



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG.

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

55216 Ingelheim am Rhein,

(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. Ralf ANDERSKEWITZ

2- Dr. Christine BRAUN

3- Dr. Hans BRIEM

4- Dr. Bernd DISSE

5- Dr. Christoph HOENKE

6- Prof. Dr. Hans Michael

7- Dr. Georg SPECK

JENNEWEN

Identificación

1- Stromberger Str. 36c, 55411 Bingen, Alemania

Dirección

2- Huobstrasse 1, 6330 Cham, Suiza

3- Johannes-Calvin-Str. 11, 55218 Ingelheim, Alemania

4- Liebermannstr. 7, 55127 Mainz, Alemania

5- Tumierstrasse 43, 55218 Ingelheim, Alemania

6- Idsteiner Str. 14, 65193 Wiesbaden, Alemania

7- In der Bifz 10, 55218 Ingelheim, Alemania

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**DERIVADOS DE BENCIMIDAZOL SUSTITUIDOS ,PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACIÓN Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

DE

24 de septiembre de 1999

199 45 810.3

Convención de París.

Para Publicar a los ☐ 6 meses

☐ 12 meses

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

Colo: 10903-801-051-7

RCB/Mrh-279

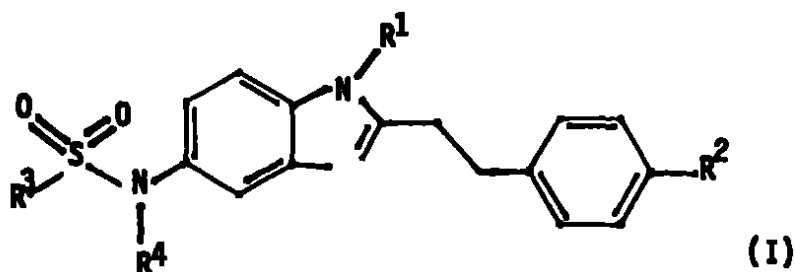
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/404⁽²⁾

22 SEP 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I)



en donde los radicales R¹, R², R³, y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a un procedimiento para su preparación, así como el empleo de derivados de bencimidazol sustituidos como medicamentos, en particular como medicamentos con efecto inhibidor de triptasa.

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 11 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. 199 45 810.3</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

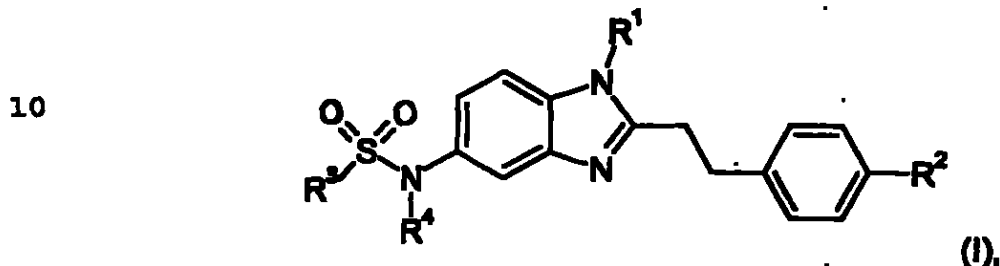
NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

Derivados de bencimidazol sustituidos, procedimiento para su preparación y su empleo como medicamentos

5 La invención se refiere a derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I)



15 en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a un procedimiento para su preparación, así como al empleo de derivados de bencimidazol sustituidos con arilsulfonamida como medicamentos, en particular como
20 medicamentos con efecto inhibidor de triptasa.

Antecedentes de la invención

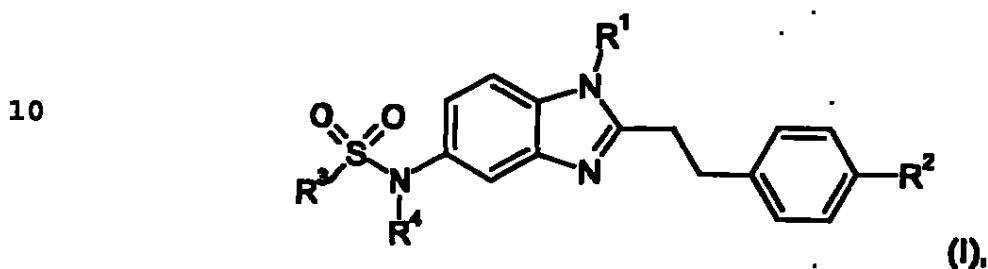
Derivados de bencimidazol son conocidos a partir del estado de la técnica como principios activos con valiosas
25 propiedades farmacéuticas. Así, la solicitud de patente internacional WO 98/37075 da a conocer, junto a otros heterocícllos bicíclicos, también bencimidazoles que, en virtud de un efecto inhibidor de la trombina, se pueden emplear eficazmente para la prevención y el tratamiento de
30 enfermedades tromboticas venosas y arteriales.

A diferencia de la utilización de derivados de bencimidazol precedentemente descrita y ya conocida en el estado de la técnica, la presente invención se propone poner a disposición nuevos inhibidores de triptasa que, en virtud de sus
35 propiedades inhibidoras de triptasa, se puedan emplear para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias

y/o alérgicas.

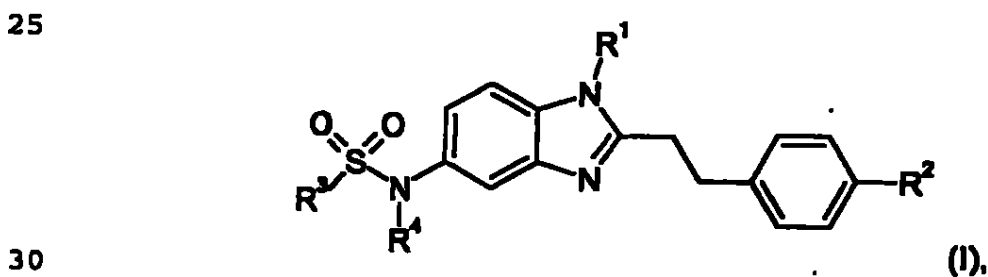
Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que derivados de
5 bencimidazol sustituidos con arilsulfonamida de la fórmula
general (I)



15 en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden llevar los
significados indicados a continuación, presentan un efecto
inhibidor de triptasa y, de acuerdo con la invención, pueden
encontrar utilización para la prevención y el tratamiento de
20 enfermedades en las que los inhibidores de triptasa pueden
desplegar una utilidad terapéutica.

La presente invención se refiere, por consiguiente, a
nuevos bencimidazoles de la fórmula general (I)



en donde

R¹ puede significar un radical elegido del grupo alquilo
35 C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆, que, eventualmen-
te, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con

- uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C₁-C₄, CF₃, fenoxi, COOH, halógeno, -CO(alcoxi C₁-C₄), -CONH₂, -CO-NH(alquilo C₁-C₄), -CO-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂ o alcoxi C₁-C₄-fenoxi, o
- 5 un cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente enlazado a través de un puente de alquilenos C₁-C₄, que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C₁-C₄, carboxi,
- 10 halógeno, alcoxi C₁-C₄-carbonilo o CF₃, o fenil-alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C₁-C₄, carboxi, halógeno, alcoxi C₁-C₄-carbonilo o CF₃, o
- 15 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilenos C₁-C₄, que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquiló C₁-C₄ o bencilo;
- 20 R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂;
R³ puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, naftilo, furano, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, tienilo y benzotienilo que está sustituido, en cada caso una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, -alquil C₁-C₄-halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, NO₂, hidroxí, -CF₃, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄),
- 25 -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquilo C₁-C₄)₂, -CONH(alquil C₁-C₄)-COO(alquilo C₁-C₄) y fenil-alquilo C₁-C₆, pudiendo estar sustituido el sustituyente fenil-alquilo C₁-C₆, por su parte, con un radical elegido del grupo alcoxi C₁-C₆, hidroxí, halógeno, CF₃ y alquilo C₁-C₆;
- 30 -C₆;
- 35 R⁴ puede significar hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ que

- puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 , o
- 5 un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4$ o a través de un puente de alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-CO}$, que puede contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o
- 10 azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, bencilo o piridilo; cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 ,
- 15 o fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, $\text{-alquil C}_1\text{-C}_4\text{-NH}_2$, -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 ,
- 20 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- Se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en
- 25 donde
- R^1 puede significar alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o
- 30 varios de los radicales hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, CF_3 , fenoxi, COOH , halógeno, $\text{-CO(alcoxi C}_1\text{-C}_4\text{)}$, -CONH_2 , $\text{-CO-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-CO-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-fenoxi}$, o
- 35 un cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, eventualmente enlazado a través de un puente de alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4$, que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, carboxi,

- 5 -

- halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo CF_3 , o
 fenil-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, eventual-
 mente una, dos o tres veces, con uno o varios de los
 radicales hidroxí, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno,
 5 alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado,
 enlazado directamente o a través de un puente de alquil-
 leno C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos
 elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que
 10 puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4
 o bencilo;
- R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;
- R^3 puede significar un radical elegido del grupo fenilo,
 bencilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo y
 15 benzotienilo que está sustituido, en cada caso una, dos
 o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos
 del grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, -alquil
 C_1-C_4 -halógeno, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-$
 $-C_4)_2$, NO_2 , hidroxí, $-CF_3$, $-NHCO$ -alquilo C_1-C_4 , $-COOH$,
 20 $-COO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CONH(\text{alquilo } C_1-C_4)$,
 $-CON(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-CONH(\text{alquil } C_1-C_4)-COO(\text{alquilo } C_1-$
 $-C_4)$ y fenil-alquilo C_1-C_4 , pudiendo estar sustituido el
 sustituyente fenil-alquilo C_1-C_4 , por su parte, con un
 radical elegido del grupo alcoxi C_1-C_4 , hidroxí, halóge-
 25 no, CF_3 y alquilo C_1-C_4 ;
- R^4 puede significar hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 que
 puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos
 de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-$
 $-C_4)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o
 30 un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insatu-
 rado, enlazado directamente o a través de un puente de
 alquilenos C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen
 C_1-
 $-C_4-CO$, que puede contener eventualmente uno, dos o tres
 heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o
 35 azufre y que puede estar eventualmente sustituido con
 alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;

cicloalquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$,
o

5 fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-\text{alquil } C_1-C_4-NH_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$,

10 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Conforme a la invención, se prefieren compuestos de la
15 fórmula general (I), en donde

R^1 puede significar alquilo C_1-C_6 que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 , fenoxi, $COOH$, $-CO(\text{alcoxi } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CO-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ o alcoxi C_1-C_4 -fenoxi, o
20 un cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente enlazado a través de un puente de alquilenos C_1-C_4 , que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , carboxil, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
25 fenil-alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , carboxil, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
30 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilenos C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o bencilo;

35 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;

- R³ puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo y naftilo, que está sustituido, en cada caso una, dos
 5 tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, CF₃, -alquil C₁-C₄-halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, NO₂, hidroxilo, -CF₃, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquilo C₁-C₄)₂, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar
 10 sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, y -CONH(alquil C₁-C₄)-COO(alquilo C₁-C₄);
- R⁴ puede significar un radical alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los
 15 radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C₁-C₄ o a través de un puente de alquilen C₁-C₄-CO, que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C₁-C₄, bencilo o piridilo;
 20 ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo que, en cada caso, están sustituidos con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o
 25 bencilo no sustituido o fenilo, bencilo o feniletilo que están sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂,
 30 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos,
- 35

sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren derivados de bencimidazol sustituidos de la
5 fórmula general (I), en donde

- R¹ puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo que en cada caso pueden estar sustituidos con uno de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, CF₃, fenoxi, COOH, CONH₂, CONHMe o metoxi-fenoxi, o
10 bencilo, feniletilo o fenilpropilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o CF₃, o
15 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquileo C₁-C₄, que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo;
20 R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂;
R³ puede significar fenilo, bencilo o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos, una o dos veces, con uno o dos de los radicales elegidos del grupo metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, -CF₃, -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo, -Nmetilo, -Netilo, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo, -CONmetilo, -CONetilo, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo, -CONH-CH₂-COOetilo, -CONH-CH₂CH₂-COOH, -CONH-CH₂CH₂-COOmetilo, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, y -CONH-CH₂CH₂-COOetilo;
30 R⁴ puede significar un radical elegido del grupo etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, que puede estar

- sustituido, en cada caso una o dos veces, con uno dos de los radicales -NH_2 , -NHmetilo , -N(metilo)_2 , -NHetilo , -N(etilo)_2 , -NH(n-propilo) , -N(n-propilo)_2 , -NH(iso-propilo) , -N(iso-propilo)_2 , -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 , o
- 5 un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquileo $\text{C}_1\text{-C}_4$, que puede contener eventualmente tros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con
- 10 metilo, etilo, propilo o bencilo, o ciclopentilo o ciclohexilo que puede estar sustituido, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH_2 , -NHmetilo , -N(metilo)_2 , -NHetilo , -N(etilo)_2 , -NH(n-propilo) , -N(n-propilo)_2 , -NH(iso-propilo) , -N(iso-propilo)_2 , -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 , o
- 15 bencilo no sustituido o bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH_2 , -NHmetilo , -N(metilo)_2 , -NHetilo , -N(etilo)_2 , -NH(n-propilo) , -N(n-propilo)_2 , -NH(iso-propilo) , -N(iso-propilo)_2 , -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 , eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmen-
- 20 te, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 25 Se prefieren particularmente derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I), en donde
- R^1 puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, preferiblemente metilo;
- 30 R^2 puede significar -C(=NH)NH_2 o $\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, preferiblemente -C(=NH)NH_2 ;
- R^3 puede significar fenilo o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, -CF_3 , -NH_2 , -NHmetilo ,
- 35 -NHetilo , -Nmetilo_2 , -Netilo_2 , NO_2 , -NHCO-metilo , -NHCO-

- etilo, -COOH, -COOmetil, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, y -CONH-CH₂-COO-etilo;
- 5 R¹ puede significar etilo o propilo, que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales -NH₂, -N(metilo)₂, -N(etilo)₂, -N(n-propilo)₂, o -C(=NH)NH₂, o un heterociclo nitrogenado de 5, 6 ó 7 miembros,
- 10 saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de metileno o etileno, que puede contener un oxígeno como otro heteroátomo y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo, o
- 15 ciclopentilo o ciclohexilo que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales -NH₂, -N(metilo)₂, N(etilo)₂, -N(n-propilo)₂, o -C(=NH)NH₂, o bencilo que está sustituido en el anillo de fenilo con uno de los radicales -NH₂, -N(metilo)₂, -N(etilo)₂, -N(n-propilo)₂, o -C(=NH)NH₂, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 20 Se prefieren particularmente, además, derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I), en donde
- 25 R¹ puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, preferiblemente metilo;
- R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente
- 30 -C(=NH)NH₂;
- R³ puede significar fenilo, que está sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, CF₃, y/o un radical elegido de -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo, -Nmetilo₂,
- 35 -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo,

- CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COO-
metilo, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar sustituido este
grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o
grupos hidroxí, y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo, o naftilo, que
5 está sustituido con -Nmetilo₂ o cloro;
- R⁴ puede significar bencilo, piridilmetilo, dimetilaminoe-
tilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo o dietila-
minopropilo, eventualmente en forma de sus tautómeros,
sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros
10 y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por
adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- Son de particular importancia, conforme a la invención,
derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general
(I), en donde
- 15 R¹ puede significar metilo, etilo o propilo, preferiblemen-
te metilo;
- R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente
-C(=NH)NH₂;
- R³ puede significar fenilo, que puede estar sustituido con
20 uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo,
terc-butilo, metóxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, CF₃,
y/o un radical del grupo -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo,
-Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo,
-COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo,
25 -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH,
-CONH-CH₂-COOmetilo, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar
sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de
halógeno o grupos hidroxí, y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo, o
naftilo, que está sustituido con -Nmetilo₂ o cloro;
- 30 R⁴ puede significar dimetilaminoetilo o dietilaminoetilo,
eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos,
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas,
así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos
farmacológicamente inocuas.
- 35 Son de particular importancia, conforme a la invención,
además derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula

- 12 -

general (I), en donde

- R¹ puede significar metilo;
 R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;
 5 R³ puede significar fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, terc-butilo, metoxi, cloro, bromo, CF₃, y/o un radical del grupo -NH₂, NO₂, -NHCO-metilo, -COOetilo, -CONH-CH₂-COOH, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar sustituido este grupo
 10 fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo, o naftilo, que está sustituido con -Nmetilo, o cloro;
 R⁴ puede significar bencilo o dietilaminoetilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos,
 15 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Conforme a la invención, son de particular interés los siguientes compuestos:

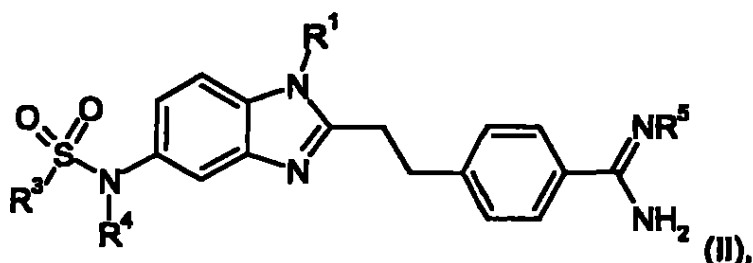
- 20 - hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxycarbonil-bencenosulfonamida)
 - dihidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)
 25 - hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida)
 - hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-nitro-bencenosulfonamida)
 30 - hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metoxi-bencenosulfonamida)
 - hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metil-bencenosulfonamida)
 35

- hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-cloro-bencenosulfonamida)
- tetrahidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-amino-bencenosulfonamida)
- 5
- N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-acetilamino-bencenosulfonamida)
- 10
- N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-cloro-bencenosulfonamida)
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[3,5-di-(trifluorometil)-bencenosulfonamida]
- 15
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(6-hidroxi-naft-2-ilsulfonamida)
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-trifluorometil-bencenosulfonamida)
- 20
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[3-(1-metil-1-fenil-etil)-bencenosulfonamida]
- 25
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-aminoetil-(dansilamida)
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-terc-butil-bencenosulfonamida)
- 30
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-pirid-3-ilmetil-(dansilamida)
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(8-cloro-naft-1-ilsulfonamida)
- 35
- dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-pirid-4-ilmetil-(dansilamida)

- dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-bencil-(4-terc-butil-bencenosulfonamida)
- dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-nitro-bencenosulfonamida)
- dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-amino-bencenosulfonamida).

