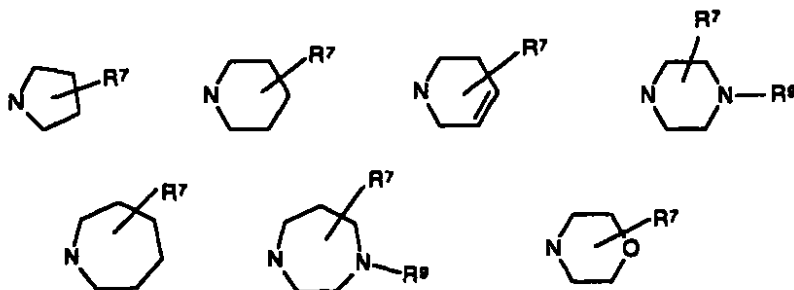
45

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

119
114

6

5



10 bedeutet, wobei

p 0 und 1 bedeuten kann und

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

15

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_r-G undR⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und
-(C=N)-NHR⁸ und

20

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

r 0, 1, 2, 3, 4 und

25 G

Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, NR¹¹R¹²,
NH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetra-
hydropyridin, 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

30

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis
zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und35 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 Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

40

R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃,
Nitro, NH₂, undR⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei
die Phenyl-Ring- noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert
sein kann, und

45

220
115

7

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

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

Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I, wobei

- 10 R¹ Wasserstoff und
R² Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
D NR⁴³ und O und
p 0 und 1 und s 0 und q 1 und 2, wenn p = 0 ist,
oder q 2 und 3, wenn p = 1 ist, und
R⁴² und R⁴³, unabhängig voneinander, Wasserstoff und
15 C₁-C₄-Alkyl und
R⁷ Wasserstoff und Phenyl und
R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₀-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann.

- Bevorzugte Bedeutung von A sind Indol, Benzimidazol, Pyrrol,
20 Imidazol, Furan, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Pyrazol, Thiazol, Benzothiazol, Phthalimid, Indazol, Benzotriazol, Phthalizin Indolin, Isoindolin, Pyridin, Chinolin, Pyrimidin, Pyridazin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin.

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

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

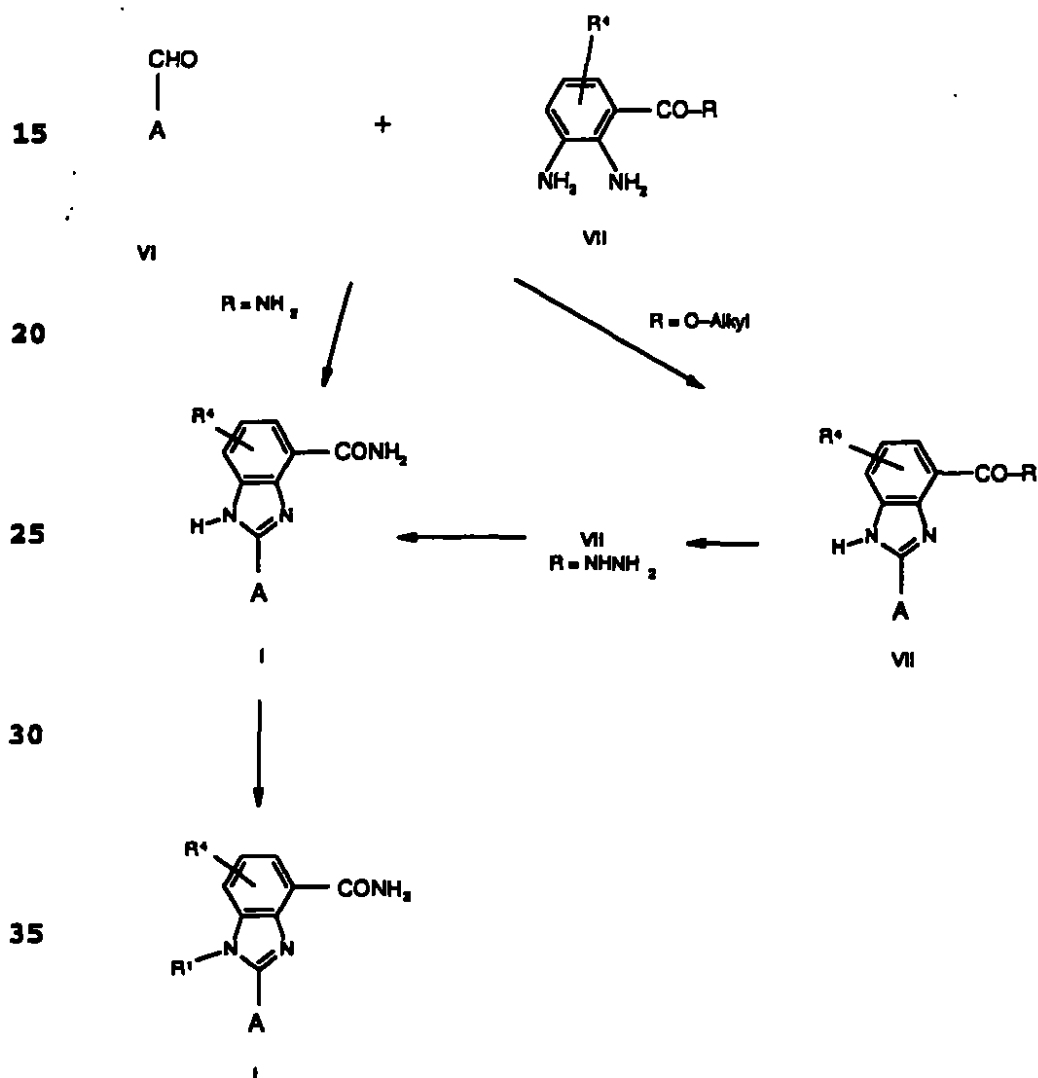
- 35 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I und II, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-
40 schritte der Arzneimittelforschung,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

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

5

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

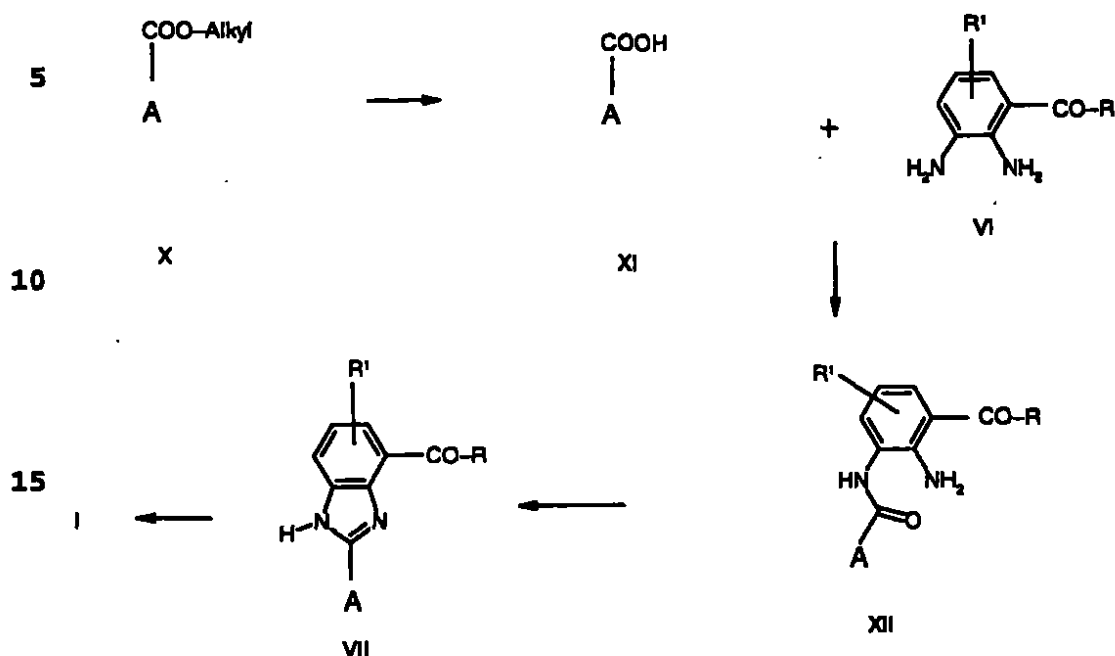
10 Syntheschema 1



40 Durch Kondensation des Benzaldehyds mit Phenylendiaminen erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen

45 Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

Syntheschema 2

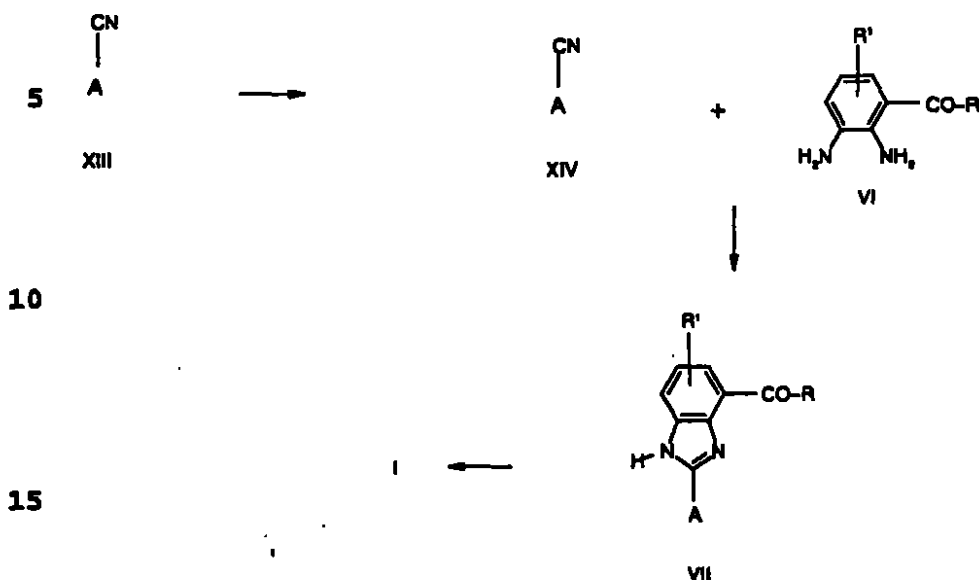


Wenn in dem Phenyldiamin VIII $\text{R} = \text{NH}_2$ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls $\text{R} = \text{O-Alkyl}$ ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ 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 ($\text{R} = \text{NHNH}_2$) anfällt, 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 ($\text{R}_2 = \text{H}$) gelingt unter Alkylierungsbedingungen wie oben (siehe V -VI), wobei allerdings der Reaktionspartner $\text{R}_2\text{-L}$ ($\text{L} = \text{Abgangsgruppe}$ wie oben) eingesetzt werden muß (siehe Schema 1).