10 Junto a los compuestos precedentemente mencionados de la fórmula general (I), la presente invención se dirige, además, a compuestos que, en virtud de una funcionalidad disociable in vivo, se transforman, sólo después de su ingestión por parte de los pacientes por el organismo en los compuestos
15 terapéuticamente activos de la fórmula general (I). Compuestos de este tipo se designan profármacos. Otro aspecto de la presente invención se dirige, de manera correspondiente, a profármacos de la fórmula general (II)

20



25

en donde

- R¹ y R³ pueden presentar los significados precedentemente
30 mencionados y
- R⁴ puede presentar los significados precedentemente mencionados o significa alquilo C₁-C₄ que está sustituido con un radical elegido del grupo -C(=NOH)NH₂, -C(=NCOO-alquil C₁-C₁₂)NH₂ o -C(=NCOO-alquil C₁-C₈-fenil)NH₂;
- 35 R⁵ puede significar hidroxilo, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CO-

-fenilo, -CO-piridilo o -COO-alquil C₁-C₆-fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo precedentemente mencionado en cada caso con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, halógeno o CF₃, eventualmente en
5 forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren profármacos de la fórmula general (II), en
10 donde

R¹ y R³ pueden presentar los significados precedentemente mencionados y

R⁴ puede presentar los significados precedentemente mencionados o significa alquilo C₁-C₄ que está sustituido con un radical elegido del grupo -C(=NOH)NH₂,
15 -C(=NCOO-alquil C₁-C₆)NH₂ o -C(=NCOO-alquil C₁-C₆-fenil)NH₂;

R⁵ puede significar hidroxilo, -COO-alquilo C₁-C₆, -CO-fenilo, -CO-piridilo o -COO-alquil C₁-C₆-fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo precedentemente mencionado en cada caso con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, halógeno o CF₃, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente
20 sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
25

Se prefieren particularmente profármacos de la fórmula general (II), en donde

R¹, R³ y R⁴ pueden presentar los significados precedentemente mencionados y
30

R⁵ puede significar hidroxilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, benzofilo, benciloxycarbonilo o nicotinoilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente
35 sus sales por adición de ácidos farmacológicamente

inocuas.

Como grupos alquilo (también en la medida en que sean componente de otros radicales) se consideran, si no se definen de otro modo, grupos alquilo ramificados y no
5 ramificados con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, de manera particularmente preferida con 1 a 6 átomos de carbono. A título de ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc. Si no se menciona de otro modo, por las denominaciones propilo.
10 butilo, pentilo o hexilo precedentemente mencionadas quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación propilo abarca los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo, la denominación butilo abarca n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, la denominación pentilo
15 abarca iso-pentilo, neo-pentilo, etc. Eventualmente, para la denominación de los radicales alquilo precedentemente mencionados se utilizan también abreviaturas habituales tales como Me para metilo, Et para etilo, etc.

Como grupos alqueno (también en la medida en que sean
20 componente de otros radicales) se mencionan grupos alqueno ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, en la medida en que éstos presenten al menos un doble enlace, por ejemplo se designan también los grupos alquilo antes mencionados en la
25 medida en que presenten al menos un doble enlace tal como, por ejemplo, vinilo (en la medida en que no se formen enaminas o enoléteres inestables), propenilo, iso-propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo.

Como grupos alquino (también en la medida en que sean
30 componente de otros radicales) se designan grupos alquino con 2 a 6 átomos de carbono, en la medida en que presenten al menos un triple enlace, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentenilo, hexinilo.

Como halógeno se designa, en general, flúor, cloro,
35 bromo o yodo.

Como grupos cicloalquilo C₃-C₆ se entienden, conforme a

la invención, radicales elegidos del grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptil y ciclooctilo.

Como heterociclos de 5, 6 ó 7 miembros, saturados o
5 insaturados, que, como heteroátomos, pueden contener nitrógeno, oxígeno o azufre, se mencionan, en la medida en que no se describan de otra manera en las definiciones, por ejemplo furano, tetrahydrofurano, tetrahydrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano,
10 tiofeno, dihidrotiofeno, tiolano, ditiolano, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, tetrazol, piridina, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepam,
15 oxazol, isoxazol, oxazina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazolidina, pudiendo estar sustituido el heterociclo tal como se indica en las definiciones.

Si no se menciona de otro modo, en los sustituyentes dialquilamino -N(alquilo C₁-C₄)₂, los dos grupos alquilo
20 pueden ser iguales o diferentes.

"=O" significa un átomo de oxígeno enlazado a través de un doble enlace.

Como se menciona al principio, los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención presentan una
25 actividad como inhibidores de triptasa. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se dirige a la utilización de los compuestos de la fórmula general (I) precedentemente definidos para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que
30 inhibidores de triptasa pueden desplegar una utilidad terapéutica.

Se prefiere conforme a la invención la utilización precedentemente mencionada de compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para la
35 prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas. Se prefiere particularmente la utilización

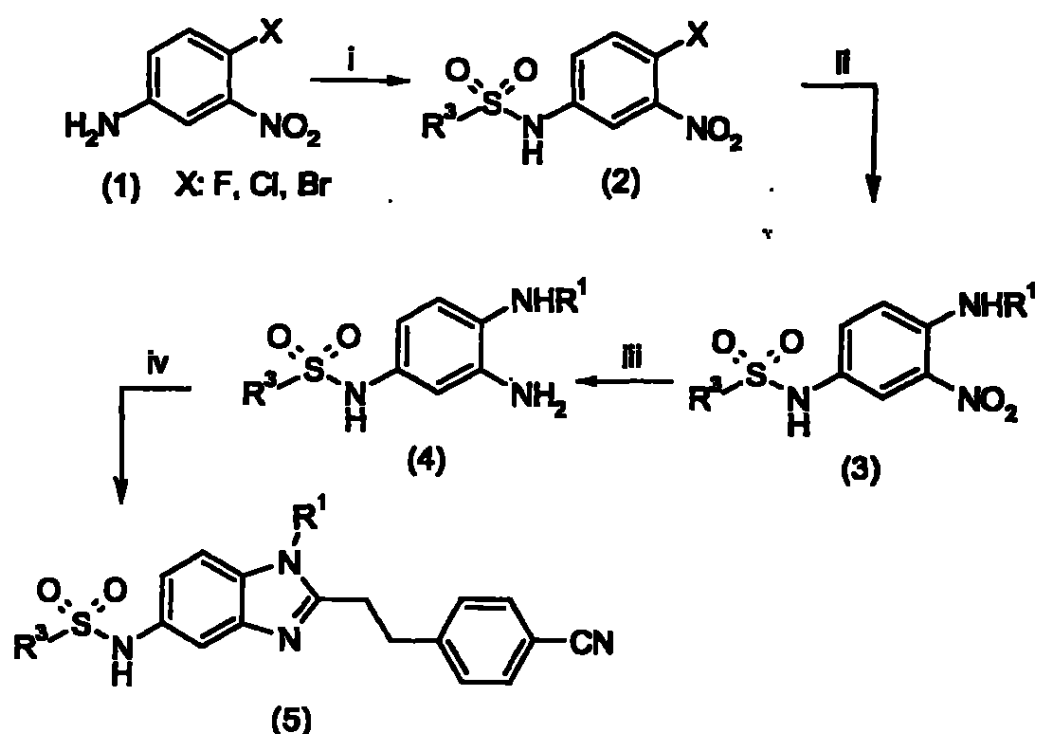
mencionada al comienzo de los compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, otitis alérgica, enfermedades gastrointestinales alérgicas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque anafiláctico, choque séptico, pulmón conmocionado (ARDS) y artritis. Además, es de interés la utilización mencionada al comienzo de los compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de fibrosis tales como fibrosis pulmonar, alveolitis fibrosante y cicatrización, de colagenosis tales como lupus eritematoso y esclerodermia, así como de arterioesclerosis, psoriasis y neoplasias.

La síntesis de los derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula (I), así como la de los profármacos de la fórmula general (II) se puede efectuar a través de diferentes vías de síntesis. En lo que sigue se representan a título de ejemplo posibles vías basándose en y utilizando métodos de síntesis química convencionales. A partir del Esquema 1 se representa un posible modo de proceder para constituir el cuerpo básico de bencimidazol de los compuestos conformes a la invención.

En una primera etapa (esquema, etapa i) se efectúa la reacción de 3-nitro-4-halógeno-anilinas (1) para dar las sulfonamidas (2).

30

35



Esquema 1:

Para ello, los compuestos (1) se recogen en un disolvente anhidro orgánico adecuado y, eventualmente, en presencia de una base orgánica y bajo enfriamiento se mezclan con el cloruro de ácido arilsulfónico deseado. Como disolventes orgánicos entran en consideración hidrocarburos halogenados tales como diclorometano o cloroformo, así como disolventes elegidos del grupo dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, piridina. Conforme a la invención, se prefiere la utilización de piridina o piridina en mezcla con diclorometano o cloroformo como disolvente. Si se efectúa la adición de una base orgánica, pasan a emplearse en primer término aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o también piridina. La adición del cloruro de ácido arilsulfónico se efectúa preferiblemente a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, de manera particularmente preferida entre -40°C y 20°C , de manera particu-

larmente preferida a -20°C hasta 10°C . Después de finalizada la reacción (aproximadamente 0,5-2 h), se elabora según procedimientos habituales. Una purificación de los compuestos (2) se puede efectuar eventualmente a través de cristalización en disolventes orgánicos no polares tales como, por ejemplo, dietiléter, éter de petróleo, eventualmente en mezcla con acetato de etilo.

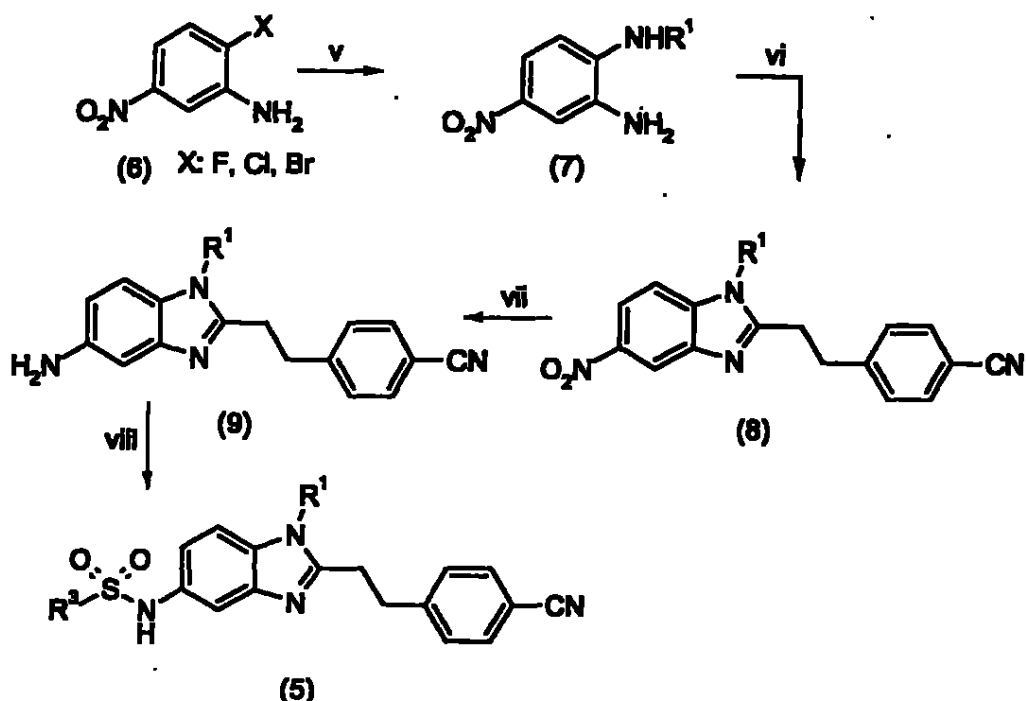
En una segunda etapa (Esquema 1, etapa ii) se efectúa la reacción de las sulfonamidas (2) para dar los compuestos (3). La aminólisis de los compuestos (2) con las aminas primarias $\text{R}^1\text{-NH}_2$ se efectúa en disolventes orgánicos adecuados tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetona o, eventualmente, también en agua o alcoholes, a la temperatura ambiente o en un intervalo de temperaturas de $30\text{-}80^{\circ}\text{C}$, preferiblemente $40\text{-}50^{\circ}\text{C}$.

La reducción del grupo nitro en los compuestos (4, Esquema 1, etapa iii) se consigue, por ejemplo, por hidrogenaciones catalíticas en disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, eventualmente también en mezcla con dimetilformamida, acetato de etilo, dioxano o ácido acético, a una presión de hidrógeno elevada o a presión normal, a temperaturas entre $0\text{-}50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a $20\text{-}40^{\circ}\text{C}$. En calidad de catalizadores entran en consideración catalizadores de hidrogenación habituales. Se prefieren paladio y níquel Raney. De acuerdo con la invención, entra particularmente en consideración el paladio. Particularmente preferido como catalizador es paladio sobre carbono (al 5%). Un modo de proceder alternativo para la reducción de los compuestos nitro (3) prevé la utilización de agentes reductores tales como $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ o SnCl_2 . Esta reacción se efectúa en disolventes próticos, orgánicos y miscibles con agua tales como alcoholes de cadena corta (metanol, etanol, isopropanol) o en una mezcla de los disolventes precedentemente mencionados con agua, eventualmente con ácido acético, dimetilformamida o acetato de etilo. La reacción se realiza habitualmente a temperatura elevada, preferiblemente bajo

reflujo del disolvente o mezcla de disolventes respectivo. Después de la conversión completa de los compuestos de partida (3) se elabora de modo habitual. Una purificación de los compuestos (4) se puede efectuar, por ejemplo, por cristalización en disolventes orgánicos no polares tales como dietiléter, éter de petróleo, eventualmente en mezcla con acetato de etilo.

En una cuarta etapa (Esquema 1, etapa iv), el cierre del anillo para dar los bencimidazoles (5) se consigue por reacción de los derivados de sulfonamida (4) con ácido p-cianofenilpropiónico en presencia de reactivos deshidratantes. La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano. Como agentes deshidratantes entran por ejemplo en consideración éster isobutílico de ácido clorofórmico, éster tetraetílico de ácido ortocarbónico, éster trimetílico de ácido ortoacético, 2,2-dimetoxipropano, tetrametoxisilano, oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, éster etílico de ácido 1,2-dihidro-2-etoxi-quinolin-1-carboxílico (BEDQ), éster i-propílico de ácido 1,2-dihidro-2-i-propiloxi-quinolin-1-carboxílico (IIDQ), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono. Eventualmente, se puede manifestar conveniente la adición de una base tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina, N-metil-morfolina o trietilamina. La reacción se efectúa habitualmente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 20 y 120°C.

Una vía alternativa para dar los compuestos (5) se representa a título de ejemplo en el Esquema 2.



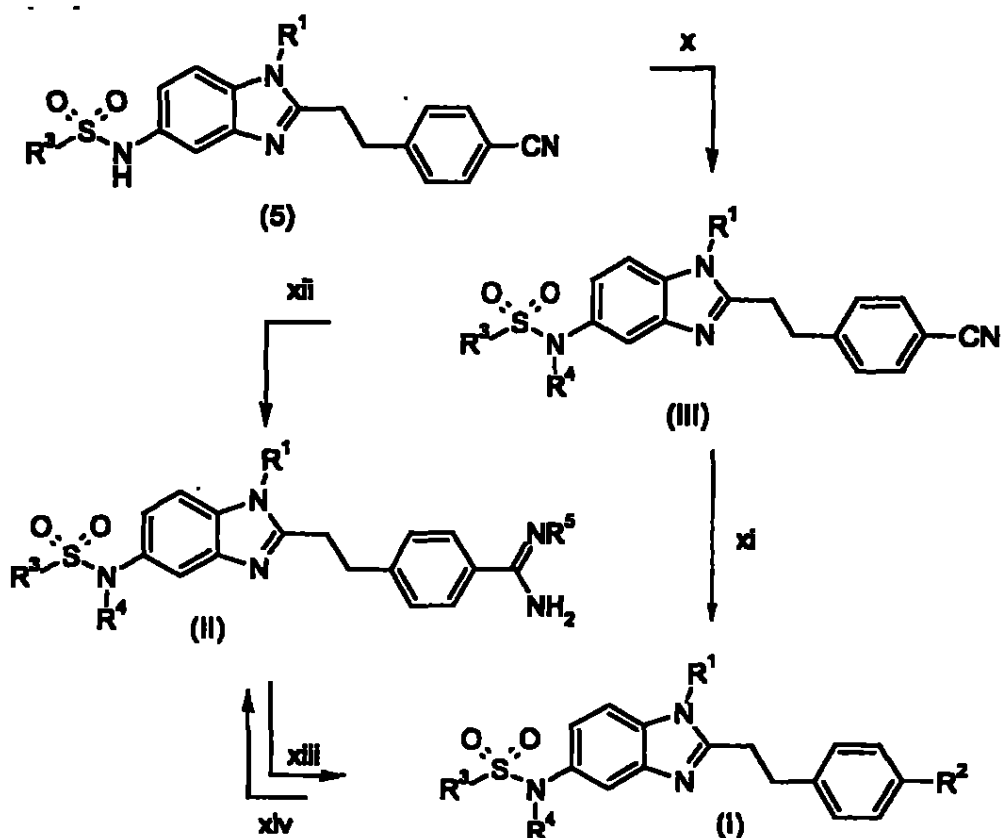
Esquema 2:

Partiendo de 2-halógeno-5-nitro-anilinas (6) se puede
 5 efectuar primeramente una aminolisis para dar los diaminoni-
 trobencenos (7) de acuerdo con el Esquema 2 (etapa v). La
 reacción de los compuestos (7) con ácido p-cianofenilpropió-
 nico conduce a los nitrobencimidazoles (8, etapa vi) que se
 pueden transformar de forma reductiva en los amino-bencimida-
 10 zoles (9) (etapa vii, Esquema 2). Los compuestos (5) se
 pueden obtener a partir de los amino-bencimidazoles (9) por
 reacción con los correspondientes cloruros de ácido arilsul-
 fónico (Esquema 2, etapa viii). La realización experimental
 de la síntesis esbozada conforme al Esquema 2 se consigue en
 15 analogía al modo de proceder descrito para las etapas i-iv
 (Esquema 1). La etapa v se lleva a cabo en analogía al modo
 de proceder según la etapa ii, la etapa vi en analogía al
 modo de proceder conforme a la etapa iv, la etapa vii en
 analogía al modo de proceder descrito para la etapa ii y, por

último, la etapa viii de manera correspondiente a la realización experimental según la etapa i.

Partiendo de los bencimidazoles (5) obtenibles de acuerdo con los Esquemas 1 y 2, se efectúa la formación de los compuestos intermedios de la fórmula (III, véase el Esquema 3) por reacción con los compuestos R^4 -Nu, representando Nu un grupo lábil nucleófilo tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, triflato de metil, p-toluenosulfonato, etc.

10



Esquema 3:

15 Alternativamente a ello, los compuestos intermedios (III) se pueden obtener partiendo de los compuestos (5), también en el sentido de una aminación reductiva, por

reacción con cetonas o aldehídos correspondientemente sustituidos en condiciones reductoras.

- Para la reacción de los compuestos (5) con $R^1\text{-Nu}$ conforme a la etapa x se procede como sigue. Un compuesto (5)
- 5 se disuelve en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, preferiblemente dimetilformamida y, de manera particularmente preferida, dimetilformamida anhidra, eventualmente absoluta. La solución, así obtenida, se mezcla con una base y con el
- 10 correspondiente agente alquilante $R^1\text{-Nu}$. Como bases entran en consideración los carbonatos de metal alcalinos o de metales alcalinotérreos del litio, sodio, potasio, calcio tales como carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y, preferiblemente, carbonato de potasio.
- 15 Además, se pueden emplear los hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos del litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, pero preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de calcio en alcoholes o agua. La mezcla de reacción se agita durante 0,5-8 h,
- 20 preferiblemente 1-4 h a temperatura elevada, preferiblemente a 50-120°C, de manera particular bajo reflujo del disolvente utilizado. Después de la conversión completa, se elabora por vía habitual, y el producto bruto obtenido se purifica por cristalización o cromatografía en gel de sílice.
- 25 Si los compuestos intermedios (III) se obtienen a partir de los compuestos (5) por aminación reductiva, se procede como sigue. En un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, metanol, etanol, tetrahidrofurano o tolueno se disuelve el compuesto (5) y se mezcla entre
- 30 0-60°C, preferiblemente a 20-40°C, con el correspondiente compuesto de carbonilo en presencia de un ácido, preferiblemente un ácido carboxílico, de manera particularmente preferida un ácido carboxílico de cadena corta, lo más preferido con ácido acético. A continuación, se efectúa la adición de
- 35 un agente reductor adecuado. Como agentes reductores entran en consideración, conforme a la invención, $\text{Na}[\text{HB}(\text{OAc})_3]$,

$\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$, NaBH_4 , Pd/C-H_2 , siendo preferido $\text{Na}[\text{HB}(\text{OAc})_3]$. Después de una elaboración habitual, se efectúa la purificación del producto por cristalización o cromatografía en gel de sílice.

5 De acuerdo con la etapa xi, a partir de los compuestos intermedios (III) se puede acceder a los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención. Para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención, en los que R^2 puede significar $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$,
10 se puede proceder de modo diferente.

Un compuesto de la fórmula general (I) se obtiene, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con un correspondiente alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o alcohol bencílico, eventualmente en mezcla con otro disolvente orgánico tal como,
15 por ejemplo, cloroformo, nitrobenceno o tolueno, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, o por reacción de una correspondiente amida con una sal de trialquiloxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio, en un disolvente tal como
20 cloruro de metileno, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre -10 y 50°C , pero preferiblemente a $0-20^\circ\text{C}$ y subsiguiente aminólisis, por ejemplo con una solución amoniaca alcohólica. Alternativamente a ello, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden obtener por reacción de un
25 compuesto de la fórmula general (III) con nucleófilos de azufre tales como, por ejemplo, sulfuro de hidrógeno, sulfuro de amonio o sodio, hidrogenosulfuro de sodio, disulfuro de carbono, tioacetamida o bistrimetilsililtioéter, eventualmente en presencia de bases tales como trietilamina, amoníaco,
30 hidruro de sodio o alcoholato de sodio, en disolventes tales como metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, piridina, dimetilformamida ó 1,3-dimetil-imidazoldin-2-ona a $20-100^\circ\text{C}$ y subsiguiente tratamiento con un agente de metilación adecuado tal como, por ejemplo, yoduro de metilo o dimetilsulfato, en
35 un disolvente tal como acetonitrilo o acetona, a temperaturas entre -10 y 50°C , pero preferiblemente a $0-20^\circ\text{C}$ y subsiguien-

te tratamiento con amoníaco, carbonato de amonio o cloruro de amonio en un alcohol adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc., a temperaturas entre -10 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C.

5 Además, se puede acceder a los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención mediante tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con hexametildisilazida de litio en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20 y
10 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C, y subsiguiente hidrólisis con ácido clorhídrico diluido a 0-5°C. Otra vía alternativa para dar los compuestos de la fórmula general (I) se consigue mediante tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con cloruro de amonio y trimetilaluminio en un
15 disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a temperaturas entre 20 y 150°C, pero preferiblemente a 110°C.

Compuestos de la fórmula general (I), en los que R² significa -CH₂-NH₂, se pueden obtener a partir de los compuestos
20 intermedios (III), por ejemplo por hidrogenación catalítica en níquel Raney. Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en disolventes orgánicos próticos tales como alcoholes de cadena corta (metanol, etanol o isopropanol), a temperaturas entre 10-40°C, preferiblemente 20-30°C a presión
25 normal.

Un compuesto de la fórmula general (II) se obtiene, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III, Esquema 3, etapa xii) con hidroxilamina en presencia de carbonatos o alcoholatos de los metales alcalinos o
30 alcalinotérreos en disolventes tales como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, eventualmente en mezcla con dioxano o tetrahidrofurano. Los alcoholatos se pueden preparar a partir de los respectivos metales alcalinos o hidruros de metales y del correspondiente alcohol. La reacción se lleva
35 a cabo preferiblemente a 20-100°C, de manera particularmente preferida a la temperatura de ebullición del disolvente uti-

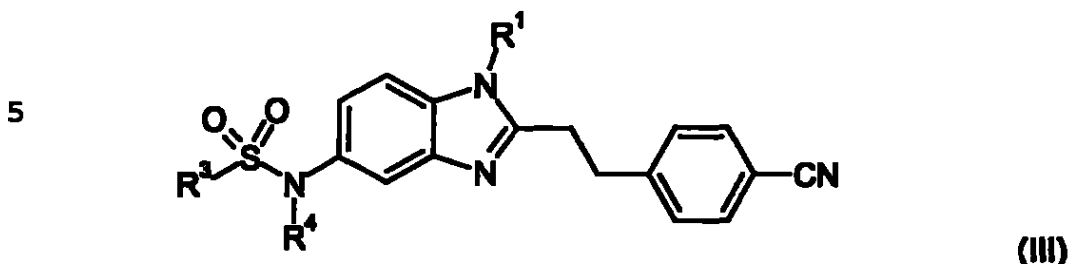
lizado. Alternativamente, se puede acceder a compuestos de la fórmula general (II) por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con un correspondiente alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o alcohol bencílico en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, por reacción de una correspondiente amida con una sal de trietiloxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre -10 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C y subsiguiente tratamiento con hidroxilamina en presencia de bases en un alcohol adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, etc., a temperaturas entre -10 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C.

Un compuesto de la fórmula general (I) se obtiene, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (II, Esquema 3, etapa xiii) con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación tal como níquel Raney o rodio/óxido de aluminio en agua o metanol, eventualmente con adición de ácidos tal como ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico, o mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de paladio/carbono en ácido acético/anhídrido de ácido acético a 20-50°C y a una presión de hidrógeno de 1-5 bar, preferiblemente a la temperatura ambiente y a la presión normal.

Los profármacos de acilo o alcoxicarbonilo (II) del compuesto de la fórmula general (I) se obtienen por reacción de los compuestos de la fórmula general (I) con los correspondientes cloruros de ácido en presencia de bases tales como, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, dietilisopropilamina o DBU en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

De manera correspondiente a su importancia central para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención, así como para la síntesis de los profármacos de fórmula general (II), otro aspecto de la

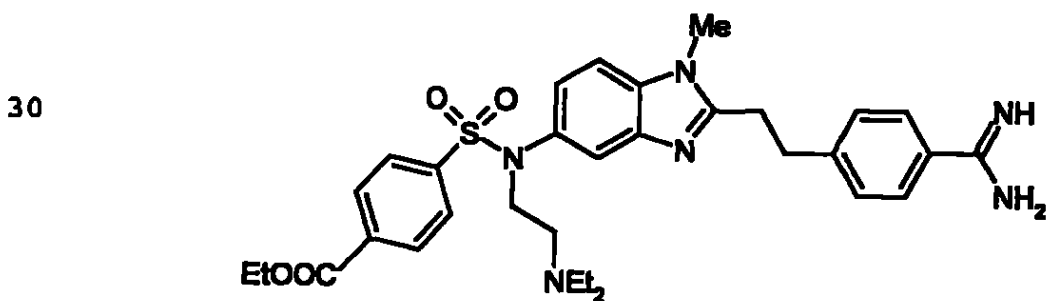
presente invención se dirige a los compuestos intermediarios de la fórmula general (III)



10 en la que los radicales R^1 , R^3 y R^4 pueden presentar el significado precedentemente mencionado. Los compuestos de la fórmula general (III) representan valiosos productos intermedios para la preparación de los derivados de bencimidazol de la fórmula general (I) conformes a la invención, así como
15 para la de los profármacos de la fórmula general (II) conformes a la invención.

En lo que sigue, se describen de forma más detallada modos de proceder ejemplares para la preparación de los compuestos conformes a la invención. Los siguientes ejemplos
20 de síntesis sirven exclusivamente para la explicación detallada, sin limitar a los mismos el objeto de la invención.

25 **Ejemplo 1:** hidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxicarbonyl-bencenosulfonamida)



- 29 -

a) N¹-metil-1,2-diamino-4-nitrobenceno

2-fluoro-5-nitro-anilina (15,0 g, 160 mmol) se recoge en 480 ml de solución acuosa de metilamina al 40%, y se agita durante 2,5 días a la temperatura ambiente y durante 2 h a 40-50°C. Se diluye con agua, el sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 26 g (97%); p.f.: 171-173°C;

b) 2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol

N¹-metil-1,2-diamino-4-nitrobenceno (8,3 g, 49,6 mmol) y ácido p-cianofenilpropiónico (9,6 g, 55 mmol) se recogen en 90 ml de POCl₃ y se calientan a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, el POCl₃ en exceso se mezcla con hielo/agua. Se alcaliniza con bajo agitación/enfriamiento con NH₃ y se agita durante 1 h a la temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se recristaliza en DMF.

Rendimiento: 11,7 g (76%); p.f.: 202-204°C;

c) 5-amino-2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol

2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol (5,5 g, 18 mmol) en 150 ml de THF/75 ml de metanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a presión normal con 1,0 g de Pd al 5%/C. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra no totalmente hasta sequedad, se diluye con 100 ml de acetonitrilo y se concentra hasta un volumen residual de 30 ml. La masa de cristales se enfría y se filtra. Los cristales se lavan con acetonitrilo frío y éter.

Rendimiento: 4,7 g (94%); p.f.: 187-192°C;

d) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-(4-carboxi-bencenosulfonamida)

10 mmol de 5-amino-2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol se recogen en 10 ml de piridina y se

- 30 -

enfrian hasta 10°C. El cloruro de ácido bencenosulfónico (aproximadamente 11 mmol) se añade gota a gota, bajo agitación, en el espacio de aproximadamente 20 min a 10-20°C. Se agita durante 30 min a TA y se vierte sobre hiel /agua.

- 5 Después de acidificar con HCl concentrado, se extrae con 50 ml de acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo remanente se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Rendimiento: 48%; p.f.: 158-160°C;

10

e) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-(4-etoxycarbonil-bencenosulfonamida)

- N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-(4-carboxi-bencenosulfonamida) (2,0 g, 4,3 mmol) se calienta
15 a reflujo durante 1,5 h en 10 ml de cloruro de tionilo. Se
diluye con 50 ml de acetato de etilo, el hidroccloruro del
cloruro de ácido cristalino se separa por filtración y se
lava con acetato de etilo/dietiléter. El sólido se suspende
en 40 ml de etanol y se calienta lentamente a reflujo. El
20 etanol se separa por destilación hasta la mitad, después del
enfriamiento se mezcla con hielo/agua y se alcaliniza bajo
agitación con solución acuosa de carbonato de potasio. Se
diluye con agua, el sólido se separa por filtración y se lava
con agua.

- 25 Rendimiento: 1,8 g (85%); p.f.: 160-163°C;

f) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-N-dietilaminoetil-(4-etoxycarbonil-bencenosulfonamida)

- 6,1 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-ben-
30 cimidazol-5-il}-(4-etoxycarbonil-bencenosulfonamida), cloruro
de dietilaminoetilo (1,2 g, 7,0 mmol), 4,0 g de carbonato de
potasio, así como cantidades catalíticas de yoduro de potasio
se calentaron durante aproximadamente 1,5 h a reflujo en 50
ml de dimetilformamida. Después del enfriamiento, se vierte
35 sobre hielo/agua, se extrae con 100 ml de acetato de etilo,
se seca y concentra. El residuo se filtra con diclorometano/

- 31 -

metan 1 a través de una columna de gel de sílice. Después de la concentración, se cristaliza en acetona/dietiléter.

Rendimiento: 80%; p.f.: 110-112°C;

5 g) Hidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxicarbonil-bencenosulfonamida)

5,7 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxicarbonil-bencenosul-
10 fonamida) se recogen en aproximadamente 120 ml de una solución etanólica saturada, enfriada a 0°C. Se agita hasta la disolución completa del educto y, a continuación, se mantiene durante una noche a 0-5°C. El etanol se separa por destilación a como máximo 40°C y el residuo se recoge en 100
15 ml de una solución amoníacal etanólica saturada a 0°C. Se agita durante 2 h a la temperatura ambiente, durante 3 h a 50-60°C, se mezcla con otros 30 ml de solución amoníacal saturada y se hierve durante 2 h a reflujo. Se mezcla con 50 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y se agita durante 30
20 min a la temperatura ambiente. Después de separar por destilación el disolvente en vacío, el residuo remanente se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Rendimiento: 76% (sólido amorfo);

masa: calc.: [604], enc.: [M+H]⁺ 605;

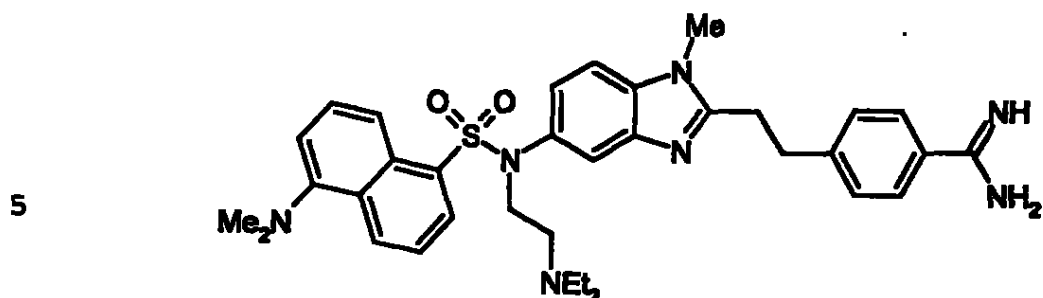
25 ¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,25; 9,02 (4H, 2s, H⁺; -C(=NH₂⁺)NH₂); 8,13-6,80 (11H, m, arilo-H); 4,35 (2H, qu, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 3,71 (3H, s, N-CH₃); 3,36 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,48 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 0,94 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

30

Ejemplo 2: dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

35

- 32 -



10 a) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-(dansilamida)

La reacción se efectúa partiendo de 8 mmol de 5-amino-2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol (obtenible conforme al Ejemplo 1, etapa c) en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, etapa d. El producto se

15 obtiene por cristalización en acetato de etilo.

Rendimiento: 83%; p.f.: 216-218°C;

20 b) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

La reacción se efectúa partiendo de 3,9 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-(dansilamida) en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, etapa f en dimetilformamida como disolvente. El producto se

25 obtiene por cristalización en acetato de etilo/dietiléter.

Rendimiento: 80%; p.f.: 143-145°C;

c) Dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

30 La reacción se efectúa partiendo de 3,0 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida) en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, etapa g. El producto se obtiene por cromatografía en gel de sílice.

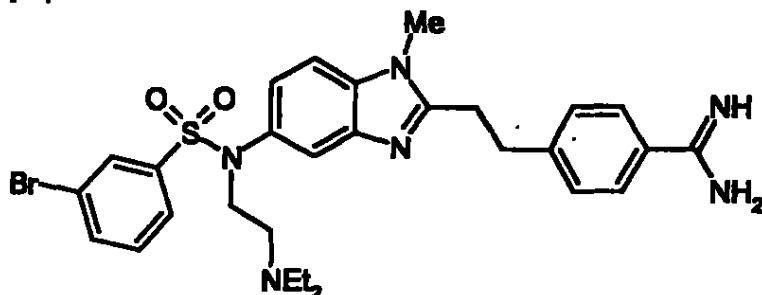
35 Rendimiento: 70% (sólido amorfo);
 masa: calc.: [625], enc.: [M+H]⁺ 626;

- 33 -

^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,43; 9,25 (4H, 2d, -C(=NH $_2^+$)NH $_2$); 8,60-6,91 (13H, m, arilo-H); 4,00; 2,78 (4H, 2m, N-CH $_2$ CH $_2$ N); 3,73 (3H, s, N-CH $_3$); 3,22 (4H, s, -CH $_2$ CH $_2$ -); 2,84 (6H, s, N-(CH $_3$) $_2$); 2,76 (4H, m, N-(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 0,94 (6H, m, N-(CH $_2$ CH $_3$) $_2$).

Si no se describe de otra forma, en analogía a los procedimientos descritos precedentemente o según procedimientos convencionales generalmente conocidos se obtuvieron, entre otros, los compuestos descritos a continuación.