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 bis 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 bis 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.

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 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 oder PARP
10 (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
40 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
45 können die vorliegenden Benzimidazole I bzw. II zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch ver-

12

engter peripherer 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
5 z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittel-hilfsstoffen eine therapeutisch wirk-
10 same Menge der Verbindungen I und II.

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
15 in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1
20 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

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

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

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

126
121

13

Die Arzneimitteltzubereitungen 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

a) ELISA-Assay

Materialien:

15

ELISA Farbreagenz: TMB-Fertigmix SIGMA T-8540

20

Eine 96-well Mikrotiterplatte (FALCON Micro-Test III[®] Flexible Assay Plate, # 3912) wurde mit Histonen (SIGMA, H-7755) beschichtet. Histone wurden hierfür in Carbonatpuffer (0,05 M Na_2HCO_3 ; pH 9,4) in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g/ml}$ gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte wurden mindestens 2 Stunden bei Raumtemperatur oder über Nacht bei 4°C mit je 150 μl dieser Histon-Lösung inkubiert. Anschließend werden die Wells durch Zugabe von 150 μl einer 1%igen BSA-Lösung 25 (SIGMA, A-7888) in Carbonatpuffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur blockiert. Es folgen drei Waschschrirte mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in 1x PBS; PBS (Phosphate buffered saline; Gibco, Best.-Nr. 10010): 0,21 g/l KH_2PO_4 , 9 g/l NaCl, 0,726 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, pH 7,4). Waschschrirte wurden 30 durchweg mit einem Mikrotiterplatten-Waschgerät durchgeführt (Mikrotiterplatten-Wäscher "Columbus", SLT-Labinstruments, Österreich).

35

Für die Enzymreaktion wurden eine Enzymreaktionslösung und eine Substratlösung jeweils als "Pre-Mix" benötigt. Die absolute Menge dieser Lösungen richtete sich nach der Anzahl der vorgesehenen Test-Wells.

Zusammensetzung der Enzymreaktionslösung pro Well:

40

- 4 μl PARP-Reaktionspuffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl_2 , 10 mM DTT)
- 20 ng PARP (human oder bovin)
- 4 μl aktivierte DNA (1 mg/ml; SIGMA, D-4522)
- 45 - ad 40 μl H_2O

127
122

14

Zusammensetzung der Substrat-Lösung pro Well:

- 5 µl PARP-Reaktionspuffer (10x)
- 0,8 µl NAD-Lösung (10 mM, SIGMA N-1511)
- 5 - 44 µl H₂O

Inhibitoren wurden in 1x PARP-Reaktionspuffer gelöst. DMSO, das gelegentlich zum Lösen von Inhibitoren in höheren Konzentrationen verwendet wurde, war bis zu einer Endkonzentration von 2 % unproblematisch. Für die Enzymreaktion wurden 40 µl der Enzymreaktionslösung pro Well vorgelegt und mit 10 µl Inhibitor-Lösung für 10 Minuten inkubiert. Anschließend wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 50 µl Substrat-Lösung pro Well gestartet. Die Reaktion wurde 15 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgeführt und anschließend durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer gestoppt.

Als primäre Antikörper wurden spezifische Anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörper in einer 1:5000 Verdünnung eingesetzt. 20 Die Verdünnung erfolgte in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20). Die Inkubationszeit für den primären Antikörper betrug eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach anschließendem dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgte eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper (Anti-Maus-IgG, Fab-Fragmente, Peroxidase gekoppelt, Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 1500.686; Anti-Rabbit-IgG, Peroxidase gekoppelt, SIGMA, Best.-Nr. A-6154) 25 in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgte die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl Farbreagenz (TMB-Fertigmix, SIGMA) pro 30 Well für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion wurde durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wurde sofort im ELISA-Platten-Lesegerät ("Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich) gemessen (450 nm gegen 35 620 nm).

Für die Ermittlung des K_i-Wertes eines Inhibitors wurden verschiedene Konzentrationen zur Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve herangezogen. Für eine bestimmte Inhibitor- 40 konzentration werden 3fach-Werte erhoben. Arithmetische Mittelwerte werden mit Microsoft[®] Excel ermittelt. Die IC₅₀-Bestimmung erfolgt mit der Microcal[®] Origin Software (Vers. 5.0) ("Sigmoidal Fit"). Umrechnung der so berechneten IC₅₀-Werte auf K_i-Werte erfolgte durch Verwendung von "Eich-Inhibitoren". 45 Die "Eich-Inhibitoren" wurden bei jeder Analyse mitgemessen. Der K_i-Werte der "Eich-Inhibitoren" wurde im

gleichen Testsystem durch Dixon-Diagramm Analyse in der dem Fachmann geläufigen Weise ermittelt.

b) HTRF-(Homogenous time-resolved fluorescence) Assay

5

Beim HTFR-PARP-Assay werden Histone als Zielproteine der Modifikation durch PARP indirekt mit einem XL665-Fluorophor markiert. Der Antikörper wird direkt mit einem Europium-Kryptat markiert. Befindet sich das XL665-Fluorophor in einer unmittelbaren räumlichen Nähe, die durch eine Bindung an die Poly-(ADP-ribose) am Histon gewährleistet wird, dann ist eine Energieübertragung möglich. Die Emission bei 665 nm ist somit direkt proportional zu der Menge an gebundenem Antikörper, der wiederum der Poly-(ADP-ribose) Menge entspricht. Somit entspricht das gemessene Signal der PARP Aktivität. Die verwendeten Materialien sind, wenn nicht ausdrücklich angegeben, identisch mit denen im ELISA Assay (s.o.) verwendeten.

Histone (Sigma M7755) wurden in Hepes-Puffer (50 mM, pH = 7,5) zu 3 mg/ml gelöst. Biotinylierung erfolgte mit Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce, # 21335T). Ein molares Verhältnis von 4 Biotin pro Histon wurde verwendet. Die Inkubationszeit betrug 90 Minuten (RT). Anschließend wurden die biotinylierten Histone über eine G25 SF HR10/10 Säule (Pharmacia, 17-0591-01) in Hepes Puffer (50 mM, pH = 7,0) aufgereinigt, um überschüssiges Biotinylierungsreagenz zu entfernen. Der Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper wurde mittels bifunktionaler Kopplungsreagenzien mit Europium-Kryptat markiert. (Lopez E. et al. Clin. Chem. 39/2, 196-201, 1993 US P 5,534,662) Die Reinigung erfolgte auf einer G25SF HR10/30 Säule. Ein molares Verhältnis von 3,1 Kryptaten pro Antikörper wurde erzielt. Die Ausbeute betrug 25 %. Die Konjugate wurden in Gegenwart von 0,1 % BSA in Phosphatpuffer (0,1 M, pH = 7) bei -80°C gelagert.

35

Für die Enzymreaktion wurden pro Well zusammenpipettiert:

- 10 µl PARP-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 mM Tris-HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT) mit 20 ng PARP (human oder bovin)
- 10 µl aktivierte DNA (SIGMA D4522) in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 µg/ml)
- 10 µl biotinylierte Histone in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (1,25 µM)
- 10 µl Inhibitor in PARP-HTRF-Reaktionspuffer

40

45

129
124

16

Diese Reagenzien wurden 2 Minuten vorinkubiert, bevor die Reaktion durch Zugabe von

- 5 - 10 µl NAD-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (400 µM) gestartet wurde. Die Reaktionszeit betrug 30 Minuten bei Raumtemperatur.

Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von

- 10 - 10 µl PARP-Inhibitor (25 µM, $K_i = 10$ nM) in "Revelation"-Puffer (100 mM Tris-HCl pH 7,2, 0,2 M KF, 0,05 % BSA)

gestoppt.

- 15 Danach wurden zugegeben:

- 10 µl EDTA-Lösung (SIGMA, E-7889, 0,5 M in H₂O)
 - 100 µl Sa-XL665 (Packard Instruments) in "Revelation"-Puffer (15-31,25 nM)
20 - 50 µl Anti-PAR-Kryptat in "Revelation"-Puffer (1,6-3,3 nM).

Nach 30 Minuten (bis 4 Stunden) konnte dann gemessen werden.

- 25 Die Messung erfolgte auf einem "Discovery HTRF Microplate Analyzer" (Packard Instruments). Die Berechnung der K_i -Werte erfolgte wie beim ELISA Assay beschrieben.

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

- 30 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
35 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
40 keit $< 0,01$ %, wogegen das erfindungsgemäße Beispiel 1 eine Löslichkeit $> 0,5$ % aufweist.

120
125

Beispiele

Beispiel 1

5 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

10 1 g (5,5 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 0,7 ml (11,3 mMol) Essigsäure wurden in 15 ml Ethanol gelöst. Danach wurden 0,77 g (7,2 mMol) Pyridin-4-aldehyd, gelöst in 25 ml Ethanol, innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung aus 1,44 g (7,2 mMol) Kupfer-II-sulfat in 20 ml Wasser zügig zugetropft. Alles wurde für 2 Stunden
15 unter Rückfluß gekocht. Danach ließ man die Reaktionslösung auf 50°C abkühlen. Dann wurden 2,25 ml 32%iger Salzsäure zugegeben. Danach wurde eine Lösung aus 2,13 g (8,9 mMol) Natriumsulfid-Hydrat und 25ml Wasser vorsichtig in der Wärme zugetropft. Alles wurde noch für 10 Minuten gerührt. Der Re-
20 aktionsansatz wurde danach auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man
25 erhielt 1,15 g des Produktes.

b) 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

30 1 g (3,7 mMol) des Produktes 1a wurden in 30 ml Butanol gelöst. 6 ml Hydrazinhydrat wurden zugegeben und alles für 8 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether ausgerührt und abgesaugt, wobei man 0,74 g des Produktes erhielt.

35

c) 2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 0,7 g (2,8 mMol) des Produktes 1b und 1,5 g Raney-Nickel (Aufschlammung in Wasser) wurden in 45 ml Diemthylformamid/Wasser(2/1) für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der danach abgesaugt wurde. Man erhielt 0,16 g des Produktes.

45 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7,4 (1H), 7,85 (2H), 7,9 (1H), 8,2 (2H), 8.8(2H) und 9.2(1H)ppm.

126

Beispiel 2

2-Pyrid-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Methansulfonsäure

5

61 mg (0,26 mMol) der Verbindung aus Beispiel 1 wurden in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 25 mg (0,26 mMol) Methansulfonsäure, gelöst in 5 ml Wasser, versetzt. Anschließend wurde alles mit Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Man erhielt 58 mg des

10 Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,6 (3H), 6,9 (1H), 7,1 (1H), 7,3-7,5 (3H), 7,8 (1H), 8,1 (1H), 8,8 (1H), 9,0 (1H) und 9,1 (1H) ppm.

15 Beispiel 3

2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäure

20

2 g (12 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäuremethylester und 2 g (12 mMol) Benzimidazol-5-carbonsäure wurden nacheinander in 70 ml auf 90°C vorgewärmte Polyphosphorsäure eingetragen. Danach wurde alles für 1 Stunde auf 200°C erwärmt. Man kühlte

25 anschließend den Reaktionsansatz auf 50 bis 60°C ab und goß ihn vorsichtig in Eiswasser. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

30 b) 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

2,6 g (9,3 mMol) des Produktes 3a wurden in 100 ml Ethanol gerührt und anschließend vorsichtig mit 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Alles wurde für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Reaktionslösung vorsichtig

35 auf Eiswasser gegossen. Diese entstandene Lösung wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt

40 2,7 g des Produktes.

c) 2-(Benzimidazol-5yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,6 g (8,5 mMol) des Produktes 3b wurden anlog dem Verfahren aus 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt 1,4 g des

45 Produktes.

19

d) 2-(Benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

1,4 g des Produktes 3c wurden analog dem Verfahren aus 1c mit Raney-Nickel behandelt. Man erhielt 0,65 g des Produktes.

5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7,3$ (1H), 7,7-7,9 (5H), 8,2 (1H), 8,4 (1H), 8,5 (1H) und 9,5 (1H) ppm.

Beispiel 4

10 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

a) 1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-carbonsäureethylester

15

5,4 g (28,4 mMol) Benzimidazol-5-carbonsäureethylester, 9,8 g (56,8 mMol) N(2-Chlor-1-ethyl)-N,N-diethylamin und 7,9 g (56,8 mMol) Kaliumkarbonat wurden in 100 ml Dimethylformamid für 4 Stunden bei 100°C erwärmt. Anschließend wurde
20 filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch (Fließmittel: Essigester/Aceton = 1/1) gereinigt. Man erhielt 2,6 g eines Isomerengemisches, in dem neben dem Produkt auch 3-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)-benzimidazol-5-carbonsäureethylester enthalten ist.

25

b) 1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-carbonsäure x 2 HCl

2,5 g (8,6 mMol) des Produktes 4a wurden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 50ml 1M Natronlauge versetzt und alles für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und alles im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol (1/1) ausgerührt
30 und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, anschließend in Wasser gelöst, mit zwei Äquivalenten Salzsäure versetzt und gefriergetrocknet. Man erhielt 3,4 g des Isomerengemisches.

35

40 c) 2-Amino-3(1-(2(N,N-diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-amido-benzoesäure-methylester

Zu 3,3 g (9,9 mMol) des Produktes 4b in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur nacheinander
45 1,6 g (9,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäuremethylester, 0,44 g (3,3 mMol) N-Hydroxybenzotriazol (HOBT) und 6,2 ml (44,4 mMol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurden bei

128

20

15°C portionsweise 1,9 g (9,9 mMol) N'-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) zugefügt. Alles wurde noch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend der Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde
5 zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Diese organische Phase wurde abgetrennt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 1,5 g des
10 Produktes als Isomerengemisch.

d) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure-methylester

15 1,5 g des Produktes 4c wurden in 75 ml Essigsäure für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 2,2 g des Produktes.

e) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid
20

2,2 g des Produktes 4d wurden analog dem Verfahren 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt ein Rohprodukt, das ungereinigt weiter umgesetzt wurde.

25 f) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

Das Produkt aus 4e wurde analog dem Verfahren 1c mit Raney-Nickel behandelt. Das Rohprodukt wurde zuletzt in warmen Isopropanol gelöst und mit wenig isopropanolische Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Produkt aus. Man erhielt 0,98 g des Isomerengemisches.
MS: m/e = 376 (M⁺).

35

Beispiel 5

2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

a) 1-(2-N,N-Diethylamino-1-ethyl)indol-3-aldehyd

Zu einer Lösung aus 5 g (34,5 mMol) Indol-3-aldehyd in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man bei 0°C portionsweise
45 1,1 g (45,4 mMol) Natriumhydrid (80%ig) zu. Alles wurde noch für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7,4 g (68,9 mMol) N(2-Chlor-1-ethyl)-N,N-diemthylamin, gelöst in 50 ml wasser-

124
129

21

- freiem Tetrahydrofuran, tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde alles noch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung tropfenweise (Achtung Natriumhydrid!) mit 40 ml Wasser versetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die zurückbleibende Phase wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Diese organische Phase wurde mit 2 M Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt.
- 10 b) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1,9 g (7,8 mMol) des Produktes 5a und 1g (6 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäuremethylester wurden analog der Vorschrift 1a umgesetzt. Man erhielt 1,5 g des Produktes.
- c) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid
- 1,5 g des Produktes 5b wurden analog der Vorschrift 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt 0,39 g des Produktes.
- d) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 0,35 g des Produktes 5c wurden analog der Vorschrift 1c mit Raney-Nickel behandelt. Man erhielt 0,14 g des Produktes.
- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,1$ (3H), 2,8-3,2 (6H), 4,6 (2H), 7,2.-7,4 (3H), 7,6-7,9 (4H), 8,4 (2H) und 9,6 (1H)ppm.
- Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:
1. 2-Pyridin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 2. 2-Pyridin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 3. 2-(2(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 4. 2-(2(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 5. 2-(2(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 6. 2-(2(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 7. 2-(2(2-Homopiperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 8. 2-(2(2-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

135
130

22

9. 2-(2(2-Piperazin-1-yl-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
10. 2-(2(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 11. 2-(2(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
12. 2-(2(N,N-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
13. 2-(2(N,N-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 14. 2-(2(N,N-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15. 2-(2(N,N-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 16. 2-(2(N,N-(2-Homopiperidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
17. 2-(2(N,N-(2(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
18. 2-(2(N,N-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 19. 2-(2(N,N-(2(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20. 2-(2(N,N-(2(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 21. 2-(2(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
22. 2-(2(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
23. 2-(2(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 24. 2-(2(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25. 2-(2(3-Homopiperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 26. 2-(2(3-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
27. 2-(2(3-Piperazin-1-yl-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
28. 2-(2(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 29. 2-(2(3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-prop-1-ylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-Pyrazin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2-Chinoxalin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 32. 2-Benzofuran-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
33. 2-Benzotriazol-5-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
34. 2-Pyrrol-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

23

35. 2-Thiazol-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
36. 2-Pyridazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
37. 2-Pyrazol-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-Chinolin-6-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
5 39. 2-Isoxazol-5-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40. 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
41. 2-(4-Hydroxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
42. 2-(4-Methoxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
10 43. 2-(4-Benzylloxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
44. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45. 2-(4-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15 46. 2-(4-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
47. 2-(4-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
48. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20 49. 2-(4-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
50. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25 51. 2-(4-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
52. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
53. 2-(4-(3-Piperazin-1-yl-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30 54. 2-(4-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
55. 2-(4-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35 56. 2-(4-(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
57. 2-(4-(3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-prop-1-yloxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
58. 2-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40 59. 2-(4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
60. 2-(4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45 61. 2-(4-(4-Butylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

132

Heterozyklisch substituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

5 Zusammenfassung

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.

15

20

25

30

35

40

45

178
133

República Federal de Alemania

((emblema))

Certificación

La BASF Aktiengesellschaft de Ludwigshafen/Alemania ha presentado el día 7 de mayo de 1999, ante el Registro Alemán de Patentes y Marcas, una solicitud de registro de patente para el invento denominado:

"Benzimidazoles heterocíclicamente sustituidos, 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 21 de enero de 2000

Registro Alemán de Patentes y Marcas

El Presidente

Por orden

((firma ilegible))

Weihmayr

((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 20 936.7

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

Benzimidazoles heterocíclicamente sustituidos, su obtención y uso

5 Descripción

El presente invento se refiere a nuevos benzimidazoles, su obtención y uso 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, como también se denomina, poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) 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 juega un

15

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, que, una vez activada, cataliza a la transferencia de la ADP-ribosa a partir de NAD (S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.*, 1984, 11, 1-69). De este modo, se libera nicotin-

20

amida a partir de 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 lleva a un alto consumo no fisiológico del ATP y esto resulta en caso extremo en daños en las células y la muerte de las mismas.