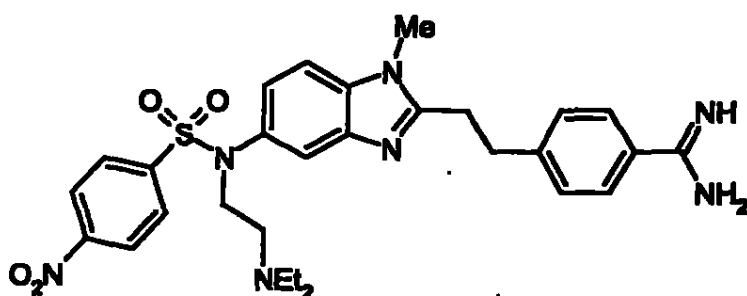
Ejemplo 3: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida)



Masa: calc.: [611], enc.: [M+H] $^+$ 611/613;

Ejemplo 4: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-nitro-bencenosulfonamida)

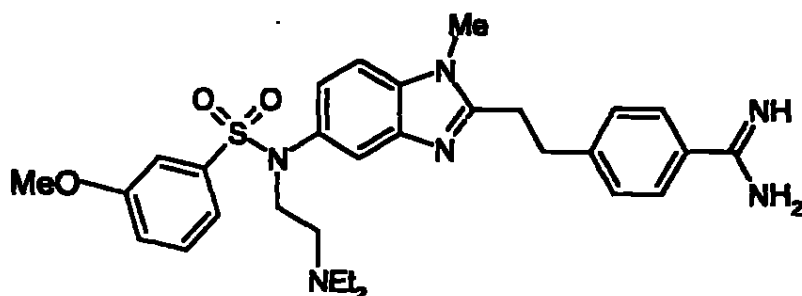
5



- 10 Rendimiento: 83% (sólido amorfo);
 masa: calc.: [577], enc.: [M+H]⁺ 578;
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,65; 9,47 (4H, 2s,
 -C(=NH₂⁺)NH₂); 8,64-7,04 (11H, m, arilo-H); 4,00; 2,80 (4H,
 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,84 (3H, s, N-CH₃); 3,52 (4H, s, -CH₂CH₂-);
 15 3,24 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1,02 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

- Ejemplo 5: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-
 -1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metoxi-ben-
 20 cenosulfonamida)

25

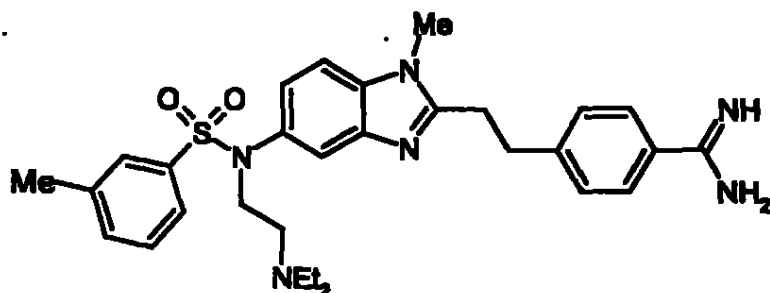


- 30 Masa: calc.: [562], enc.: [M+H]⁺ 563; [M+2H]²⁺ 282.
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,80; 9,45; 9,28 (5H, 3s, H⁺;
 -C(=NH₂⁺)NH₂); 7,49-6,93 (11H, m, arilo-H); 4,10; 3,14 (4H,
 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,78 (3H, s, N-CH₃); 3,74 (4H, s, OCH₃); 3,27
 (4H, s, -CH₂CH₂-); 3,12 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1,14 (6H, t, J =
 35 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

Ejemplo 6: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metil-bencenosulfonamida)

5

10



Masa: calc.: [546], enc.: $[M+H]^+$ 547; $[M+2H]^{2+}$ 274.

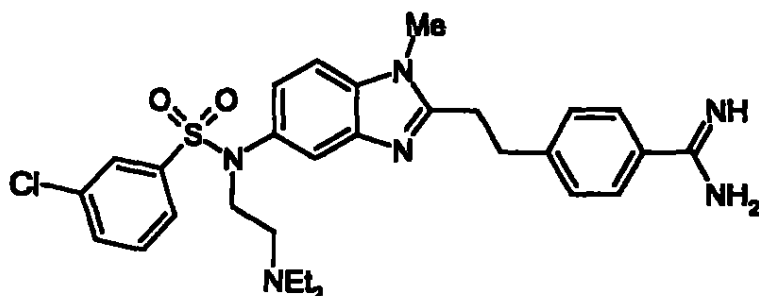
15 ^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,75-6,92 (11H, m, arilo-H); 4,03; 3,28 (4H, 2m, N- CH_2CH_2 -N); 3,72 (3H, s, N- CH_3); 3,25 (4H, s, - CH_2CH_2 -); 3,21 (4H, m, N-(CH_2CH_3) $_2$); 2,35 (3H, s, O- CH_3); 1,27 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH_2CH_3) $_2$).

20

Ejemplo 7: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-cloro-bencenosulfonamida)

25

30



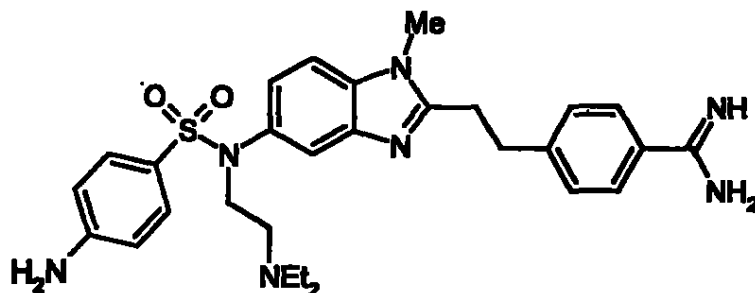
Masa: calc.: [567], enc.: $[M+H]^+$ 567, 569

35 ^1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6): δ = 10,76; 9,42; 9,24 (5H, 3s, H^+ ; -C(=NH $_2^+$)NH $_2$); 7,90-6,90 (11H, m, arilo-H); 4,13; 3,14 (4H, 2m, N- CH_2CH_2 -N); 3,76 (3H, s, N- CH_3); 3,25 (4H, s, - CH_2CH_2 -); 3,14 (4H, m, N-(CH_2CH_3) $_2$); 1,76 (6H, m, N-(CH_2CH_3) $_2$).

Ejemplo 8: tetrahidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-amino-bencenosulfonamida)

5

10



15

3,9 mmol de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-nitro-bencenosulfonamida) (Ejemplo 4) se hidrogenan en MeOH puro a la presión normal y a la temperatura ambiente en Pd/C (5%). El compuesto del enunciado se cristaliza en metanol/isopropanol con ácido clorhídrico concentrado.

Rendimiento: 74%; p.f.: 190-205°C;

20

masa: calc.: [547], enc.: [M+H]⁺ 548

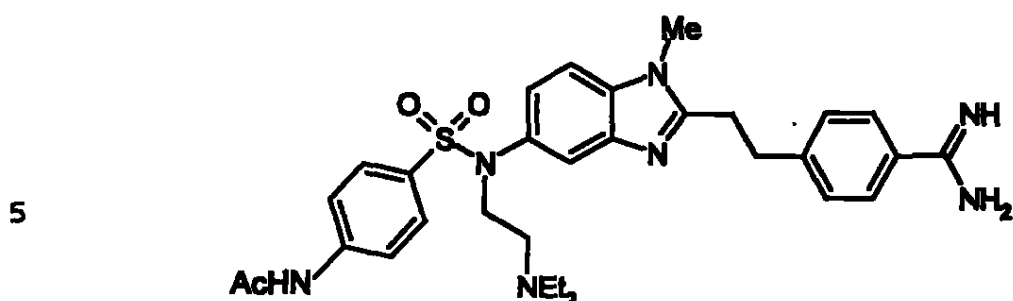
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,49; 9,32 (4H, 2s, -C(=NH₂⁺)NH₂); 7,25-6,57 (11H, m, arilo-H); 6,19 (2H, s, NH₂); 3,76 (3H, s, N-CH₃); 3,27 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,77 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 0,99 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

25

Ejemplo 9: N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-acetilamino-bencenosulfonamida)

30

35



10

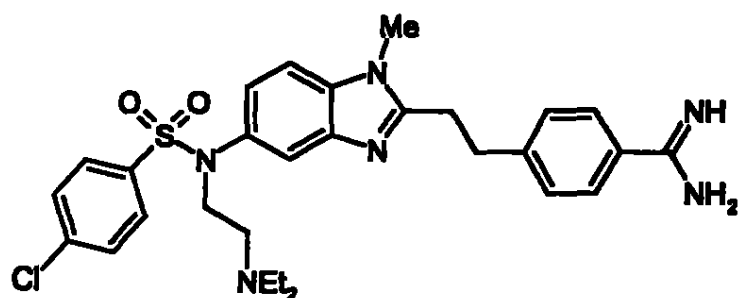
1,4 g (2,4 mmol) de tetrahidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-amino-bencenosulfonamida) (Ejemplo 8) en 5 ml de acetato de etilo y 0,5 ml de acetanhídrido se mantienen durante 1 h a la temperatura ambiente, se calientan brevemente hasta 30-40°C y se dejan durante otras 16 h a la temperatura ambiente. Se mezcla con 10 ml de agua y se concentra. El residuo se recoge en agua y se alcaliniza con solución acuosa de carbonato de potasio. Después de la adición de 5 ml de acetato de etilo, se agita bien a fondo y, al cabo de 1 h, el sólido precipitado se separa por filtración, se lava con agua, acetato de etilo y dietiléter. Rendimiento: 88%; masa: calc.: [589], enc.: [M+H]⁺ 590

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,97-6,93 (11H, m, arilo-H); 3,75 (3H, s, N-CH₃); 3,21 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,43 (4H, qu, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂); 2,13 (3H, s, CH₃-C=O); 0,85 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

30 Ejemplo 10: N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-cloro-bencenosulfonamida)

35

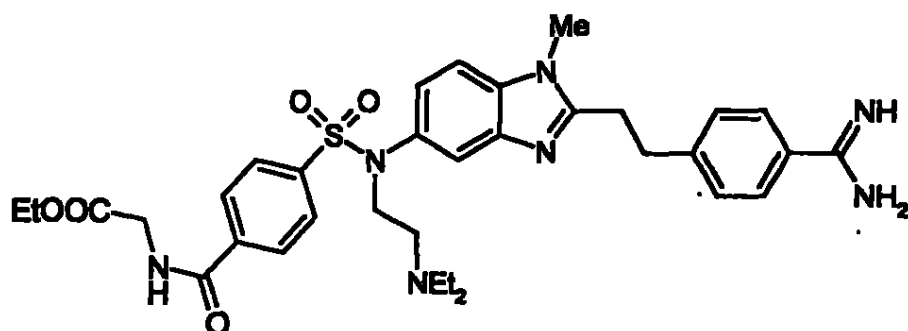
5



- 10 Rendimiento: 79%; p.f.: 88-90°C;
 masa: calc.: [567], enc.: [M+H]⁺ 567/569 (1 Cl)
¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD): δ = 7,67-6,96 (11H, m, arilo-H);
 3,76; 2,59 (4H, 2m, N-CH₂-CH₂-N); 3,63 (3H, s, N-CH₃); 3,21
 (4H, m, -CH₂-CH₂-); 2,51 (4H, qu, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂);
 15 0,95 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

- Ejemplo 11: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-
 -1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[4-etoxicarbo-
 20 nilmetilaminocarbonil-bencenosulfonamida]

25

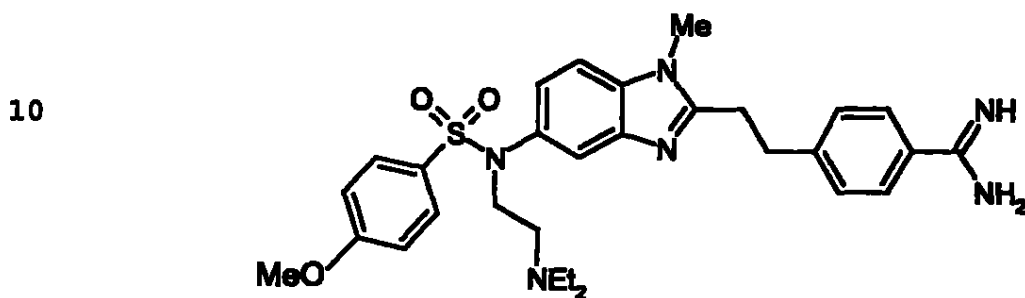


- 30 Rendimiento: 42%;
 masa: calc.: [661], enc.: [M+H]⁺ 662
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,30; 9,11 (4H, 2s,
 -C(=NH₂⁺)NH₂); 9,27 (1H, t, J = 5,8 Hz, NH-CH₂); 8,09-6,79
 (11H, m, arilo-H); 4,12 (2H, qu, J = 7,0 Hz; O-CH₂CH₃); 4,02
 35 (2H, d, J = 5,8 Hz, NH-CH₂-); 3,72 (3H, s, N-CH₃); 2,88 (4H,
 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,22 (4H, s, -CH₂CH₂-); 1,23 (3H, t, J = 7,0

- 39 -

Hz, OCH_2CH_3); 1,02 (6H, m, $\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$); 2,88 (4H, m, $\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$).

5 **Ejemplo 12:** hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-metoxi-bencenosulfonamida)



1,0 g (1,7 mmol) de N-{2-[2-(4-(amino-hidroximinometil)-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-metoxi-bencenosulfonamida) (obtenible en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 16) se recogen en 30 ml de ácido acético y 0,5 ml de acetanhídrido y se hidrogenan a la presión normal en presencia de Pd al 5%/C (0,3 g). El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra después de la adición de 5 ml de agua y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. El trihidrocloruro precipita en etanol/acetona con ácido clorhídrico concentrado y se lava con etanol/acetona.

Rendimiento: 0,6 g (52%); p.f.: 190-200°C;

masa: calc.: [562], enc.: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 563

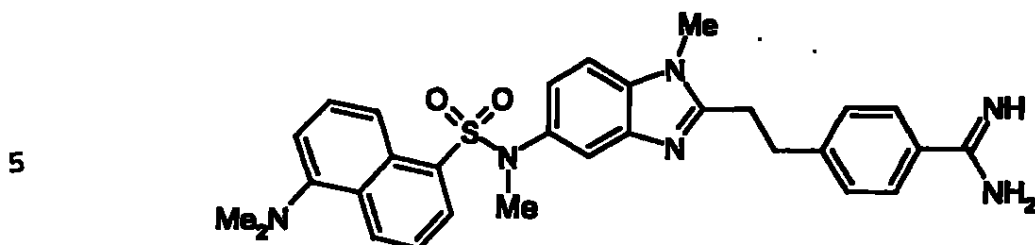
30 ^1H -RMN (250 MHz, CD_3OD): δ = 7,17 (11H, m, arilo-H); 4,19; 3,36 (4H, 2m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 4,05 (3H, s, OCH_3); 3,95 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,38 (4H, m, $\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 3,68; 3,36 (4H, 2m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1,34 (6H, t, $\text{J} = 7,0$ Hz, $\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$).

35

Ejemplo 13: hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-

- 40 -

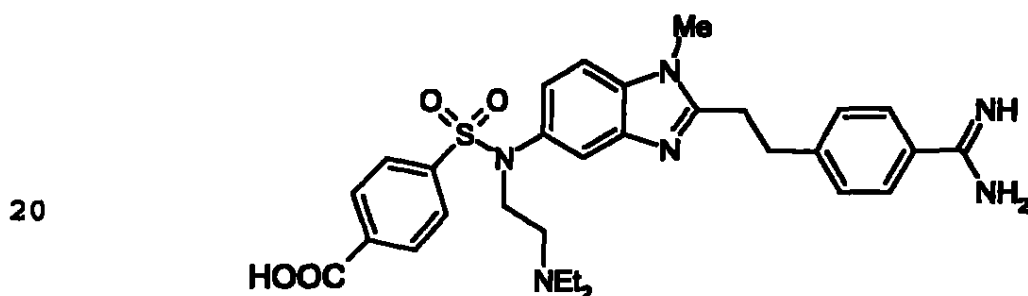
-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-metil-(dansilamida)



Rendimiento: 73%; p.f.: 222-225°C;

10 masa: calc.: [540], enc.: [M+H]⁺ 541.

Ejemplo 14: fumarato de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-
-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[4-carboxi-ben-
15 cenosulfonamida]

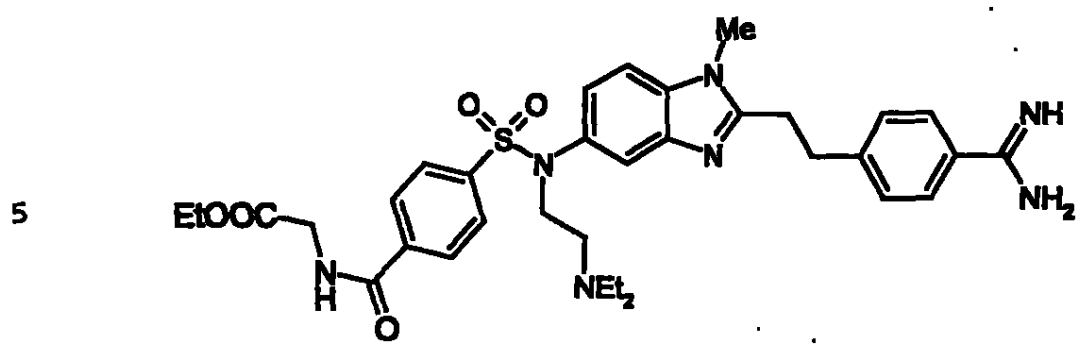


P.f.: 200-204°C;

25 masa: calc.: [576], enc.: [M+H]⁺ 577;

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,32; 9,36 (6H, 2s, H⁺; -C(=NH₂⁺)NH₂); 8,36-7,09 (11H, m, arilo-H); 6,77 (2H, s, ácido fumárico); 3,92; 2,74 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,89 (3H, s, N-CH₃); 3,44 (4H, s, -CH₂-CH₂-); 2,76 (4H, 2m, N-(CH₂CH₃)₂);
30 1,07 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

Ejemplo 15: N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimi-
dazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[4-carboximetilaminocarbonil-
35 -bencenosulfonamida]



10 P.f.: 205-210°C;
 masa: calc.: [663], enc.: [M+H]⁺ 634
¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD): δ = 8,04-6,94 (11H, m, arilo-H); 2H, s, N-CH₂; 3,88; 2,62 (4H, 2s, N-CH₂CH₂-N); 3,70 (3H, s, N-CH₃); 3,30 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,53 (4H, qu, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂); 0,95 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

15

20

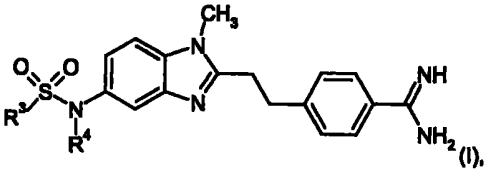
25

30

35

La siguiente Tabla recopila, en analogía a los Ejemplos precedentemente descritos, otros compuestos de la fórmula general (I) sintetizados de acuerdo con la invención.