25

Es sabido, que radicales, tales como el anión peróxido, NO y peróxido de hidrógeno 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

30

esta acumulación de radicales produce o contribuye a los daños observados en las células u órganos, A estos pertenecen, por ejemplo, los estados isquémicos de órganos, como en la apoplejía, el infarto del corazón (C. Thiernemann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) o isquemias de los riñones, pero

35

también en daños por reperusión, tal y como se presentan tras 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 modularlos, De manera, que los inhibidores de PARP pueden representar

40

un nuevo principio terapéutico para el tratamiento 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

45

cancerosas, ya que en combinación con sustancias citostáticamente activas se ha observado un más alto potencial de acción frente a tejido tumoral (G. Chen et al. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 1988, 22,

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

- 5 Además, se ha encontrado que los inhibidores de la 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 papel importante, como por ejemplo, la artritis reumatoide y el 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. *Rheumatol. 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). Por PARP en el sentido del presente invento también se entienden las isoenzimas de la enzima PARP arriba descrita.

20

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).

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

- 30 Los benzimidazoles se han descrito en numerosas 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
35 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
40 grupo benzimidazol está sustituido por un grupo amida. Derivados 5-amido del 2-fenilbenzimidazol, que llevan radicales alcoxi en el radical fenilo están descritos en la WO 94/12461 como inhibidores de la cAMP-fosfodiesterasa. Para derivados análogos se encontró en la DE 35 46 575 (p.ej. en el ejemplo 15), que estos
45 compuestos pueden producir efectos inotrópicos positivos. También los derivados de 4-amido, que llevan un radical piridilo en la

posición 3, se mencionan en la WO 97/48697 como inhibidores de la CAMP-fosfodiesterasa.

Benzimidazoles, que llevan grupos amido en la posición 4 con anillos heterocíclicos en la posición 2 también son conocidos, por ejemplo, de Denn W.A. et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819. Allí se describen, por ejemplo benzimidazoles con anillos ti-
ofeno, con anillos piridina, anillos furano y anillos pirrol en la posición 2, pero estos grupos amido llevan en la posición 4 en
10 el anillo benzimidazol otros radicales alquil-amino, que son importantes para el efecto citostático allí mencionado, pero para el efecto inhibidor frente a la enzima PARP estas sustituciones en el radical amida son sumamente desfavorables y llevan, por lo general, a compuestos inactivos (ver S. 728 en M.J. Suto et al.,
15 Drugs of the Future, 1991, 16, 723-739)

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
20 amida, y que supuestamente tienen 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 un anillo fenilo en la posición 2, cuyo anillo
25 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 lo que no pueden ser aplicados como solu-
30 ciones acuosas.

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
35 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
40 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, fre-
45 cuentemente, efectos secundarios o son aún incompatibles. Inhibi-

4

dores de PARP bien efectivos, suficientemente solubles en agua no se han descrito hasta la fecha.

Hasta la fecha no se han descrito benzimidazoles, que llevan un
5 grupo de amida carboxílica primaria en la posición 5 y al mismo
tiempo anillos heteroaromáticos en la posición 2. Más frecuente-
mente se han descrito benzimidazoles, que llevan grupos metilo en
el anillo benzo o que tienen otros anillos benzo anelados en el
anillo benzo o que están aún sin sustituir y que tienen anillos
10 heteroaromáticos en la posición 2, por ejemplo, indoles (V. Keta-
rev et al., Chem. Heterocycl. Comp. 1980, 16, 501-506), quinoli-
nas (J. Gosh, J. Ind. Chem. Soc. 1938, 15, 89), piridinas (T. Hi-
sano, Chem. Pharm. Bull 1982, 30, 2996-3004), pirimidina (H.
Bredereck et al., Chem. Ber. 1960, 93, 2410-2414) y pirroles (GB
15 966,796).

Benzimidazoles con anillos heteroaromáticos, tales como piridina,
furano, tiofeno y pirrol, en la posición 2, que llevan derivados
de ácido carboxílico en la posición 4 se describen en W.A. Denny
20 et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 como citostáticos poten-
ciales. Como derivados de ácido carboxílico se describen y se han
preparado únicamente el ácido carboxílico mismo y amidas, que
llevan aún radicales alquilamina en el átomo de N.

25 Sorprendentemente, se ha encontrado, que los benzimidazoles, que
en el anillo imidazol llevan también anillos heteroaromáticos y
que llevan un grupo de amida de ácido carboxílico en la posición
4, es decir, que, contrario a W.A: Denny et al (ver arriba) no
llevan ningunos otros radicales en el átomo de nitrógeno de la
30 amida de ácido, son inhibidores bien eficaces para la enzima
PARP. Incorporando otros radicales químicos adicionales, tales
como aminas alifáticas, se puede alcanzar, gracias a la formación
de sales, por ejemplo, con ácidos, una hidrosolubilidad conside-
rablemente mejorada.

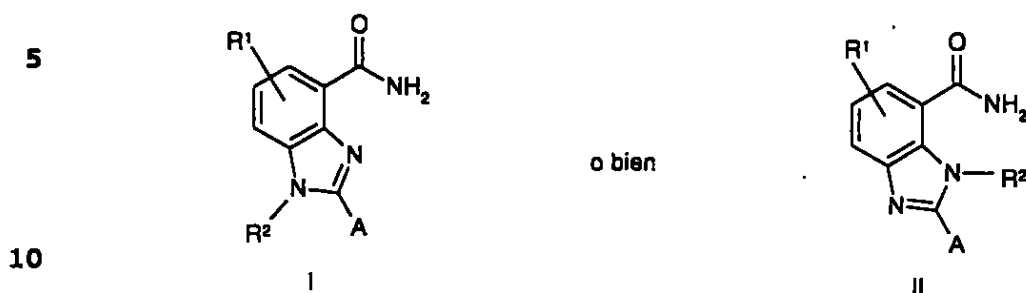
35

En el presente invento se describen nuevos derivados de benzimi-
dazol de las fórmulas generales I y II, que son más ventajosos
que los compuestos ya descritos y que, en parte, presentan una
solubilidad en agua suficiente para una aplicación como solución
40 de infusión.

45

5

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



donde

A significa naftalina, un heteromonociclo aromático, un hetero-
bicyclo aromático o parcialmente aromático, pudiendolos hete-
rociclenos contener anillos de 5 ó 6 miembros y llevar hasta
3 heteroátomos seleccionados del grupo N,O,S y pudiendo el
ciclono llevar adicionalmente hasta dos grupos oxo, y pudien-
do A estar sustituido todavía por hasta tres radical(es) R³ y
adicionalmente por un radical R⁴ y

R¹ significa hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C₁-C₆-alquilo
ramificado o sin ramificar, OH, nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹²,
NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-alquilo, pudiendo R¹¹ y R¹² significar inde-
pendientemente hidrógeno o C₁-C₄-alquilo y significando R¹³
hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alquil-fenilo o fenilo, y

R² significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo ramificado o sin ramificar
y

R³ significa cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, OH,
O-C₁-C₄-alquilo, O-C₀-C₄-alquil-fenilo, NH₂, fenilo, pudiendo
los anillos fenilo estar sustituidos por hasta tres radicales
R³¹, y

R³¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo,
yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y

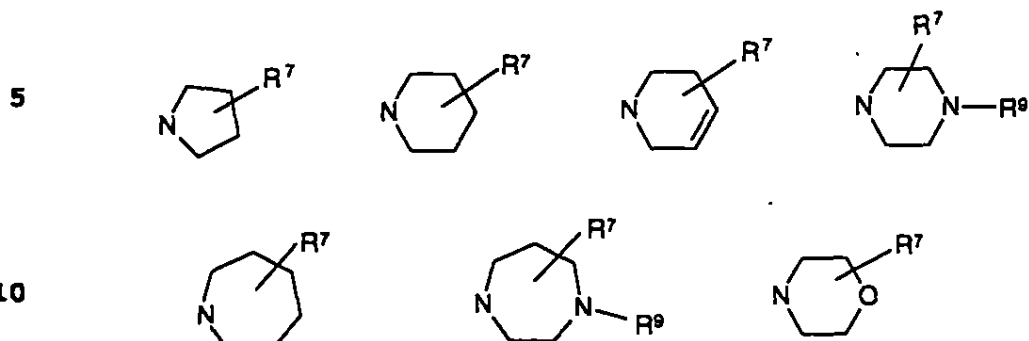
R⁴ significa -(D)_p-(E)_s-(CH₂)_q-B, donde

D significa S, NR⁴³ y O

E significa fenilo y

s es 0 y 1 y

6

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

donde

15

p puede ser 0 y 1, y

q puede ser 0, 1, 2 ó 3, y

20 R^{41} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $(CH_2)_r-G$ y R^{42} significa hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ y $-(C=N)-NHR^8$ y25 R^{43} significa hidrógeno y C_1-C_4 -alquilo y

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

30 G significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo, dos radicales R , $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituido aún por un radical alquilo, C_1-C_6 -alquilo, y homopiperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, C_1-C_6 -alquilo, y

35

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

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

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

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

10

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde

R¹ significa hidrógeno y

R² significa hidrógeno y C₁-C₄-alquilo y

15 D significa NR⁴³ y O y

p es 0 y 1 y s es 0 y q 1 y 2, cuando p = 0, o

q es 2 y 3, cuando p = 1, y

R⁴² y R⁴³, significan independientemente, hidrógeno y

C₁-C₄-alquilo y

20 R⁷ significa hidrógeno y fenilo y

R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₀-C₄-alquil-fenilo.

A significa, preferentemente, indol, benzimidazol, pirrol, imidazol, furano, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, pirazol, tiazol, 25 benzotiazol, ftalimida, indazol, benzotriazol, ftalicina, indolina, isoindolina, piridina, quinolina, pirimidina, piridacina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina.

Los compuestos de las fórmulas I y II pueden usarse como racematos, como compuestos enantiómeros puros o como diastereómeros. 30 Cuando se desean usar los compuestos enantiómeros puros, entonces se pueden obtener estos, por ejemplo, sometiendo un los compuestos I y II o sus productos intermedios a una separación racémica clásica con una base o un ácido ópticamente activo apropiado.

35

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

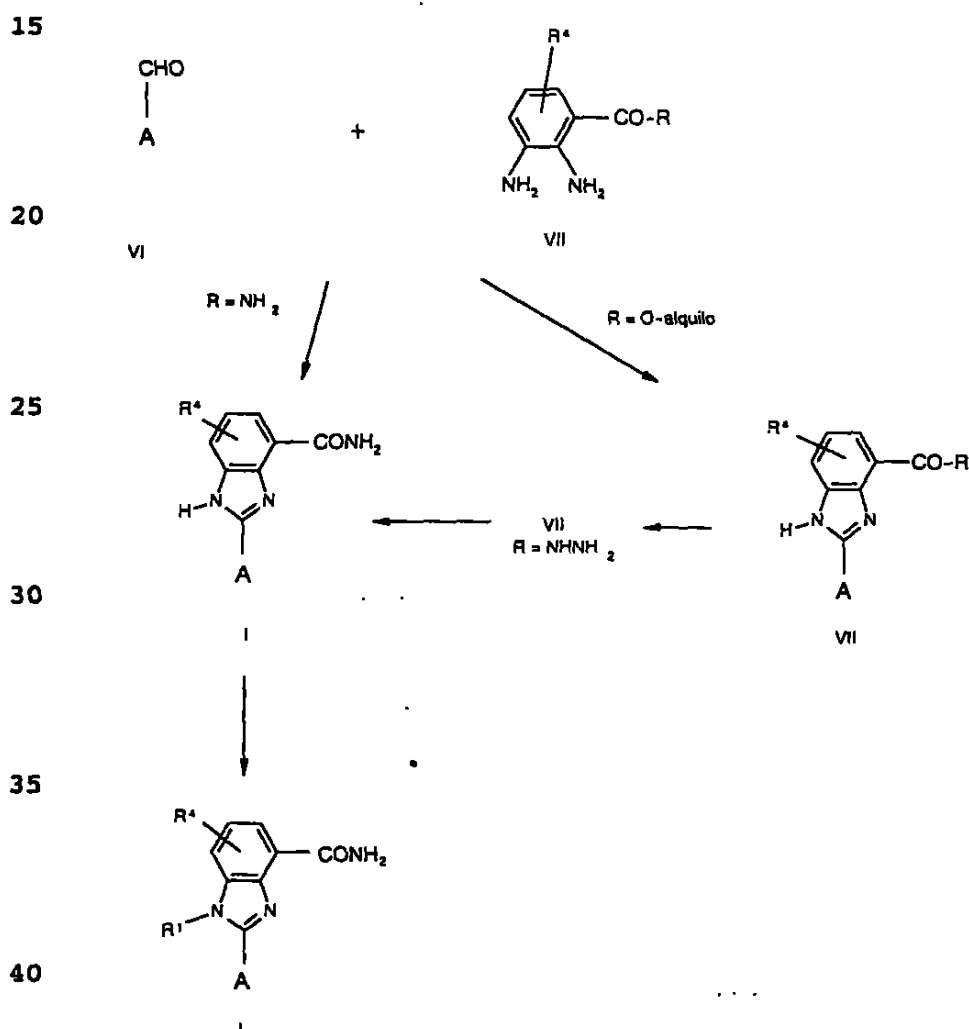
Otro objeto del invento son las sales fisiológicamente toleradas 40 de los compuestos I y II, que se pueden obtener por reacción de los compuestos I con un ácido o una base apropiada. Ácidos o bases apropiadas se describen, por ejemplo, en Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, vol. 10, págs. 224-285. A estos pertenecen, por ejemplo, ácido clorhídrico, 45 ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanofosfórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido ma-

leico, 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 y II. Prodrugs típicos son fosfatos, carbamatos de aminoácidos, ésteres y otros.

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

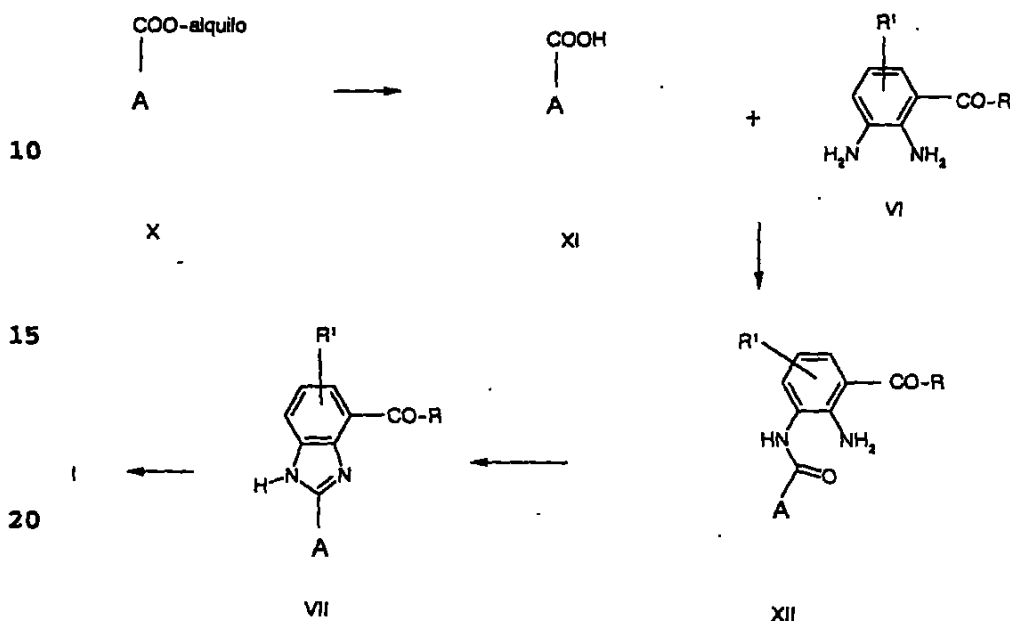


Por condensación del benzaldehído con fenilendiaminas se obtiene el benzimidazol VII, en cuyo proceso se trabaja, preferentemente, en disolventes polares, tales como etanol o dimetilformamida, y adicionando ácidos, como p.ej. ácido acético a alta temperatura de, generalmente, 80-120°C. Para la reacción es favorable adicio-

nar oxidantes débiles, como p.ej. sales de cobre(II), que se agregan como solución acuosa.

Esquema de síntesis 2

5



25 Cuando en la fenilendiamina VIII R = NH₂, se generan en la condensación directamente los compuestos de la invención I. De lo contrario, se puede, cuando R = O-alkilo, transformar este éster con amoníaco, a temperatura eventualmente elevada y presión elevada, dando la amida I. Alternativamente, se puede transformar el

30 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 (R = NHNH₂), que después se puede reducir bajo condiciones reductores, por ejemplo, con níquel Raney en alcoholes

35 bajo reflujo, dando la amida I.

La incorporación del radical R₂ en el anillo benzimidazol en I (R₂ = H) se alcanza bajo condiciones de alquilación como arriba (ver V-VI), pero siendo preciso usar el componente de reacción

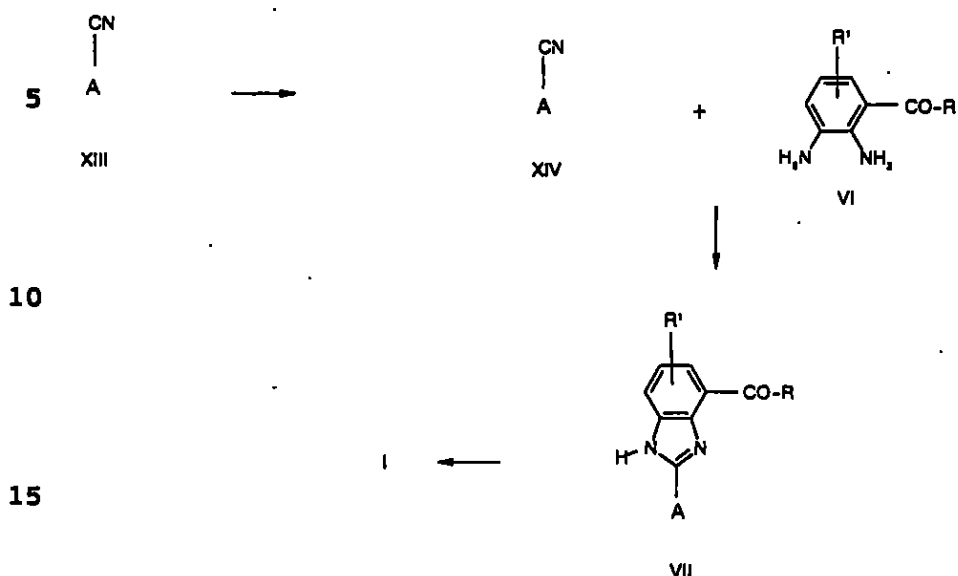
40 R₂-L (L=grupo disociable como arriba) (ver esquema 1).

45

LXJ
143

10

Esquema de síntesis 3



Alternativamente, a los benzaldehídos VI representados en el es-
20 quema 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, se transforma el
25 ácido benzoico XI con la anilina VI en un acoplamiento peptídico,
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-
30 her, 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 mismo.

35

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-
40 tura, p.ej. a 60-200°C. Pero también se pueden aplicar los métodos
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.

45

144

11

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

- 5 El efecto inhibidor de los benzimidazoles sustituidos I y II 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).

- 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 después de valvuloplastia, resecciones de aneurismas y trasplantes del corazón. Los presentes benzimidazoles I o bien II se pueden 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

170
145

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 y también para el tratamiento de Diabetes mellitus.

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.

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.