5



10

Tabla 1:

Nº	-R ³	-R ⁴	Denominación química
16			Dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-dietil-aminoetil-[3,5-di-(trifluorometil)-benceno-sulfonamida]
17			Dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-2-dietil-aminoetil-(6-hidroxil-naft-2-il)sulfonamida)
18			Dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-2-dietil-aminoetil-[3-trifluorometil-benceno-sulfonamida]
19			Dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-2-dietil-aminoetil-[3-(1-metil-1-fenil-etil)-benceno-sulfonamida]

25

54

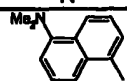
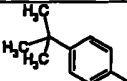
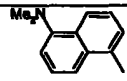
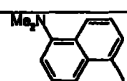
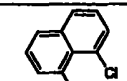
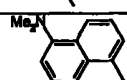
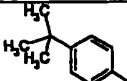
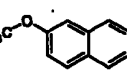
5

10

15

20

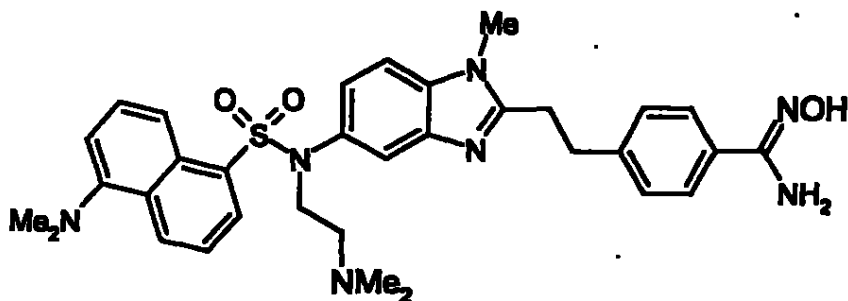
25

Nº	-R ³	-R ⁴	Denominación química
20			Dihidrocloruro de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-aminoetil-(danailamida)
21			Dihidrocloruro de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-diethyl-aminoetil-(4-terc-butil-benceno-sulfonamida)
22			Dihidrocloruro de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-pirid-2-ilmetil-(dansilamida)
23			Dihidrocloruro de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-pirid-3-ilmetil-(dansilamida)
24			Dihidrocloruro de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-diethyl-aminoetil-(8-cloro-naft-1-ilsulfonamida)
25			Dihidrocloruro de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-pirid-4-ilmetil-(dansilamida)
26			Dihidrocloruro de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-bencil-(4-terc-butil-bencenosulfonamida)
27			Diacetato de N-[2-[2-(4-Amidinofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il]-N-diethylamino-etil-(8-metoxi-naft-2-ilsulfonamida)

7

Ejemplo 35: N-{2-[2-(4-(amino-hidroximinometil)fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

5



10

2,3 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida), que se puede
 15 obtener en analogía al Ejemplo 1 (etapas a-f), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,0 g) y Na_2CO_3 (1,7 g) en 40 ml de metanol/tetrahidrofurano se calientan a reflujo durante 2 h. El disolvente se separa por destilación, el residuo se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La purificación se efectúa por cromatografía en gel de sílice.

20 Rendimiento: 47%;

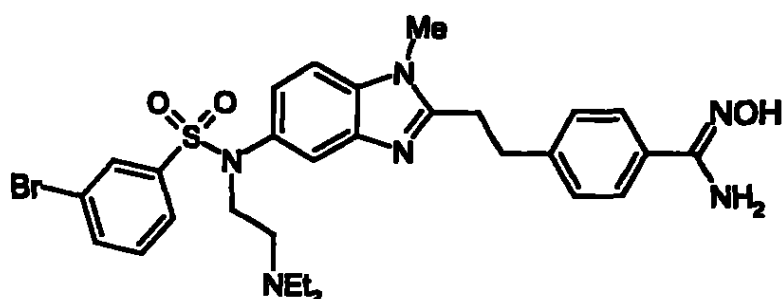
masa: calc.: [641], enc.: $[\text{M}+\text{H}]^+ 642$, $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} 322$

^1H -RMN (250 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,66$ (1H, s, OH); 8,62-6,96 (13H, m, arilo-H); 5,83 (2H, s, NH_2); 3,77; 2,40 (4H, 2m, N- CH_2CH_2 -N); 3,69 (3H, s, N- CH_3); 3,15 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 2,87 (6H, s, N- $(\text{CH}_3)_2$); 2,36 (4H, m, N- $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 0,78 (6H, m, N- $(\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2$).

30 **Ejemplo 36:** N-{2-[2-(4-(amino-hidroximinometil)fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida)

35

5



La preparación del compuesto del enunciado se consigue
 10 partiendo de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida), en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 16.

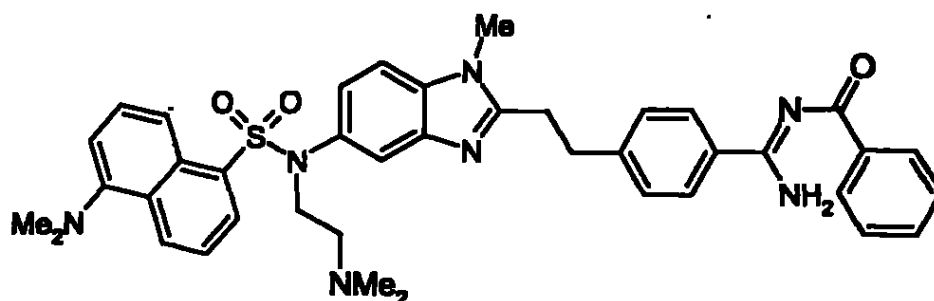
P.f.: 156°C;

masa: calc.: [627], enc.: [M+H]⁺ 627/629, [M+2H]²⁺ 315.

15

Ejemplo 37: N-{2-[2-(4-(amino-benzoilimino-metil)-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

20



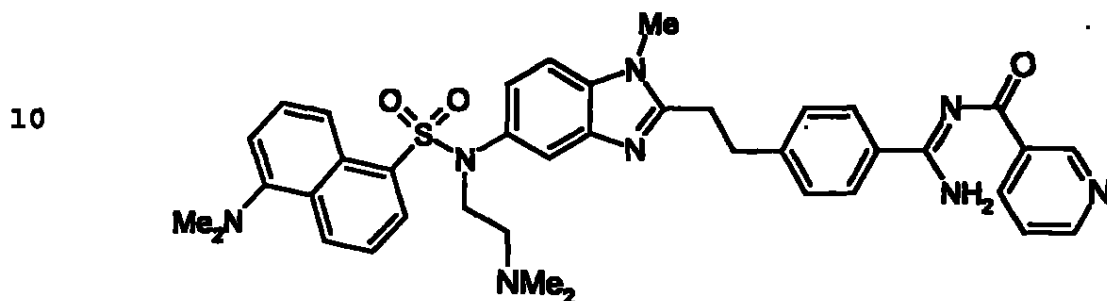
25

30 Dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida) (Ejemplo 2, 3,0 mmol) y TEA (48 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂, se mezclan a la temperatura ambiente, con agitación, con cloruro de benzoílo (3,3 mmol). Se agita a la temperatura ambiente
 35 hasta la conversión completa, se diluye con 50 ml de CH₂Cl₂, se lava con agua, se seca y concentra. El producto se

purifica mediante cristalización en t-butil-metil-éter.

Masa: calc.: [729], enc.: $[M+H]^+$ 730, $[M+2H]^{2+}$ 365.

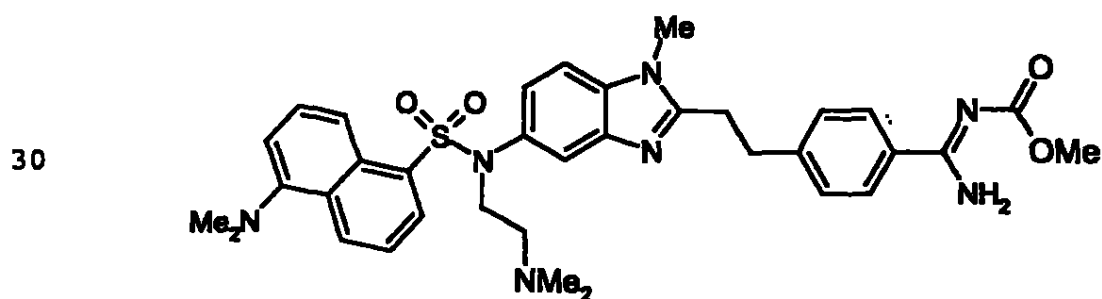
5 **Ejemplo 38:** N-{2-[2-(4-(amino-nicotinoilimino-metil)-fenil)-
-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansila-
mida)



Partiendo de dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-
-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansila-
mida) (Ejemplo 2) se consigue la síntesis del compuesto diana
en analogía al modo de proceder descrito para el Ejemplo 18,
20 con empleo de cloruro de ácido piridin-3-carboxílico.

Masa: calc.: [730], enc.: $[M+H]^+$ 731, $[M+2H]^{2+}$ 366.

25 **Ejemplo 39:** N-{2-[2-(4-(amino-metiloxycarbonilimino-metil)-
-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-
-(dansilamida)



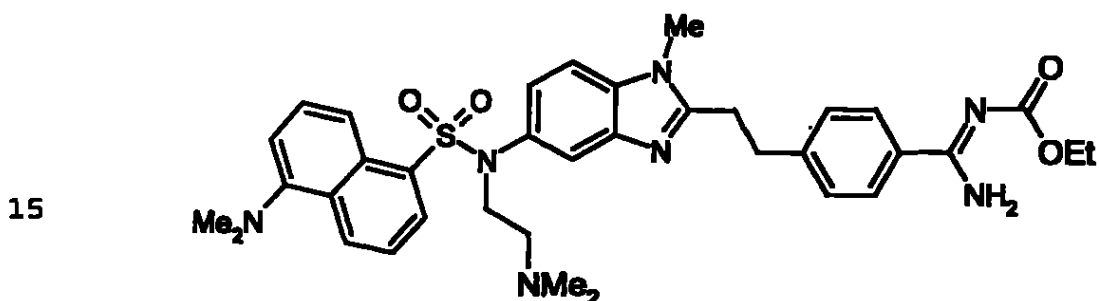
Partiendo de dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-

- 48 -

-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida) (Ejemplo 2) se consigue la síntesis del compuesto diana en analogía al modo de proceder descrito para el Ejemplo 18, con empleo de éster metílico del ácido clorofórmico.

5 Masa: calc.: [683], enc.: $[M+H]^+$ 684, $[M+2H]^{2+}$ 342.

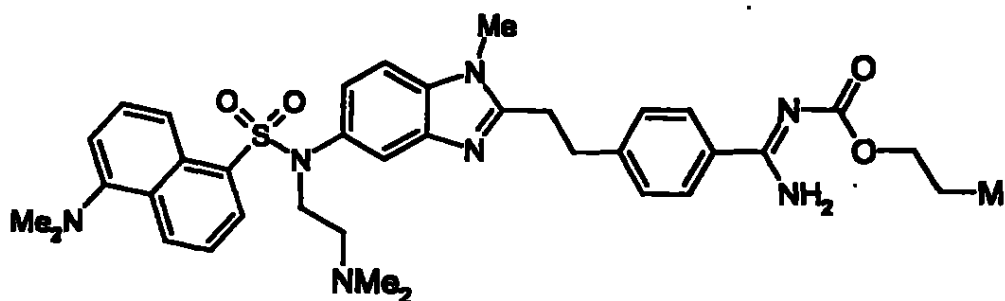
Ejemplo 40: N-{2-[2-(4-(amino-etiloxycarbonilimino-metil)-
-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-
10 -(dansilamida)



20 1,9 mmol de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida) (Ejemplo 2) en 20 ml de dimetilformamida se mezclan, a la temperatura ambiente con agitación, con éster etílico del ácido clorofórmico (0,9 mmol). Se agita durante 1 h a la temperatura
25 ambiente, se diluye con 75 ml de acetato de etilo, se lava con solución diluida de NaOH y con agua, se seca y concentra. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y, eventualmente, se cristaliza en acetato de etilo/dietiléter.

30 Rendimiento: 0,6 g (93%); p.f.: 136-139°C;
masa: calc.: [697], enc.: $[M+H]^+$ 698, $[M+2H]^{2+}$ 349.

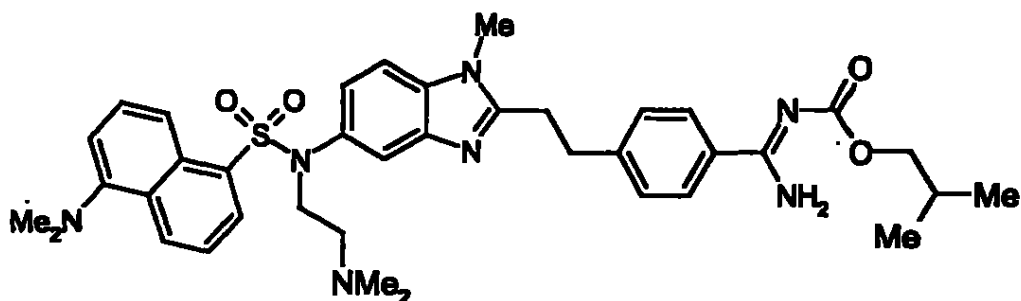
Ejemplo 41: N-{2-[2-(4-amino-propiloxycarbonilimino-metil)-
-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-
35 -(dansilamida)



Masa: calc.: [711], enc.: [M+H]⁺ 712, [M+2H]²⁺ 357.

5

Ejemplo 42: N-{2-[2-(4-amino-iso-butiloxycarbonilimino-metil)-fenil]-etil}-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

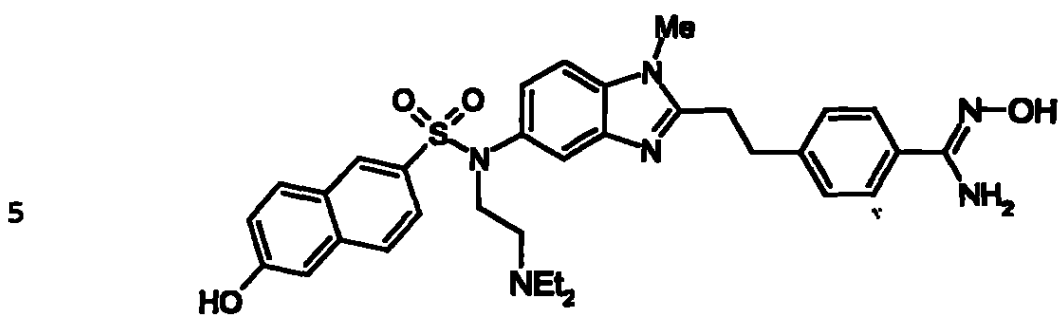


10

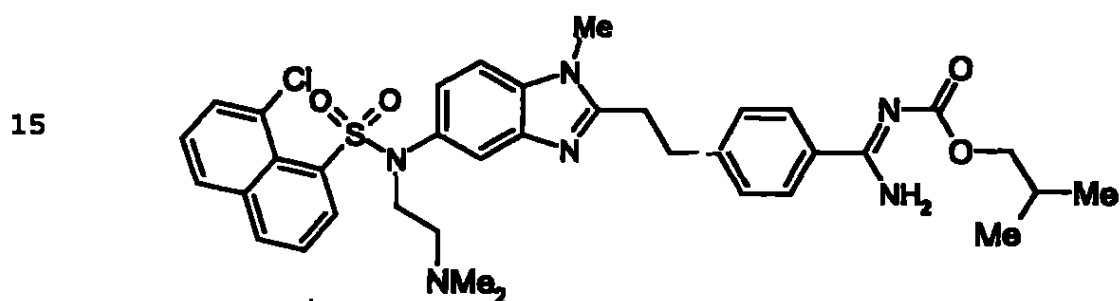
Masa: calc.: [725], enc.: [M+H]⁺ 726, [M+2H]²⁺ 364.

15 **Ejemplo 43:** N-{2-[2-(4-(amino-hidroximinometil)-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(6-hidroxi-naft-2-il-sulfonamida)

20

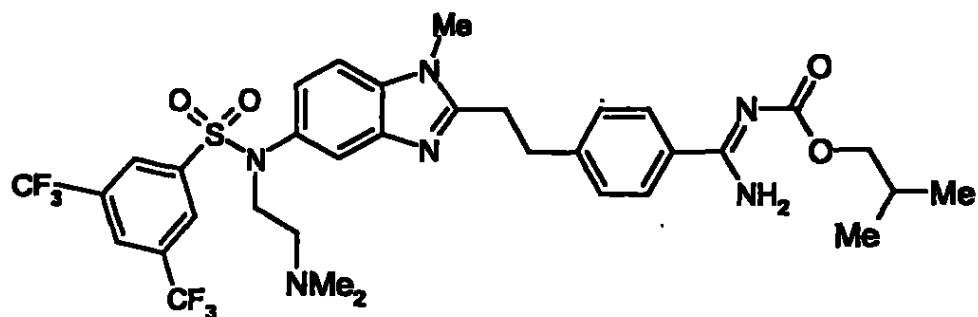


10 **Ejemplo 44:** N-{2-[2-(4-(amino-iso-butiloxycarbonilimino-
-metil)-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilami-
noetil-(8-cloronaft-1-il)sulfonamida)



20

Ejemplo 45: N-{2-[2-(4-amino-iso-butiloxycarbonilimino-
-metil)-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilami-
25 noetil-(3,5-di-(trifluorometil)-bencenosulfonamida)



Los compuestos conformes a la invención se distinguen por su actividad inhibidora de triptasa. La citada capacidad de inhibir triptasa se investigó mediante la siguiente descripción del ensayo.