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

151
146

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

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

10

a) Ensayo de ELISA

Materiales:

15

Reactivo cromático de ELISA: Mezcla lista TMB de SIGMA T-8540

20

Una placa microtitular de 96 pocillos (FALCON Micro-Test IIIä Flexible Assay Plate, # 3912) se recubre con histonas (SIGMA, H-7755). Para tal fin, se disuelven las histonas en tampón de carbonato (Na_2HCO_3 0,05 M; pH 9,4) en una concentración de 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los pocillos individuales de la placa microtitular se incuban por lo menos dos horas a temperatura ambiente o durante la noche a 4°C con cada vez 150 μl de esta solución de histona. A continuación, se bloquean estos pocillos durante dos horas a temperatura ambiente por adición de 150 μl de una solución al 1% de BSA (SIGMA, A-7888) en tampón de carbonato. Siguen tres etapas de lavado con tampón de lavado (0,05% de Tween10 en 1x PBS; PBS (Phosphate buffered saline; Gibco, No. de pedido 10010): 0,21 g/l de KH_2PO_4 , 9 g/l de NaCl, 0,726 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, pH 7,4). Las etapas de lavado se realizan todas con un aparato de lavado para placas microtitulares (lavadora de placas microtitulares "Columbus", SLT-Labinstruments, Austria).

25

30

35

Para la reacción enzimática se necesitan una solución de reacción de enzima y una solución de sustrato cada vez en forma de pre-mezcla. La cantidad absoluta de estas solución viene determinada por el número de pocillos de ensayo previstos.

40

Composición de la solución de reacción enzimática por pocillo:

45

- 4 μl de tampón de reacción PARP (1 M de tris-HCl pH 8,0, 100 mM de MgCl_2 , 10 mM de DTT)
- 20 ng de PARP (humano o bovino)
- 4 μl de ADN activado (1 mg/ml; SIGMA, D-4522)

182
149

14

- ad 40 µl de H₂O

Composición de la solución de sustrato por pocillo:

- 5
- 5 µl de tampón de reacción PARP (10x)
 - 0,8 µl de solución de NAD (10 mM, SIGMA N-1511)
 - 44 µl de H₂O

10 Los inhibidores se disuelven en 1x tampón de reacción de PARP. El DMSO, que se usa de vez en cuando para disolver inhibidores en concentraciones mayores, no causa problemas hasta una concentración final del 2%. Para la reacción enzimática se presentan 40 µl de la solución de reacción enzimática por pocillo y se incuban durante 10 minutos con 10 µl de solución de inhibidor. A continuación, se inicia la reacción enzimática por adición de 50 µl de solución de sustrato por pocillo. La reacción se realiza durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se interrumpe lavando tres veces con tampón de lavado.

20 Como anticuerpos primarios se usan anticuerpos anti-poli-(ADP-ribosa) específicos en una dilución de 1:5000. La disolución se realiza en tampón de anticuerpo (1 % de BSA en PBS; 0,05 % de Tween20). El tiempo de incubación para los anticuerpos primarios asciende a una hora a temperatura ambiente. Después de haber lavado tres veces con tampón de lavado se incuba durante una hora a temperatura ambiente con anticuerpo secundario (anti-ratón-IgG, fragmentos de Fab, peroxidasa acoplada, Boehringer Mannheim, No. de pedido 1500.686; anti-conejo-IgG, peroxidasa acoplada, SIGMA, No. de pedido A-6154) en una dilución de 1:10000 en tampón de anticuerpo. Después de haber lavado tres veces con tampón de lavado sigue la reacción cromática usando 100 µl de reactivo cromático (mezcla lista TMB, SIGMA) por pocillo durante

30

35 aprox. 15 min. a temperatura ambiente. La reacción cromática se interrumpe por adición de 100 µl de H₂SO₄ 2 M. A continuación, se mide inmediatamente en el aparato lector de placas de ELISA ("Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Austria) (450 nm contra 620 nm).

40 Para la determinación del valor K_i de un inhibidor se vale de diferentes concentraciones del inhibidor para trazar una curva de dosis-efecto. Para una determinada concentración de inhibidor se elevan valores triples. Los valores medios aritméticos se determinan con Microsoft® Excel. La determinación de IC₅₀ se realiza con la Microcal® Origin Software (Vers. 5.0) ("Sigmoidal Fit"). Los valores de IC₅₀ así calcu-

45

153
148

15

5 ladas se tranforman en valores K_i usando „inhibidores calibrados“. Los „inhibidores calibrados“ también se miden en cada análisis. Los valores K_i de los „inhibidores calibrados“ se determinan en el mismo sistema de ensayo por análisis de diagrama de Dixon en la forma conocida al perito.

b) Ensayo HTRF-(homogenous time-resolved fluoroescence)

10 En el ensayo de HTRF-PARP se marcan histonas como proteínas destino de la modificación indirectamente por PARP con un fluoróforo de XL665. El anticuerpo se marca directamente con un criptato de europio. Cuando el fluoróforo de XL665 se encuentra inmediatamente cerca, lo que está asegurado por un enlace con la poli-(ADP-ribosa) en la histona, entonces es
15 posible una transferencia de energía. Por tanto, la emisión a 665 nm es directamente proporcional a la cantidad de anticurpo ligado, que a su vez corresponde a la cantidad de la poli-(ADP-ribosa). De modo que la señal medida corresponde a la actividad de PARP. Los materiales usados son, salvo indi-
20 cación expresa en contrario, idénticos con los usados en el ensayo de ELISA Assay (ver arriba).

Las histonas (Sigma M7755) se disuelven en tampón de Hepes (50 mM, pH = 7,5) en 3 mg/ml. La biotinilación se realiza con
25 sulfo-NHS-LC-biotina (Pierce, # 21335T). Se usa una realación molar de 4 biotinas por histona. El tiempo de incubación asciende a 90 minutos (temperatura ambiente). A continuación, se purifican las histonas biotiniladas por una columna de G25 SF HR10/10 (Pharmacia, 17-0591-01) en tampón de Hepes (50 mM, pH = 7,0), con el fin de eliminar reactivo de biotinilación
30 excesivo. El anticuerpo de anti-poli-(ADP-ribosa) se merca mediante reacción de acoplamiento bifuncional con criptato de europio. (Lopez E. et al. Clin. Chem. 39/2, 196-201, 1993 US P 5,534,662) La purificación se realiza en una columna de
35 G25SF HR10/30. Se alcanza una relación molar de 3,1 criptatos por anticuerpo. El rendimiento asciende a un 25%. Los conjugados se almacenan en presencia de 0,1% de BSA en tampón de fosfato (0,1 M, pH = 7) a -80°C.

40 Para la reacción enzimática se reunen con pipeta:

- 10 µl de solución de PARP en tampón de reacción de PARP-HTRF (50 mM de tris-HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT) con 20 ng de PARP (humano o bovino)
- 45 - 10 µl de ADN activado (SIGMA D4522) en tampón de reacción de PARP-HTRF (50 µg/ml)

189
149

16

- 10 µl de histonas biotiniladas en tampón de reacción de PARP-HTRF (1,25 µM)
- 10 µl de inhibidor en tampón de reacción de PARP-HTRF

5 Estos reactivos se preincuban por dos minutos, antes de iniciar la reacción por adición de

- 10 µl de solución de NAD en tampón de reacción de PARP-HTRF (400 µM)

10 El tiempo de reacción asciende a 30 minutos a temperatura ambiente.

A continuación, se interrumpe la reacción por adición de

- 15
- 10 µl de inhibidor de PARP (25 µM, $K_i = 10$ nM) en tampón de „revelación” (100 mM de Tris-HCl pH 7,2, 0,2 M de KF, 0,05% de BSA).

Luego se agregan:

- 20
- 10 µl de solución de EDTA (SIGMA, E-7889, 0,5 M en H₂O)
 - 100 µl de Sa-XL665 (Packard Instruments) en tampón de „revelación” (15-31,25 nM)
 - 50 µl de anti-PAR-criptato en tampón de „revelación”
- 25 (1,6-3,3 nM).

Después de 30 minutos (hasta 4 horas) se pueden efectuar las medidas. Se mide con un „Discovery HTRF Microplate Analyzer” (Packard Instruments). Los valores de K_i se calculan como en el ensayo de ELISA.

30

35

40

45

150

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 $> 0,5\%$.

15 Ejemplos

Ejemplo 1

2-pirid-4-il-benzimidazol-4-carboxamida

20 a) 2-pirid-4-il-benzimidazol-4-carboxilato de etilo

1 g (5,5 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de etilo y 0,7 ml (11,3 mmoles) de ácido acético se disuelven en 15 ml de etanol. Luego se agregan en gotas 0,77 g (7,2 mmoles) de piridin-4-aldehído, disuelto en 25 ml de etanol, dentro de 30 minutos. A continuación, se agregan en gotas rápidamente 1,44 g (7,2 mmoles) de sulfato de cobre(II) en 20 ml de agua. Todo se hierve por 2 horas a reflujo. Luego se deja enfriar la solución de reacción a 50°C. Después de agregar 2,25 ml de ácido clorhídrico al 32%. A continuación se agrega lentamente en gotas una solución de 2,13 g (8,9 mmoles) de sulfuro sódico hidrato y 25ml de agua bajo calor. Se agita todo durante 10 minutos. Luego se vierte la preparación de reacción sobre agua helada y se filtra el precipitado formado. El filtrado se regula con solución de hidrogenocarbonato sódico a un pH alcalino y se extrae con éster acético. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra en el vacío. Se obtienen 1,15 g del producto.

40 b) Hidracida de ácido 2-pirid-4-il-benzimidazol-4-carboxílico

1 g (3,7 mmoles) de del producto 1a se disuelven en 30 ml de butanol. Se agregan 6 ml de hidrato de hidracina y se hierve todo por 8 h a reflujo. Después de enfriar se concentra la solución de reacción en el vacío. Se agita el residuo con

151

18

éter y se filtra por succión obteniéndose 0,74 g del producto.

c) 2-pirid-4-il-benzimidazol-4-carboxamida

5

0,7 g (2,8 mmoles) del producto 1b y 1,5 g níquel Raney (suspensión en agua) en 45 ml de dimetilformamida/agua(2/1) se calientan 8 horas a 100°C. Después de enfriar se filtra y se diluye el filtrado con agua, formándose un precipitado que es

10 filtrado por succión. Se obtienen 0,16 g del producto.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7,4 (1H), 7,85 (2H), 7,9 (1H), 8,2 (2H), 8.8(2H) y 9.2(1H)ppm.

Ejemplo 2

15

2-pirid-4-il-benzimidazol-4-carboxamida x 2 ácido metano-sulfónico

61 mg (0,26 mmoles) del compuesto del Ejemplo 1 se disuelven en 1

20 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 25 mg (0,26 mmoles) de ácido metanosulfónico, disueltos en 5 ml de agua. A continuación, se diluye todo con agua y se liofiliza. Se obtienen 58 mg del producto.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,6 (3H), 6,9 (1H), 7,1 (1H), 7,3-7,5 (3H),

25 7,8 (1H), 8,1 (1H), 8,8 (1H), 9,0 (1H) y 9,1 (1H) ppm.

Ejemplo 3

2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

30

a) ácido 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxílico

2 g (12 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo y 2 g

35 (12 mmoles) de ácido benzimidazol-5-carboxílico se introducen sucesivamente en 70 ml de ácido polifosfórico calentada previamente a 90°C. Luego se calienta todo una hora a 200°C. A continuación, se enfría la preparación de reacción a 50 hasta 60°C y se vierte cuidadosamente en agua helada. El precipitado formado se filtra por succión y se seca. Se obtienen

40 2,7 g del producto.

b) 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxilato de etilo

2,6 g (9,3 mmoles) del producto 3a se agitan en 100 ml de e-

45 tanol y se mezclan a continuación, cuidadosamente con 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se hierve todo una hora a reflujo. Luego se vierte la solución de reacción cuidadosamente

152 457

sobre agua helada. Esta solución formada se regula a un pH alcalino con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con éster acético. La fase orgánica se separa, se seca y se concentra en el vacío. Se obtienen 2,7 g del producto.

5

- c) hidracida de ácido 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxílico

2,6 g (8,5 mmoles) del producto 3b se hacen reaccionar en analogía al procedimiento de 1b conhidrato de hidracina. Se obtienen 1,4 g del producto.

10

- d) 2-(benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida

15

1,4 g del producto 3c se tratan en analogía al procedimiento de 1c con níquel Raney. Se obtienen 0,65 g del producto.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7,3 (1H), 7,7-7,9 (5H), 8,2 (1H), 8,4 (1H), 8,5 (1H) y 9,5 (1H) ppm.

20 Ejemplo 4

2-(1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 3 HCl

25

- a) 1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-carboxilato de etilo

30

5,4 g (28,4 mmoles) de benzimidazol-5-carboxilato de etilo, 9,8 g (56,8 mmoles) de N(2-cloro-1-etil)-N,N-dietilamina y 7,9 g (56,8 mmoles) de carbonato de potasio se calientan en 100 ml dimetilformamida durante 4 horas a 100°C. A continuación, se filtra, se concentra el filtrado en el vacío y se purifica el residuo formado por cromatografía (eluyente: éster acético/acetona = 1/1). Se obtienen 2,6 g de una mezcla isómera, que contiene además de producto todavía 3-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)-benzimidazol-5-carboxilato de etilo.

35

40

- b) ácido 1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-carboxílico x 2 HCl

45

2,5 g (8,6 mmoles) del producto 4a se disuelven en 50 ml de etanol, se mezclan con 50ml solución de hidróxido sódico 1M y se calienta todo una hora a reflujo. Después de enfriar, se neutraliza la solución de reacción con ácido clorhídrico diluido y se concentra todo en el vacío. El residuo así obtenido se extrae con una mezcla a partir de tetrahidrofurano y metanol (1/1) y se filtra. El filtrado se concentra en el

158
153

20

vacío y, a continuación, se disuelve en agua, se mezcla con dos equivalentes de ácido clorhídrico y se liofiliza. Se obtienen 3,4 g de la mezcla isómera.

- 5 c) 2-amino-3(1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-il)-amido-benzoato de metilo

10 A 3,3 g (9,9 mmoles) del producto 4b en 100 ml de dimetilformamida anhidra se agregan sucesivamente a temperatura ambiente 1,6 g (9,9 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo, 0,44 g (3,3 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y 6,2 ml (44,4 mmoles) de trietilamina. A continuación, se agregan en porciones a 15°C 1,9 g (9,9 mmoles) de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDC). Se agita todo por 16 horas bei
15 temperatura ambiente. A continuación, se concentra la preparación de reacción en el vacío. Se reparte el residuo entre agua y éster acético. Se separa la fase acuosa, se alcaliniza con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con éster acético. Esta fase orgánica se separa, se trata con
20 carbón activo, se filtra, se seca y se concentra en el vacío. Se obtienen 1,5 g del producto como mezcla isómera.

- d) 2-(1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

25

1,5 g del producto 4c en 75 ml de ácido acético se hierven una hora a reflujo. A continuación, se concentra todo en el vacío. Se obtienen 2,2 g del producto.

- 30 e) hidracida de ácido 2-(1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxílico

2,2 g del producto 4d se hacen reaccionar en analogía al procedimiento 1b con hidrato de hidracina. Se obtiene un producto crudo que se usa sin purificación ulterior para las reacciones siguientes.

35

- f) 2-(1-(2(N,N-dietilamino)-1-etil)benzimidazol-5-il)-benzimidazol-4-carboxamida x 3 HCl

40

El producto de 4e se trata en analogía al procedimiento 1c con níquel Raney. Finalmente, se disuelve el producto crudo en isopropanol caliente y se mezcla con un poco de solución isopropanólica a cloruro de hidrógeno. En el enfriamiento se
45 cristaliza el producto. Se obtienen 0,98 g de la mezcla

isómera.

MS: m/e = 376 (M⁺).

Ejemplo 5

5

2-(1(2(N,N-dietilamino)-1-etil)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

a) 1-(2-N,N-dietilamino-1-etil)indol-3-aldehído

10

A una solución a partir de 5 g (34,5 mmoles) de indol-3-aldehído en 100 ml tetrahidrofurano anhidro se agregan a 0°C en porciones 1,1 g (45,4 mmoles) de hidruro sódico (al 80%). Se agita todo por 15 minutos. A continuación, se agregan en gotas 7,4 g (68,9 mmoles) de N(2-cloro-1-etil)-N,N-dimetilamina, disuelta en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro. A continuación, se agita todo por 16 horas a temperatura ambiente. Luego se mezcla la solución de reacción gota a gota (atención hidruro sódico!) con 40 ml de agua y se elimina el disolvente orgánico en el vacío. La fase residual se diluye con agua y se extrae con éter. Esta fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 2 M y agua, se seca y se concentra en el vacío.

25 b) 2-(1(2(N,N-dietilamino)-1-etil)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxilato de metilo

1,9 g (7,8 mmoles) del producto 5a y 1g (6 mmoles) de 2,3-diaminobenzoato de metilo se hacen reaccionar en analogía a la prescripción 1a. Se obtienen 1,5 g del producto.

30

c) hidracida de ácido 2-(1(2(N,N-dietilamino)-1-etil)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxílico

35 1,5 g del producto 5b se hacen reaccionar en analogía a la prescripción 1b con hidrato de hidracina. Se obtienen 0,39 g del producto.

d) 2-(1(2(N,N-dietilamino)-1-etil)indol-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

40

0,35 g del producto 5c se tratan en analogía a la prescripción 1c con níquel Raney. Se obtienen 0,14 g del producto.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,1 (3H), 2,8-3,2 (6H), 4,6 (2H),

45 7,2.-7,4 (3H), 7,6-7,9 (4H), 8,4 (2H) y 9,6 (1H)ppm.

180
158

Los siguientes compuestos según la invención se pueden preparar en analogía a los métodos arriba descritos:

1. 2-piridin-3-il-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 2. 2-piridin-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
3. 2-(2-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
4. 2-(2-(2(N,N-dimetilamino)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 5. 2-(2-(2-pirrolidin-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
6. 2-(2-(2-piperidin-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
7. 2-(2-(2-homopiperidin-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 8. 2-(2-(2-(4-fenil-piperidin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
9. 2-(2-(2-piperacin-1-il-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 10. 2-(2-(2-(4-metilpiperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
11. 2-(2-(2-(4-bencilpiperacin-1-il)-et-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
12. 2-(2-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 13. 2-(2-(2(N,N-dimetilamino)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
14. 2-(2-(2-pirrolidin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 15. 2-(2-(2-piperidin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
16. 2-(2-(2-homopiperidin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
17. 2-(2-(2(4-fenil-piperidin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 35 18. 2-(2-(2-piperacin-1-il-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
19. 2-(2-(2(4-metilpiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 40 20. 2-(2-(2-(4-bencilpiperacin-1-il)-et-1-il)-metilamino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
21. 2-(2-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
22. 2-(2-(3-(N,N-dimetilamino)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 45 23. 2-(2-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