- 5 La determinación se lleva a cabo en tampón Tris HCl (100 mM), que contiene adicionalmente calcio (5 mM) y heparina (100 mg/ml), a pH 7,4. Como patrón se emplea rh beta triptasa que, por ejemplo, se puede adquirir en el comercio de Pro-mega. Como sustrato sirve N-p-tosil-Gly-Pro-Lys-para-nitroa-
- 10 nilina en una concentración de 0,6 mM. El sustrato se digiere mediante triptasa, resultando p-nitroanilina que puede ser medida a 405 nm. Habitualmente, se elige un tiempo de incubación de 5 minutos y una temperatura de incubación de 37°C. Como actividad enzimática se emplean 0,91 U/ml. La determina-
- 15 ción se efectúa en un autoanalizador (Cobas Bio) de la firma Hofmann LaRoche. Las sustancias inhibidoras potenciales se emplean en el rastreo en concentraciones de 10 μ M, indicándose la inhibición de la triptasa en porcentaje. En el caso de una inhibición de más del 70%, se determina la CI_{50} (concentración a la que se inhibe en un 50% la actividad enzimática). Después de una incubación previa durante 5 minutos de las sustancias inhibidoras potenciales, se añade el sustrato para el inicio de la reacción, tomándose la formación de p-
- 20 -nitroanilina después de 5 minutos, después de someter a ensayo la linealidad, como medida de la actividad enzimática.
- 25

Los datos (valores CI_{50}), obtenidos después de realizar el ensayo precedentemente descrito se pueden deducir de la Tabla 2:

30 Tabla 2:

Ejemplo	CI_{50} [μ M]
1	0,0097
2	0,011
3	0,017

5	4	0,023
	5	0,024
	6	0,03
	7	0,03
	8	0,034
10	9	0,044
	10	0,049
	16	0,025
	17	0,280
	18	0,043
15	19	0,0088
	20	0,022
	21	0,0041
	22	0,014
	23	0,013
20	24	0,013
	25	0,036
	26	0,0076
	27	0,0173
	28	0,044
	29	0,052

Los inhibidores de triptasa conformes a la invención se pueden administrar por vía oral, transdermal, por inhalación o parenteral. En este caso, los compuestos conformes a la invención se presentan como componentes activos en formas de administración habituales, por ejemplo en composiciones que en esencia se componen de un soporte farmacéutico inerte y una dosis eficaz del principio activo tales como, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, sellos, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios, sistemas transdermales, etc. En el caso de una administración

oral, una dosis eficaz de los compuestos conformes a la invención se encuentra entre 1 y 100, preferiblemente entre 1 y 50, de manera particularmente preferida entre 5-30 mg/dosis y, en el caso de administración intravenosa o
5 intramuscular, entre 0,001 y 50, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/dosis. Para la inhalación son adecuadas soluciones conformes a la invención que contienen 0,01 a 1,0, preferiblemente 0,1 a 0,5% de principio activo. Para la aplicación por inhalación se prefiere el empleo de polvos. Asimismo, es
10 posible emplear los compuestos conformes a la invención en forma de solución para infusión, preferiblemente en una solución de cloruro de sodio fisiológica o una solución de sal nutricia.

Los compuestos conformes a la invención pueden acceder
15 a su aplicación solos o en combinación con otros principios activos conformes a la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Formas de aplicación adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o
20 polvos dispersables. Los correspondientes comprimidos pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcladura del o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o
25 ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden componerse también de
30 varias capas.

De manera correspondiente, las grageas se pueden preparar por revestimiento de núcleos preparados análogamente a los comprimidos con agentes utilizados habitualmente en revestimientos para grageas, por ejemplo colidón o goma laca,
35 goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir un efecto de depósito o para evitar incompatibili-

dades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De la misma forma, la envuelta de la gragea puede consistir también en varias capas para conseguir un efecto de depósito, pudiendo utilizarse los coadyuvantes antes mencionados en el caso de los comprimidos.

Zumos de los principios activos o bien combinaciones de principios activos conformes a la invención pueden contener adicionalmente todavía un agente edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de manera habitual, por ejemplo bajo adición de agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y se envasan en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos o bien combinaciones de principios activos se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolos en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con agentes de soportes previstos para ello tales como grasas neutras o polietilenglicol o bien sus derivados.

Una dosis diaria terapéuticamente eficaz oscila entre 1 y 800 mg, preferiblemente 10-300 mg por adulto.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

35

Ejemplos de formulación farmacéuticos

A) Comprimidos por comprimido

	Principio activo	100 mg
	Lactosa	140 mg
5	Almidón de maíz	240 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
		500 mg

- 10 El principio activo finamente molido, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el
- 15 estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B) Comprimidos por comprimido

20	Principio activo	80 mg
	Almidón de maíz	190 mg
	Lactosa	55 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
25	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		400 mg

- 30 El principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y con el resto del almidón de maíz y agua se elabora para dar un granulado que se seca y tamiza. A ello se añade el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y
- 35 la mezcla se prensa para dar comprimidos de tamaño adecuado.

C) Grageas por gragea

	Principio activo	5 mg
	Almidón de maíz	41,5 mg
5	Lactosa	30 mg
	Polivinilpirrolidona	3 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

10 El principio activo, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona se mezclan bien y se humedecen con agua. La masa húmeda se prensa a través de un tamiz con una anchura de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y el granulado se bate a continuación a través del mismo tamiz. Después
15 de aportar por mezcladura estearato de magnesio, se prensan en una máquina para formar comprimidos núcleos de grageas abombados con un diámetro de 6 mm. Los nucleos de gragea, así preparados, se revisten de manera conocida con una capa que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acaba-
20 das se pulen con cera.

D) Cápsulas por cápsula

	Principio activo	50 mg
25	Almidón de maíz	268,5 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
		320 mg

30 La sustancia y el almidón de maíz se mezclan y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y seca. El granulado seco se tamiza y se mezcla con estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

35 E) Solución para ampolla

Principio activo	50 mg
Cloruro de sodio	50 mg
Agua para inyección	5 ml

5 El principio activo se disuelve al pH propio o, eventual-
 tualmente a pH 5,5 a 6,5, en agua y se mezcla con clorur de
 sodio como isotónico. La solución obtenida se filtra hasta
 estar exenta de pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas
 bajo condiciones asépticas, las cuales se esterilizan y
10 funden a continuación. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y
 50 mg de principio activo.

F) Supositorios

15 Principio activo	50 mg
Grasa sólida	<u>1650 mg</u>
	1700 mg

 La grasa dura se funde. A 40°C se dispersa homogéneamen-
20 te la sustancia activa molida. Se enfría hasta 38°C y se
 vierte en moldes para supositorios débilmente pre-enfriados.

25

30

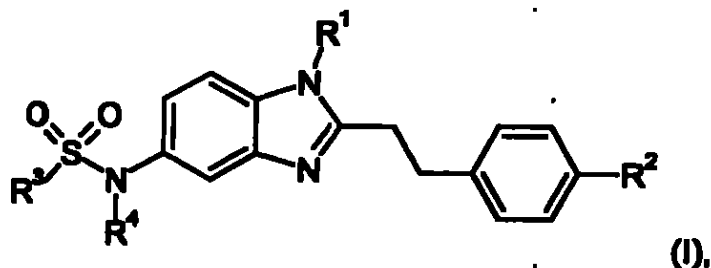
35

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de bencimidazol de la fórmula general (I)

5

10



en donde

15 R^1 puede significar un radical elegido del grupo alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 , fenoxi, $COOH$, halógeno, $-CO(alcoxi\ C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CO-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CO-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ o alcoxi C_1-C_4 -fenoxi, o

20 un cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente enlazado a través de un puente de alquilenilo C_1-C_4 , que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o

25 fenil-alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o

30 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilenilo C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que

35 puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o bencilo;

- R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;
- R^3 puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, furano, benzofurano, tiofeno y benzotiofeno que está sustituido,
- 5 en cada caso una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, -alquil C_1-C_4 -halógeno, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, NO_2 , hidroxilo, $-CF_3$, $-NHCO$ -alquilo C_1-C_4 , $-COOH$, $-COO$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CON$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-CONH$ (alquil C_1-C_4)- $-COO$ (alquilo C_1-C_4) y fenil-alquilo C_1-C_6 , pudiendo estar sustituido el sustituyente fenil-alquilo C_1-C_6 , por su parte, con un radical elegido del grupo alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, halógeno, CF_3 y alquilo C_1-C_6 ;
- 10 R^4 puede significar hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con
- 20 alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo; cicloalquilo C_3-C_6 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$,
- 25 o fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, -alquil C_1-C_4 - NH_2 , $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$,
- 30 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas,
- 35

así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

2.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en donde

- 5 R^1 puede significar alquilo C_1-C_6 que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 , fenoxi, $COOH$, halógeno, $-CO(alcoxi\ C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CO-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CO-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NH_2$,
 10 $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ o alcoxi C_1-C_4 -fenoxi, o
 un cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente enlazado a través de un puente de alquilenilo C_1-C_4 , que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o
 15 varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
 fenil-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
 20 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilenilo C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que
 25 puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o bencilo;
 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;
 R^3 puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo y
 30 benzotienilo que está sustituido, en cada caso una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, $-alquil\ C_1-C_4$ -halógeno, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, NO_2 , hidroxilo, $-CF_3$, $-NHCO-alquilo\ C_1-C_4$, $-COOH$,
 35 $-COO(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CONH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CON(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-CONH(alquil\ C_1-C_4)-COO(alquilo\ C_1-$

-C₄) y fenil-alquilo C₁-C₄, pudiend estar sustituido el sustituyente fenil-alquilo C₁-C₄, por su parte, con un radical elegido del grupo alcoxi C₁-C₄, hidroxí, halógeno, CF₃ y alquilo C₁-C₄;

- 5 R¹ puede significar hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C₁-C₄ o a través de un puente de alquilen C₁-C₄-CO, que puede contener eventualmente uno, dos tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C₁-C₄, bencilo o piridilo;
- 10 cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o
- 15 fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂,
- 20 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

3.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en donde

- 30 R¹ puede significar alquilo C₁-C₆ que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C₁-C₄, CF₃, fenoxi, COOH, -CO(alcoxi C₁-C₄), -CONH₂, -CO-NH(alquilo C₁-C₄), -CO-N(alquilo C₁-C₄)₂ o alcoxi C₁-C₄-fenoxi, o
- 35 un cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente enlazado a través

- de un puente de alquilenos C_1-C_4 , que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
- 5 fenil-alquilo C_1-C_4 , que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
- 10 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilenos C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o bencilo;
- 15 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;
- R^3 puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo y naftilo, que está sustituido, en cada caso una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos
- 20 del grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, CF_3 , -alquil C_1-C_4 -halógeno, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4)₂, NO_2 , hidroxilo, $-CF_3$, $-NHCO$ -alquilo C_1-C_4 , $-COOH$, $-COO$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CON$ (alquilo C_1-C_4)₂, $-C(CH_3)_2$ -fenilo, pudiendo estar
- 25 sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, y $-CONH$ (alquil C_1-C_4)- COO (alquilo C_1-C_4);
- R^4 puede significar un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los
- 30 radicales $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo)₂, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo)₂, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo)₂, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo)₂, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o
- un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de
- 35 alquilenos C_1-C_4 o a través de un puente de alquilenos C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente otros uno o dos

- 63 -

- heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo; ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo que, en cada caso, están sustituidos con uno o dos de los radicales
- 5 $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo) $_2$, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo) $_2$, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo) $_2$, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo) $_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o fenilo, bencilo o feniletilo que están sustituidos en el
- 10 anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo) $_2$, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo) $_2$, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo) $_2$, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo) $_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$,
- 15 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 4.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de
- 20 las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde
- R^1 puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo que en cada caso pueden estar sustituidos con uno de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, CF_3 , fenoxi, $COOH$, $CONH_2$, $CONHMe$ o metoxi-fenoxi, o
- 25 bencilo, feniletilo o fenilpropilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o CF_3 , o
- 30 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo;
- 35 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;

- R³** puede significar fenilo, bencil o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos, una o dos veces, con uno o dos de los radicales elegidos del grupo metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, -CF₃, -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo, -Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo, -CONH-CH₂-COOetilo, -CONH-CH₂CH₂-COOH, -CONH-CH₂CH₂-COOmetilo, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, y -CONH-CH₂CH₂-COOetilo;
- R⁴** puede significar un radical elegido del grupo etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, que puede estar sustituido, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquileo C₁-C₄, que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo, o ciclopentilo o ciclohexilo que puede estar sustituido, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

- 5 5.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en donde
- R¹ puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, preferiblemente metilo;
- 10 R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;
- R³ puede significar fenilo o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, CF₃, -NH₂, -NHmetilo,
- 15 -NHetilo, -Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de
- 20 halógeno o grupos hidroxilo, y -CONH-CH₂-COO-etilo;
- R⁴ puede significar etilo o propilo, que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales -NH₂, -N(metilo)₂, -N(etilo)₂, -N(n-propilo)₂ o -C(=NH)NH₂, o un heterociclo nitrogenado de 5, 6 ó 7 miembros,
- 25 saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de metileno o etileno, que puede contener un oxígeno como otro heteroátomo y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo, o
- 30 ciclopentilo o ciclohexilo que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales -NH₂, -N(metilo)₂, -N(etilo)₂, -N(n-propilo)₂ o -C(=NH)NH₂, o bencilo que está sustituido en el anillo de fenilo con uno de los radicales -NH₂, -N(metilo)₂, -N(etilo)₂, -N(n-propilo)₂ o -C(=NH)NH₂, eventualmente en forma de sus
- 35 tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus

diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

6.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de
5 las reivindicaciones 1 a 5, en donde

R¹ puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, preferiblemente metilo;

R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;

10 R³ puede significar fenilo, que está sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, CF₃, y/o un radical elegido de -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo, -Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo, -C(CH₃)₂-fenilo, pudiendo estar sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo; o naftilo, que
15 está sustituido con -Nmetilo₂ o cloro;

20 R⁴ puede significar dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo o dietilaminopropilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
25

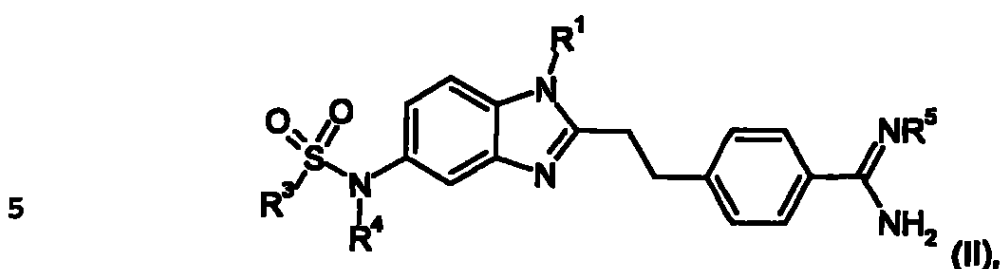
7.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

30 R¹ puede significar metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo;

R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;

35 R³ puede significar fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, CF₃, y/o un radical del grupo -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo,

- Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetil, -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo, -C(CH₃)₃-fenilo, pudiendo estar
- 5 sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxil, y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo, o naftilo, que está sustituido con -Nmetilo₂ o cloro;
- R⁴ puede significar dimetilaminoetilo o dietilaminoetilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos,
- 10 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 8.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde
- 15 R¹ puede significar metilo;
- R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;
- R³ puede significar fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, terc-butilo, metoxi, cloro, bromo, CF₃, y/o un radical del
- 20 grupo -NH₂, NO₂, -NHCO-metilo, -COOetilo, -CONH-CH₂-COOH, -C(CH₃)₃-fenilo, pudiendo estar sustituido este grupo fenilo con uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxil, y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo, o
- 25 naftilo, que está sustituido con -Nmetilo₂ o cloro;
- R⁴ puede significar dietilaminoetilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos
- 30 farmacológicamente inocuas.
- 9.- Profármacos de la fórmula general (II)



en donde

10 R^1 y R^4 pueden presentar los significados mencionados conforme a las reivindicaciones 1-8 y

R^3 puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 o significa alquilo C_1-C_4 que está sustituido con un radical elegido del grupo $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NCOO\text{-alquil } C_1-C_{12})NH_2$ o $-C(=NCOO\text{-alquil } C_1-C_6\text{-fenil})NH_2$;

15

R^5 puede significar hidroxí, $-COO\text{-alquilo } C_1-C_{12}$, $-CO\text{-fenilo}$, $-CO\text{-piridilo}$ o $-COO\text{-alquil } C_1-C_6\text{-fenilo}$, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo precedentemente mencionado en cada caso con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , OH, halógeno o CF_3 , eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

20

25 10.- Profármacos de la fórmula general (II) según la reivindicación 9, en donde

R^3 puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 o significa alquilo C_1-C_4 que está sustituido con un radical elegido del grupo $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NCOO\text{-alquil } C_1-C_6)NH_2$ o $-C(=NCOO\text{-alquil } C_1-C_6\text{-fenil})NH_2$;

30

R^5 puede significar hidroxí, $-COO\text{-alquilo } C_1-C_6$, $-CO\text{-fenilo}$, $-CO\text{-piridilo}$ o $-COO\text{-alquil } C_1-C_6\text{-fenilo}$, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo precedentemente mencionado en cada caso con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , OH, halógeno o CF_3 , eventualmente en

35

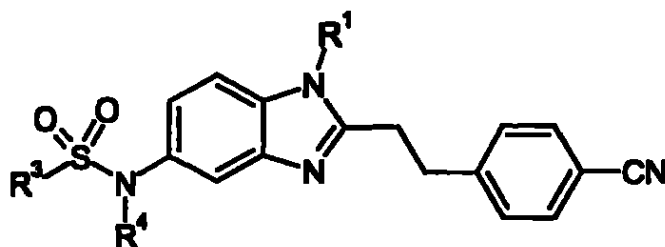
forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

5 11.- Profármacos de la fórmula general (II) según la reivindicación 9 ó 10, en donde

R⁵ puede significar hidroxilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, benzofilo, benciloxycarbonilo o nicotinoilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

12.- Compuestos de la fórmula general (III)

15



20

(III)

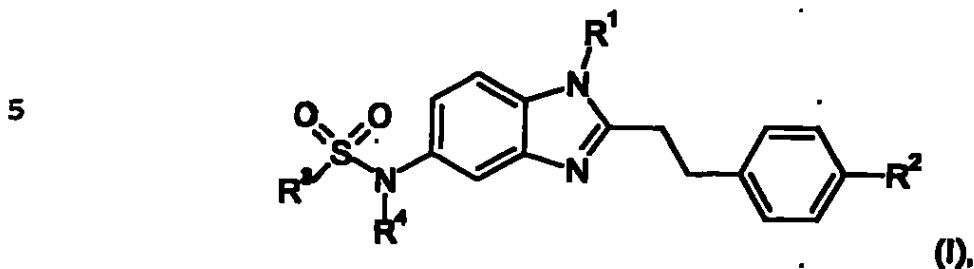
en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8.