161
156

24. 2-(2-(3-piperidin-1-il-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
25. 2-(2-(3-homopiperidin-1-il-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 26. 2-(2-(3-(4-fenil-piperidin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
27. 2-(2-(3-piperacin-1-il-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
28. 2-(2-(3-(4-metilpiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 29. 2-(2-(3-(4-bencilpiperacin-1-il)-prop-1-il-amino)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
30. 2-piracin-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
31. 2-quinoxalin-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 32. 2-benzofuran-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
33. 2-benzotriazol-5-il-benzimidazol-4-carboxamida
34. 2-pirrol-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
35. 2-tiazol-2-il-benzimidazol-4-carboxamida
36. 2-piridacin-4-il-benzimidazol-4-carboxamida
- 20 37. 2-pirazol-4-il-benzimidazol-4-carboxamida
38. 2-quinolin-6-il-benzimidazol-4-carboxamida
39. 2-isoxazol-5-il-benzimidazol-4-carboxamida
40. 2(1(2(N,N-dietilamino)-et-1-il)-pirrol-2-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 25 41. 2-(4-hidroxipiridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
42. 2-(4-metoxipiridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
43. 2-(4-benciloxipiridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
44. 2-(4-(2(N,N-dimetilamino)-et-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 30 45. 2-(4-(2(N,N-dietilamino)-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
46. 2-(4-(3(N,N-dimetilamino)-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
47. 2-(4-(3(N,N-dietilamino)-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 35 48. 2-(4-(2-pirrolidin-1-il-et-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
49. 2-(4-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 40 50. 2-(4-(2-piperidin-1-il-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
51. 2-(4-(3-piperidin-1-il-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
52. 2-(4-(2-piperacin-1-il-et-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 45 53. 2-(4-(3-piperacin-1-il-prop-1-il-oxi)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

162
157

24

54. 2-(4-(2-(4-metilpiperacin-1-il)-et-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
55. 2-(4-(3-(4-metilpiperacin-1-il)-prop-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 5 56. 2-(4-(2-(4-bencilpiperacin-1-il)-et-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
57. 2-(4-(3-(4-bencilpiperacin-1-il)-prop-1-il-oxi)piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
58. 2-(4-(4-metilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 10 59. 2-(4-(4-bencilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
60. 2-(4-(4-etilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida
- 15 61. 2-(4-(4-butilpiperacin-1-il)-piridin-3-il)-benzimidazol-4-carboxamida

20

25

30

35

40

45

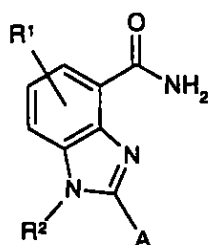
163
158

Reivindicaciones

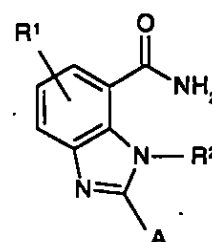
1. Compuesto de la fórmula I ó II

5

10



I



II

15 donde

A significa naftalina, un heteromonociclo aromático, un heterobiciclo aromático o parcialmente aromático, pudiendo los heterociclenos contener anillos de 5 ó 6 miembros y llevar hasta 3 heteroátomos seleccionados del grupo N,O,S y pudiendo el cicleno llevar adicionalmente hasta dos grupos oxo, y pudiendo A estar sustituido todavía por hasta tres radical(es) R³ y adicionalmente por un radical R⁴ y

25 R¹ significa hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, C₁-C₆-alquilo ramificado o sin ramificar, OH, nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-alquilo, pudiendo R¹¹ y R¹² significar independientemente hidrógeno o C₁-C₄-alquilo y significando R¹³ hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alquil-fenilo o fenilo, y

30 R² significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo ramificado o sin ramificar y

35 R³ significa cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, OH, O-C₁-C₄-alquilo, O-C₀-C₄-alquil-fenilo, NH₂, fenilo, pudiendo los anillos fenilo estar sustituidos por hasta tres radicales R³¹, y

40 R³¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y

164
159

2

R^4 significa $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, donde

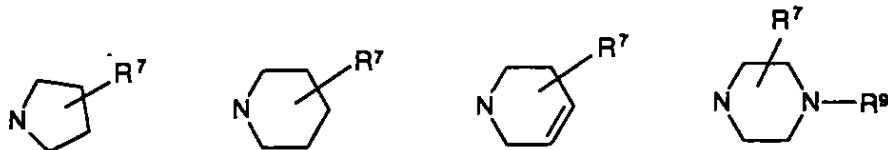
D significa S, NR^{43} y O

5 E significa fenilo y

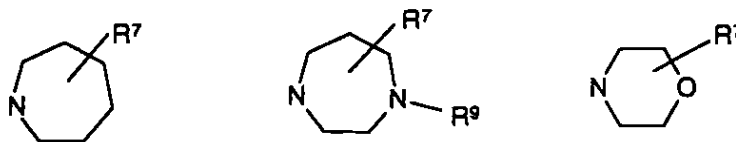
s es 0 y 1 y

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

10



15



20

donde

p puede ser 0 y 1, y

25

q puede ser 0, 1, 2 ó 3, y

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

30 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^{43} significa hidrógeno y C_1-C_4 -alquilo y

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

G significa fenilo, que puede llevar aún, como máximo, dos radicales R, $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -alquil-fenilo, pirrolidina, piperidina, 1,2,5,6-tetrahidropiridina, morfolina, homopiperidina, piperacina, que puede estar sustituido aún por un radical alquilo, C_1-C_6 -alquilo, y homopiperacina, que puede estar sustituida aún por un radical alquilo, C_1-C_6 -alquilo, y

45

165
160

3

- R⁷ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁷¹, y
- 5 R⁷¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y
- R⁸ significa C₁-C₆-alquilo, fenilo, C₁-C₄-alquil-fenilo, pudiendo el anillo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁸¹, y
- 10 R⁸¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂, y
- 15 R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₄-alquil-fenilo y fenilo, pudiendo el anillo fenilo estar sustituido aún por hasta dos radicales R⁹¹, y
- 20 R⁹¹ significa OH, C₁-C₆-alquilo, O-C₁-C₄-alquilo, cloro, bromo, yodo, fluoro, CF₃, nitro, NH₂,
- así como sus forma tautómeras, enantiómeras y diastereómeras posibles y sus prodrugs.
- 25 así como sus formas tautómeras, enantiómeras y diastereómeras posibles y sus prodrugs.
2. Compuesto de la fórmula I ó II según la reivindicación 1, donde
- 30 R¹ significa hidrógeno y
R² significa hidrógeno y C₁-C₄-alquilo y
D significa NR⁴³ y O y
p es 0 y 1 y
s es 0 y
- 35 q es 1 y 2, cuando p = 0, o bien q es 2 y, cuando p = 1, y
R⁴² y R⁴³ significan independientemente hidrógeno y C₁-C₄-alquilo y
R⁷ significa hidrógeno y fenilo y
R⁹ significa hidrógeno, C₁-C₄-alquilo y C₀-C₄-alquil-fenilo.
- 40

3. Compuestos según la fórmula I ó II según las reivindicaciones 1 ó 2, donde A tiene los significados siguientes: indol, benzimidazol, pirrol, imidazol, furano, tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, pirazol, tiazol, benzotiazol, ftalimida, indazol, benzotriazol, ftalicina, indolina, isoindolina, piridin-
- 45

166
161

4

a, quinolina, pirimidina, piridacina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina.

4. Medicamento que contiene junto con los soportes y auxiliares
5 convencionales compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de la
reivindicaciones 1 a 3 para la obtención de medicamentos para
10 el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales.
6. Uso según la reivindicación 5 para el tratamiento de aquellas
enfermedades neurodegenerativas y daños neuronales que son
15 causados por isquemias, trauma o hemorragias masivas.
7. Uso según la reivindicación 5 para el tratamiento de la apoplejía y el trauma cráneo-cerebral.
- 20 8. Uso según la reivindicación 5 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de la enfermedad de Parkinson y de la enfermedad de Huntington.
9. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las
25 reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de daños causados por isquemias.
10. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las
30 reivindicaciones 1 y 3 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.
- 35 11. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de daños renales tras isquemias renales y para el tratamiento durante o después de trasplantes renales.
- 40 12. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de daños del corazón tras isquemias cardíacas.
- 45 13. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de infartos del miocardio, tal y como se pre-

sentan tras valvuloplastia, resecciones de aneurismas y trasplantes del corazón.

14. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 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.
15. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 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.
16. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de tumores y sus metastaciones.
17. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de sepsis y del choque séptico.
18. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, tales como enfermedades reumáticas, como p.ej. artritis reumatoide.
19. Uso de compuestos de la fórmula I o bien II según una de las reivindicaciones 1 y 3 para la obtención de medicamentos para el tratamiento de Diabetes mellitus.

Benzimidazoles heterocíclicamente sustituidos, su obtención y uso

5 Resumen

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

15

20

25

30

35

40

45



169
164

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 88832472 88888888 Folios: 169
Fecha (AMD): 2000-05-05 16:55:57
Tramite : 882 POTENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,513
FECHA : ABRIL 24 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	746753	22,815,500.00

***** 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

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Colo 00251-801-178-1

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

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|-----|------|
| • Nombre e identificación del Solicitante | [] | |
| • Nombre e identificación del Inventor | [] | |
| • Título o nombre de la Invención | [] | |
| • Descripción | [] | 2 |
| • Reivindicaciones | [] | 163 |
| • Resumen | [] | 1608 |
| • Comprobante de Pago | [] | 169. |

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Fecha: Radicación : 00032472 00000000 Folios: 169
 Fecha (AMD): 2000-05-05 16:55:57
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-032472

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: Ninguna

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., 8 de mayo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1021
00 032.472
A61 K 31/415

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 TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 6, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO	1021
EXPEDIENTE	00 032.472
IPC	A 61 K 31/415

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
2. Se recuerda al solicitante que el capítulo reivindicatorio debe definir el objeto de la solicitud de manera clara, ni precisa, ni concreta, ni concisa; debe definirse por lo menos la estructura química del heterociclo "A" mencionado. Hacer las precisiones del caso.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 6, 2000
--	------------------------------------	--

EXPEDIENTE 00-032472

AUTO 1412

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 05 SEP 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 07 SET. 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1021
00 032.472
A 61 K 31/415

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.
2. Se recuerda al solicitante que el capítulo reivindicatorio deb definir el objeto de la solicitud de manera clara, ni precisa, ni concreta, ni concisa; debe definirse por lo menos la estructura química del heterociclo "A" mencionado. Hacer las precisiones del caso.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 6, 2000
--	------------------------------------	--

Copia para el solicitante