13.- Empleo de compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que inhibidores de triptasa pueden desplegar una utilidad terapéutica.

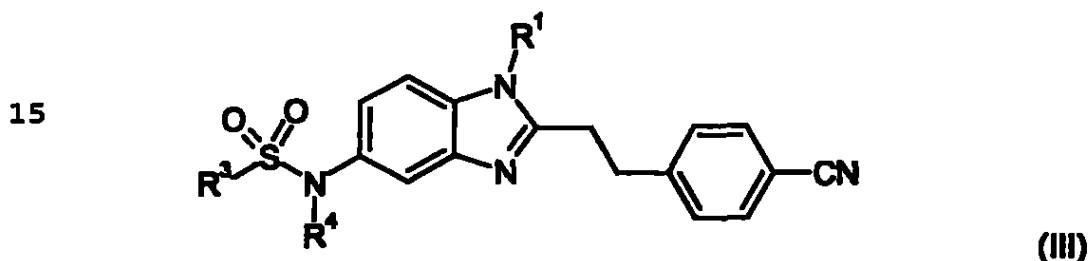
14.- Empleo de compuestos de la fórmula general (II) según una de las reivindicaciones 9 a 11 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que inhibidores de triptasa pueden desplegar una utilidad terapéutica.

15.- Composición farmacéutica, caracterizada por un contenido en uno o varios de los compuestos según una de las reivindicaciones 1-11.

16.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)

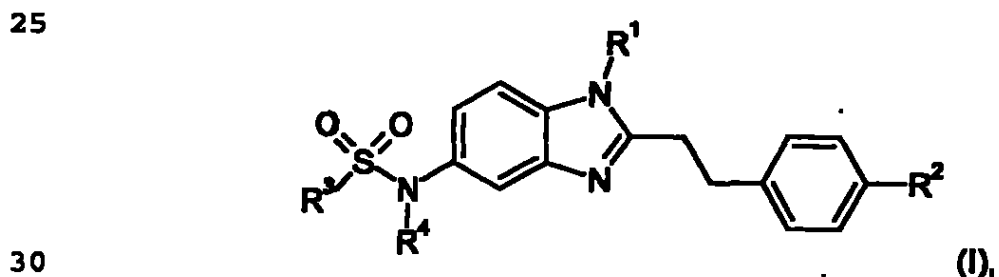


10 en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (III)



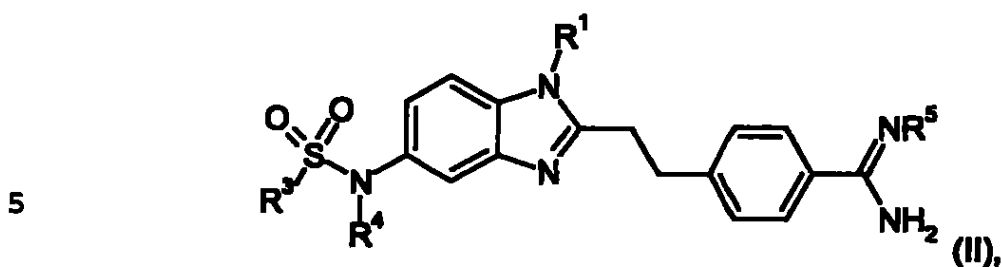
20 en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, se transforma directamente en los compuestos de la fórmula general (I).

17.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)



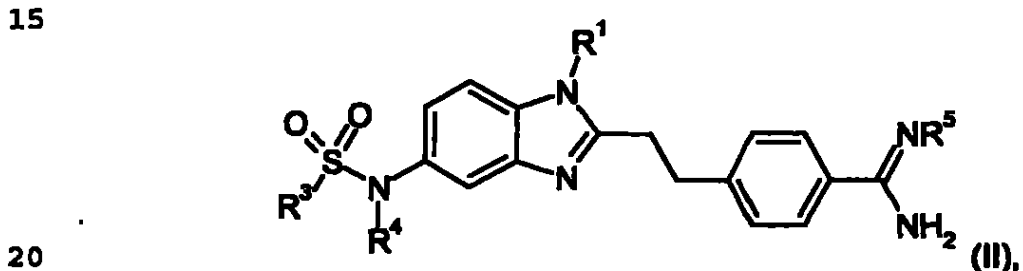
en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)

35

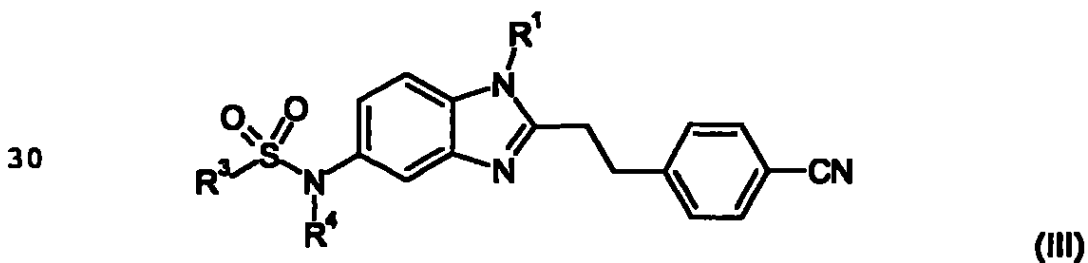


en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 y el radical R⁵ puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 9-11, se transforma en los compuestos de la fórmula general (I).

18.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (II)



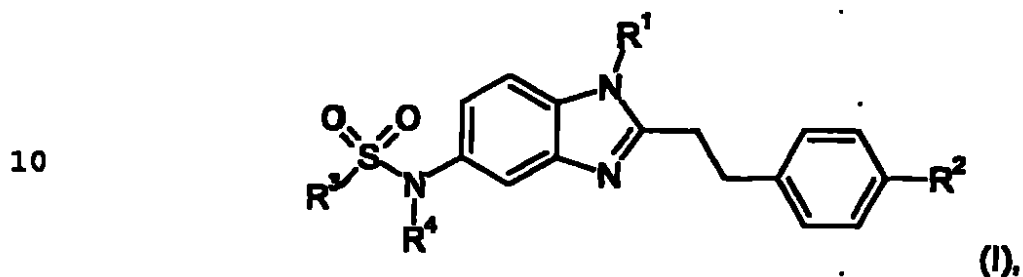
en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 y el radical R⁵ puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 9-11, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (III)



en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, se transforma en un compuesto de la fórmula general (II).

Resumen

La invención se refiere a derivados de bencimidazol
5 sustituidos de la fórmula general (I)



15 en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener los
significados mencionados en las reivindicaciones y en la
memoria descriptiva, a un procedimiento para su preparación,
así como al empleo de derivados de bencimidazol sustituidos
como medicamentos, en particular como medicamentos con efecto
inhibidor de triptasa.

20

B 10903
00569



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 • Fax: 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Dr. Hanns Paul Tutenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

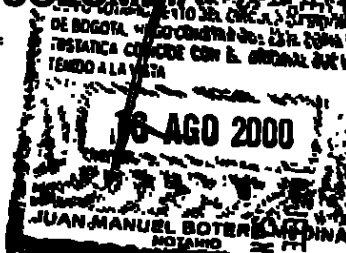
Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

Teresita Garcia Romero
TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos cancelados: US\$ 8.00
Impuesto de Timbre: US\$ 100.00
Fondo Rotatorio: US\$ 100.00



LUZ ARRIAGA DE HERBER
LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
141058
COYA FERRA APARECE EN EL DOCUMENTO, DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
98 MAY 11 AM 11:32
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

CONSEJO
MEXICO

EXTERIOR
MINISTERIO DE DEFENSA

111028

COMO LOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAS
DE BOGOTÁ. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA PO
ESTÁNDAR CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME
FUE ENVIADO A LA VISTA
16 AGO 1900
JUAN

RECEIVED
20 SEP 1900

20 SEP 1900

20 SEP 1900



111035 - Copy

Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen,
Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und
Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica
y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Baehringer Ingelheim Pharma KG

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein

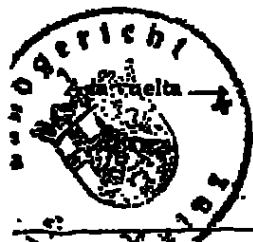
Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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 mis (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 al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, podrán en 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 suplentes, 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.

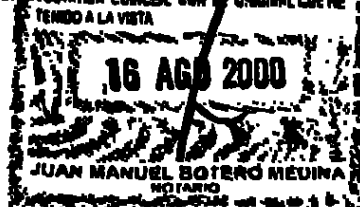
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (erteilen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Handelsnamen, Handelsmarken, Werbeslogans, Handelsnummern, Marken für Gemüsearten und



CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-11 (MINUTA N° 12.1.1.4.1.a)



Weiter →

acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Herkunftsbezeichnungen, ihre Erneuerung, Übertragung, Änderung des Namens oder des Geschäftssitzes, den freiwilligen Verzicht und die Eintragung von Nutzungslizenzen für diese Rechte; b) Klagen wegen Unlauterem Wettbewerb, Verbraucherschutz, Widersprüchen und Einsprüchen, verwaltungsrechtlicher und gerichtlicher Löschung, Nichtigkeit, einstweiligen Verfügungen Konzessionen von Lizenzen, der "tutela" und allgemein für zivil-, straf- und verwaltungsrechtlichen und verwaltungsgerichtlichen Prozessen, die mit diesen Rechten in Verbindung stehen und die wir betreiben oder die gegen uns anhängig gemacht werden. Wir ermächtigen sie ebenfalls dazu, in allen oben genannten Angelegenheiten einen Unterbeauftragten einzusetzen, Vergleiche abzuschließen, zu schlichten, Prozeßsachverhalte anzuerkennen, zurückzutreten, zu quittieren, in Empfang zu nehmen, Verzicht zu erklären und die Rechtsgeschäfte nicht bevollmächtigter Personen zu genehmigen.

Geschehen und unterzeichnet am/Dado y firmado hoy February 25th, 1998

In/en Ingelheim am Rhein

Boehringer Ingelheim Pharma KG

ppa.

ppa.

Unterschrift

Firma

Dr. Laudien

Dr. Kläs

LEGALIZACION

BEGLAUBIGUNG

Es necesaria la legalización con certificado consular sobre la existencia legal de la compañía, que éste ejerce su objeto social y que la persona que otorga el poder está autorizada para ello. A este efecto les solicitamos que muestren al Cónsul las pruebas que acreditan estos hechos.

Es wird eine Beglaubigung und eine Konsularbescheinigung darüber benötigt, daß die Gesellschaft rechtlich besteht, daß sie ihren Gesellschaftszweck erfüllt und daß die Person, die die Vollmacht erteilt, dazu rechtlich befugt ist. Zu diesem Zweck bitten wir Sie höflich, dem Konsul die entsprechenden Nachweise vorlegen zu wollen.

UR.Nr. 449

Vorstehende, von mir Dr. Heinz Gerd Kläs Namensunterschriften von:

1. Herrn Dr. Dieter Dr. Dieter Kläs, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,
2. Herrn Dr. Heinz Gerd Dr. Heinz Gerd Kläs, Dipl. Chemiker, wohnhaft in 55599 Gau Bickelheim, Ludwig-Jahn-Str.16,

mir bekannt,

beglaubige ich hiermit.

Ingelheim am Rhein, den 25. Februar 1998/hö



Notar

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: 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 y que quien confiere el poder es su representante.



den
zu
re
ing.
von
ind
ind
cht
ben
ten
zu
die
zu

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisa-
tion (Wert: DM 7.00,-)
JVKostO. v. 28.7.1987
BGBI. I S. 881
DM 20,-
Mainz, den 8. MRZ. 1998

[Signature]

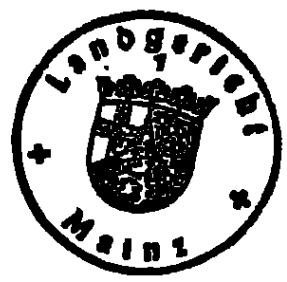
Amtsinspektor

§ 10 E 1

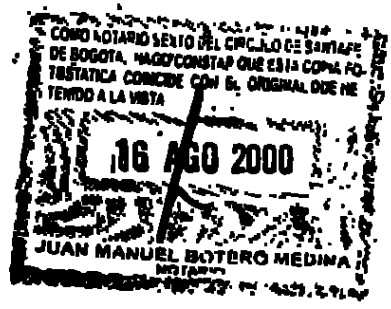
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(*Dr. Hanns Paul Tüttenberg*)
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)



ing
sie
die
eck
len



o.,
su

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

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

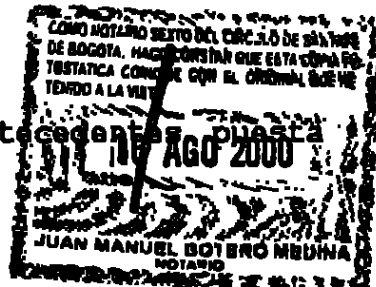
(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes, puesta ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico
domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



LUZ APAYAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.589 M.njusticia

2. Dr. Heinz Gerd Klas, , Dipl. Químico

domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,

Ludwig-Jahn-Str. 16

a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jc

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKostO de 26.7.1967

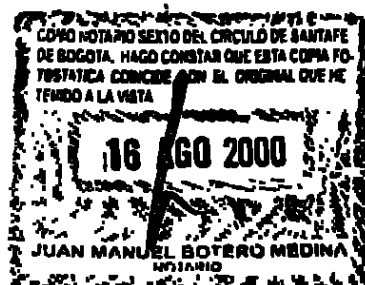
BGBI. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



LUZ ABRILGA DE HERBER
TRADUCTORA Y INTÉRPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No.599 Minjusticia

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica, que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 14 de mayo de 1998.

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

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.

LUZ ASPIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No.599 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 15 12:17

JEFE DE LEGALACIONES
CANTAF DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
[Firma]
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL EL(LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA
14 JUL 1998



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

461949
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA
18 AGO 2000
JUAN MANUEL BOBES O'NEILL
NOTARIO

COPIA FOTOSTATICA DE LA FIRMA REGISTRADA EN EL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA
18 AGO 2000
JUAN MANUEL BOBES O'NEILL
NOTARIO

LA FIRMA REGISTRADA EN EL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A LA VISTA
18 AGO 2000
JUAN MANUEL BOBES O'NEILL
NOTARIO

LUS
18 AGO 2000

CAVELIER

AB GAD S

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

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

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

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

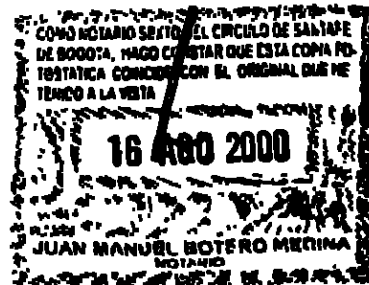
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

Nota:

Los folios 83 y 84, Extracto para
publicación, fueron retrados.

Abril 26/02

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Señalé la Bogotá D. C.

10 JUN. 1998

ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Don Emilio Cerna, para firmar,

Emilio Cerna

Identificación No. 1 del C. C.

2877924

438019

y la(s) libreta(s) No.

832 - 31929

donde se firmó en Bogotá, y se
le entregó el original de la
copia que se le entregó al
señalado en la libreta que
se le entregó al
señalado en la libreta que
se le entregó al



Emilio Cerna

Emilio Cerna





**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 199 45 810.3

Anmeldetag: 24. September 1999

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim am Rhein/DE

Bezeichnung: Substituierte Benzimidazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

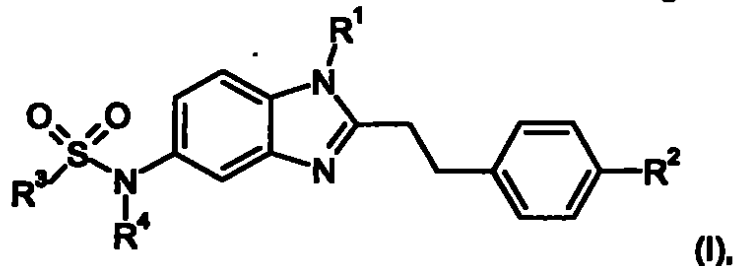
München, den 24. Juli 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Hiebinger'.

Hiebinger

Substituierte Benzimidazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte Benzimidazolderivate der allgemeinen Formel (I)



worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung von Arylsulfonamid-substituierten Benzimidazolderivaten als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung.

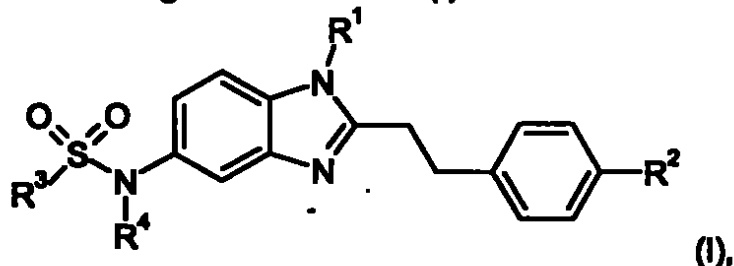
Hintergrund der Erfindung

Benzimidazolderivate sind als Wirkstoffe mit wertvollen pharmazeutischen Eigenschaften aus dem Stand der Technik bekannt. So offenbart die Internationale Patentanmeldung WO 98/37075 neben anderen bicyclischen Heterocyclen auch Benzimidazole, die sich aufgrund einer thrombinhemmenden Wirkung zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen wirksam einsetzen lassen.

Anders als der vorstehend beschriebenen und im Stand der Technik bereits bekannten Verwendung von Benzimidazolderivaten, liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, neue Tryptase-Inhibitoren bereitzustellen, die aufgrund ihrer Tryptase-inhibierenden Eigenschaften zur Vorbeugung und Behandlung entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen eingesetzt werden können.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

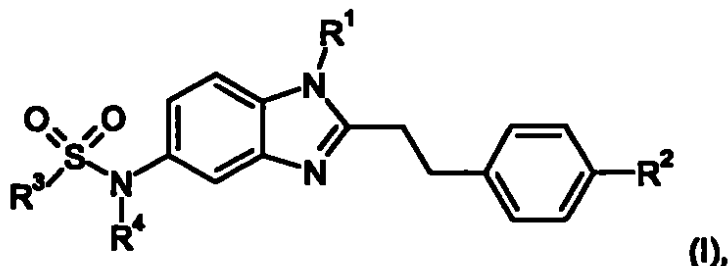
Überraschenderweise wurde gefunden, daß Arylsulfonamid-substituierte Benzimidazolderivate der allgemeinen Formel (I)



worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die nachstehend genannten Bedeutungen tragen können, eine Tryptase-inhibierende Wirkung aufweisen und erfindungsgemäß zur

Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen Verwendung finden können, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

Die vorliegende Erfindung betrifft folglich die neuen Benzimidazole der allgemeinen Formel (I)



worin

R¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl, welcher gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, Halogen, -CO(C₁-C₄-alkoxy), -CONH₂, -CO-NH(C₁-C₄-alkyl), -CO-N(C₁-C₄-alkyl)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann, oder

ein gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkylenbrücke verknüpftes C₃-C₈-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

Phenyl-C₁-C₄-alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;

R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Furan, Benzofuran, Thiophen und Benzothiophen der jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl,

C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, -C₁-C₄-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, NO₂, Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₄-alkyl), -CONH₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl)-COO(C₁-C₄-alkyl) und Phenyl-C₁-C₆-alkyl substituiert ist, wobei der Substituent Phenyl-C₁-C₆-alkyl seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, CF₃ und C₁-C₆-Alkyl;

R⁴ Wasserstoff, ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke oder über eine C₁-C₄-Alkylen-CO-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

C₃-C₈-Cycloalkyl, das ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C₁-C₄-Alkyl-NH₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein können,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ C₁-C₆-Alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, Halogen, -CO(C₁-C₄-alkoxy), -CONH₂, -CO-NH(C₁-C₄-alkyl), -CO-N(C₁-C₄-alkyl)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann, oder

ein gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkylenbrücke verknüpftes C₃-C₈-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

5

Phenyl-C₁-C₄-alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

10

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

15

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;

R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Thiophen und Benzothiophen der jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, -C₁-C₄-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, NO₂, Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₄-alkyl), -CONH₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl)-COO(C₁-C₄-alkyl) und Phenyl-C₁-C₄-alkyl substituiert ist, wobei der Substituent Phenyl-C₁-C₄-alkyl seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, CF₃ und C₁-C₄-Alkyl;

20

25

R⁴ Wasserstoff, ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

30

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke oder über eine C₁-C₄-Alkylen-CO-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

35

C₃-C₈-Cycloalkyl, das ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

- 5 Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C₁-C₄-Alkyl-NH₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein können,**
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate,
10 ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

- 15 R¹ C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, -CO(C₁-C₄-alkoxy), -CONH₂, -CO-NH(C₁-C₄-alkyl), -CO-N(C₁-C₄-alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann, oder**
- 20 ein gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkylenbrücke verknüpftes C₃-C₈-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder**
- 25 Phenyl-C₁-C₄-alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder**
- 30 ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;**
- 35 R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;**
- R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, der jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen,**

-C₁-C₄-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, NO₂, Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₄-alkyl), -CONH₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂ und -CONH(C₁-C₄-alkyl)-COO(C₁-C₄-alkyl) substituiert ist;

5

R⁴ ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert ist, oder

10

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke oder über eine C₁-C₄-Alkylen-CO-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Stickstoff-Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

15

Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder

20

Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind,

25

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

30

Bevorzugt sind substituierte Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, die jeweils durch einen der Reste Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, CONH₂, CONHMe oder Methoxy-phenoxy substituiert sein können, oder

35

Benzyl, Phenylethyl oder Phenylpropyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein können, oder

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;

10 R³ Phenyl, Benzyl oder Naphthyl, die jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOEthyl, -CONH₂,
15 -CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl, -CONH-CH₂-COOEthyl, -CONH-CH₂CH₂-COOH, -CONH-CH₂CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂CH₂-COOEthyl substituiert sind;

20 R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl, der jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder

25 ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Stickstoff-Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls
30 durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein kann, oder

Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder
35

Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂,

**-C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind,
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate,
ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.**

5

**Besonders bevorzugt sind substituierte Benzimidazol-Derivate der allgemeinen
Formel (I), worin**

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, bevorzugt Methyl;

10 **R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;**

**R³ Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder zwei Reste ausgewählt
aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, -NH₂,
-NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl,
-NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOEthyl, -CONH₂,
-CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂,
-CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂-COOEthyl,
substituiert sind;**

20 **R⁴ Ethyl oder Propyl, die jeweils durch einen der Reste -NH₂,
-N(Methyl)₂, -N(Ethyl)₂, -N(n-Propyl)₂ oder -C(=NH)NH₂ substituiert sind,
oder**

25 **ein direkt oder über eine Methylen- oder Ethylen-Brücke verknüpfter 5-, 6-
oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Stickstoff-Heterocyclus, der
ein Sauerstoff als weiteres Heteroatom enthalten kann und der gegebenenfalls
durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein kann, oder**

30 **Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die jeweils durch einen der Reste -NH₂,
-N(Methyl)₂, -N(Ethyl)₂, -N(n-Propyl)₂ oder -C(=NH)NH₂ substituiert sind,
oder**

35 **Benzyl, das am Phenylring durch einen der Reste -NH₂, -N(Methyl)₂,
-N(Ethyl)₂, -N(n-Propyl)₂ oder -C(=NH)NH₂ substituiert ist,
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate,
ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.**

Besonders bevorzugt sind ferner substituierte Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, bevorzugt Methyl;

5 R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;

R³ Phenyl das durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOethyl, -CONH₂, -CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂-COOethyl, substituiert ist, oder Naphthyl, das durch -NMethyl₂ substituiert ist;

15 R⁴ Dimethylaminoethyl, Diethylaminoethyl, Dimethylaminopropyl oder Diethylaminopropyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind substituierte Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl;

25 R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;

R³ Phenyl das durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOethyl, -CONH₂, -CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂-COOethyl, substituiert ist, oder Naphthyl, das durch -NMethyl₂ substituiert ist;

35 R⁴ Dimethylaminoethyl oder Diethylaminoethyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung sind ferner substituierte Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin

R¹ Methyl;

5 R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;

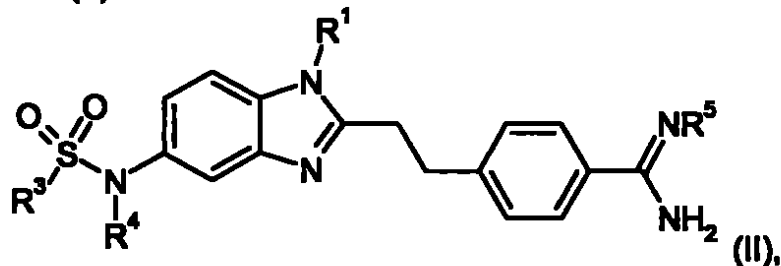
10 R³ Phenyl das durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Chlor, Brom, -NH₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -COOH, -COOethyl, -CONH-CH₂-COOH und -CONH-CH₂-COOethyl, substituiert ist, oder Naphthyl, das durch -NMethyl₂ substituiert ist;

15 R⁴ Diethylaminoethyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind die folgenden Verbindungen:

- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-ethoxycarbonyl-benzolsulfonamid)-hydrochlorid
- 20 - N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)-dihydrochlorid
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-brom-benzolsulfonamid)-hydrochlorid
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-
- 25 - N-diethylaminoethyl-(4-nitro-benzolsulfonamid)-hydrochlorid
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-methoxy-benzolsulfonamid)-hydrochlorid
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-
- 30 - N-diethylaminoethyl-(3-methyl-benzolsulfonamid)-hydrochlorid
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-chlor-benzolsulfonamid)-hydrochlorid
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-
- N-diethylaminoethyl-(4-amino-benzolsulfonamid)-tetrahydrochlorid
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-
- 35 - N-diethylaminoethyl-(4-acetylamino-benzolsulfonamid)
- N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-chlor-benzolsulfonamid)

Neben den vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zielt die vorliegende Erfindung ferner auf Verbindungen, die aufgrund einer in vivo abspaltbaren Funktionalität erst nach ihrer Einnahme durch den Patienten vom Organismus in die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) überführt werden. Solche Verbindungen werden als Prodrugs bezeichnet. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung zielt dementsprechend auf Prodrugs der allgemeinen Formel (II)



worin

R^1 und R^4 die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen können und

R^3 die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, welches durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NCOO-C_1-C_{12}\text{-alkyl})NH_2$ oder $-C(=NCOO-C_1-C_8\text{-alkyl-Phenyl})NH_2$ substituiert ist;

R^5 Hydroxy, $-COO-C_1-C_{12}\text{-Alkyl}$, $-CO\text{-Phenyl}$, $-CO\text{-Pyridyl}$ oder $-COO-C_1-C_8\text{-Alkyl-Phenyl}$, wobei in der vorstehend genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, OH, Halogen oder CF_3 substituiert sein kann, bedeuten kann, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind Prodrugs der allgemeinen Formel (II), worin R^1 und R^4 die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen können und

R^3 die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen kann oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, welches durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NCOO-C_1-C_6\text{-alkyl})NH_2$ oder $-C(=NCOO-C_1-C_6\text{-alkyl-Phenyl})NH_2$ substituiert ist;

R^5 Hydroxy, $-COO-C_1-C_6\text{-Alkyl}$, $-CO\text{-Phenyl}$, $-CO\text{-Pyridyl}$ oder $-COO-C_1-C_6\text{-Alkyl-Phenyl}$, wobei in der vorstehend genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, OH, Halogen oder CF_3

substituiert sein kann, bedeuten kann, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Besonders bevorzugt sind Prodrugs der allgemeinen Formel (II), worin R¹, R³ und R⁴ die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen können und R⁵ Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Benzoyl, Benzyloxycarbonyl oder Nicotinoyl bedeuten kann, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10



15

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden, falls nicht anders definiert, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen betrachtet. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl etc. Sofern nicht anders genannt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc. Gegebenenfalls werden zur Bezeichnung der vorstehend genannten Alkylreste auch gängige Abkürzungen wie Me für Methyl, Et für Ethyl etc. verwendet.

20

25



Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enoether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

30

35

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkynylgruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Als C₃-C₈-Cycloalkylgruppen werden erfindungsgemäß verstanden Reste ausgewählt aus der Gruppe Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

5

Als 5-, 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 10 Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclen wie in den 15 Definitionen angegeben substituiert sein kann.

Sofern nicht anders genannt können in den Dialkylaminosubstituenten -N(C₁-C₄-alkyl)₂ die beiden Alkylgruppen gleich oder verschieden sein.

20 " =O " bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

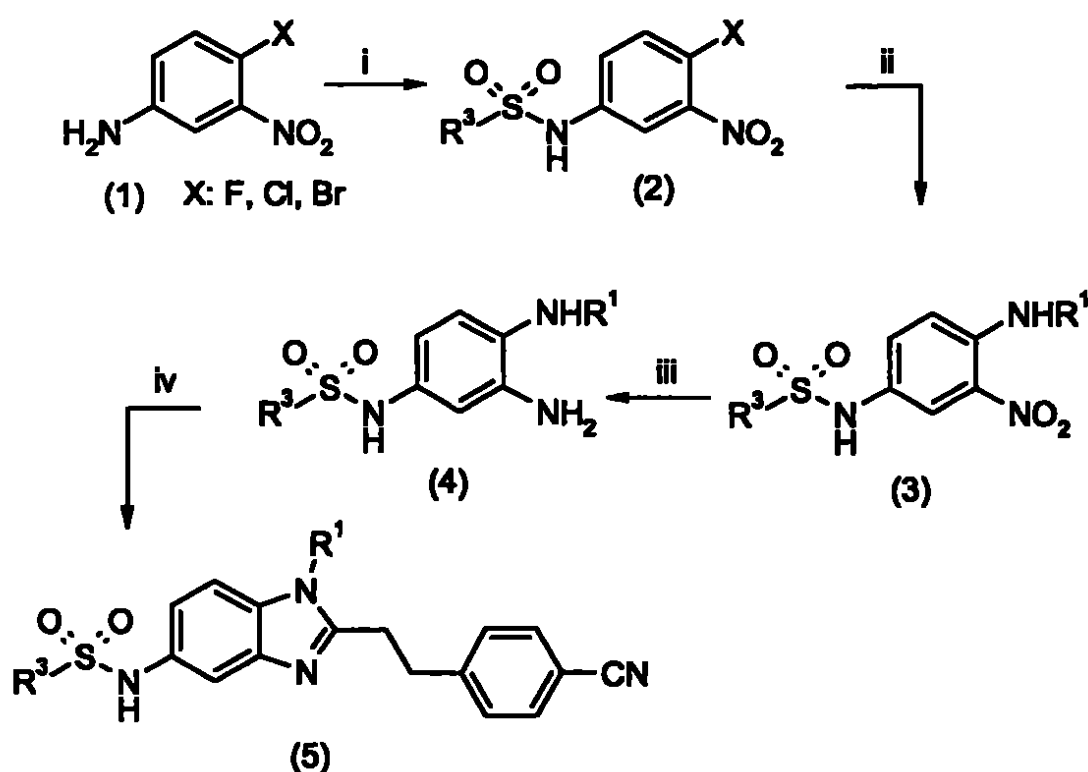
Wie eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eine Wirksamkeit als Tryptase-Inhibitoren auf. Ein weiterer Aspekt der Erfindung zielt folglich auf die Verwendung der vorstehend definierten 25 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können,

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung von 30 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen. Besonders bevorzugt ist die eingangs genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, 35 allergischer Conjunctivitis, atopischer Dermatitis, Urticaria, allergischer Otitis, allergischer Magen-Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, anaphylaktischer Schock, septischer Schock, Schocklunge (ARDS) und Arthritis. Ferner ist von Interesse die eingangs genannte Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder

Behandlung von Fibrosen wie Lungenfibrose, fibrosierende Alveolitis und Narbenbildung, von Kollagenosen wie Lupus erythematodes und Sklerodermie sowie von Arteriosklerose, Psoriasis und Neoplasien.

- 5 Die Synthese der substituierten Benzimidazol-Derivate der Formel (I) sowie die der Prodrugs der allgemeinen Formel (II) kann über unterschiedliche synthetische Zugänge erfolgen. Mögliche Zugänge in Anlehnung an und unter Verwendung von konventionellen chemischen Synthesemethoden werden im Folgenden exemplarisch dargestellt. Aus Schema 1 ist eine mögliche Vorgehensweise zum Aufbau des
- 10 Benzimidazolgrundkörpers der erfindungsgemäßen Verbindungen ersichtlich.

In einem ersten Schritt (Schema, Stufe i) erfolgt die Umsetzung der 3-Nitro-4-halogen-Aniline (1) zu den Sulfonamiden (2).



Schema 1:

Hierzu werden die Verbindungen (1) in einem geeigneten organischen, wasserfreien Lösemittel aufgenommen und gegebenenfalls bei Gegenwart einer organischen Base unter Kühlung mit dem gewünschten Arylsulfonsäurechlorid versetzt. Als

20 organische Lösemittel kommen halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform sowie Lösemittel ausgewählt aus der Gruppe Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin in Betracht. Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Verwendung von Pyridin oder Pyridin im Gemisch mit Dichlormethan oder Chloroform als Lösemittel.

Erfolgt der Zusatz einer organischen Base, gelangen in erster Linie Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin oder auch Pyridin zur Anwendung. Die Zugabe des Arylsulfonsäurechlorids erfolgt vorzugsweise bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur, besonders bevorzugt zwischen -40°C und 20°C , besonders bevorzugt bei -20°C bis 10°C . Nach beendeter Reaktion (ca. 0.5 – 2h) wird nach gängigen Verfahren aufgearbeitet. Eine Reinigung der Verbindungen (2) kann gegebenenfalls über Kristallisation aus unpolaren organischen Lösemitteln wie beispielsweise Diethylether, Petrolether, gegebenenfalls im Gemisch mit Ethylacetat erfolgen.

10

In einer zweiten Stufe (Schema 1, Stufe ii) erfolgt die Umsetzung der Sulfonamide (2) zu den Verbindungen (3). Die Aminolyse der Verbindungen (2) mit den primären Aminen $\text{R}^1\text{-NH}_2$ erfolgt in geeigneten organischen Lösemitteln wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Aceton oder gegebenenfalls auch in Wasser oder Alkoholen bei Raumtemperatur oder in einem Temperaturbereich von $30\text{--}80^{\circ}\text{C}$, bevorzugt $40\text{--}50^{\circ}\text{C}$.

15

Die Reduktion der Nitro-gruppe zu den Verbindungen (4, Schema 1, Stufe iii) gelingt beispielsweise durch katalytische Hydrierungen in organischen Lösemitteln wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, gegebenenfalls auch im Gemisch mit Dimethylformamid, Ethylacetat, Dioxan oder Essigsäure, bei erhöhtem Wasserstoffdruck oder bei Normaldruck bei Temperaturen zwischen $0\text{--}50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei $20\text{--}40^{\circ}\text{C}$. Als Katalysatoren kommen gängige Hydrierkatalysatoren in Betracht. Bevorzugt sind Palladium und Raney-Nickel.

20

Erfindungsgemäß kommt vorzugsweise Palladium in Betracht. Besonders bevorzugt ist als Katalysator Palladium auf Kohle (5%). Eine alternative Vorgehensweise zur Reduktion der Nitroverbindungen (3) sieht die Verwendung von Reduktionsmitteln wie $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ oder SnCl_2 vor. Diese Umsetzung erfolgt in protischen, mit Wasser mischbaren organischen Lösemitteln wie kurzkettigen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Isopropanol) oder in einer Mischung vorstehend genannter Lösemittel mit Wasser, gegebenenfalls mit Essigsäure, Dimethylformamid oder Ethylacetat. Die Reaktion wird üblicherweise bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise unter Rückfluß des jeweiligen Lösemittels oder Lösemittelgemischs geführt. Nach vollständigem Umsatz der Ausgangsverbindungen (3) wird auf üblichem Wege aufgearbeitet. Eine Reinigung der Verbindungen (4) kann beispielsweise durch Kristallisation aus unpolaren organischen Lösemitteln wie Diethylether, Petrolether, gegebenenfalls im Gemisch mit Ethylacetat erfolgen.

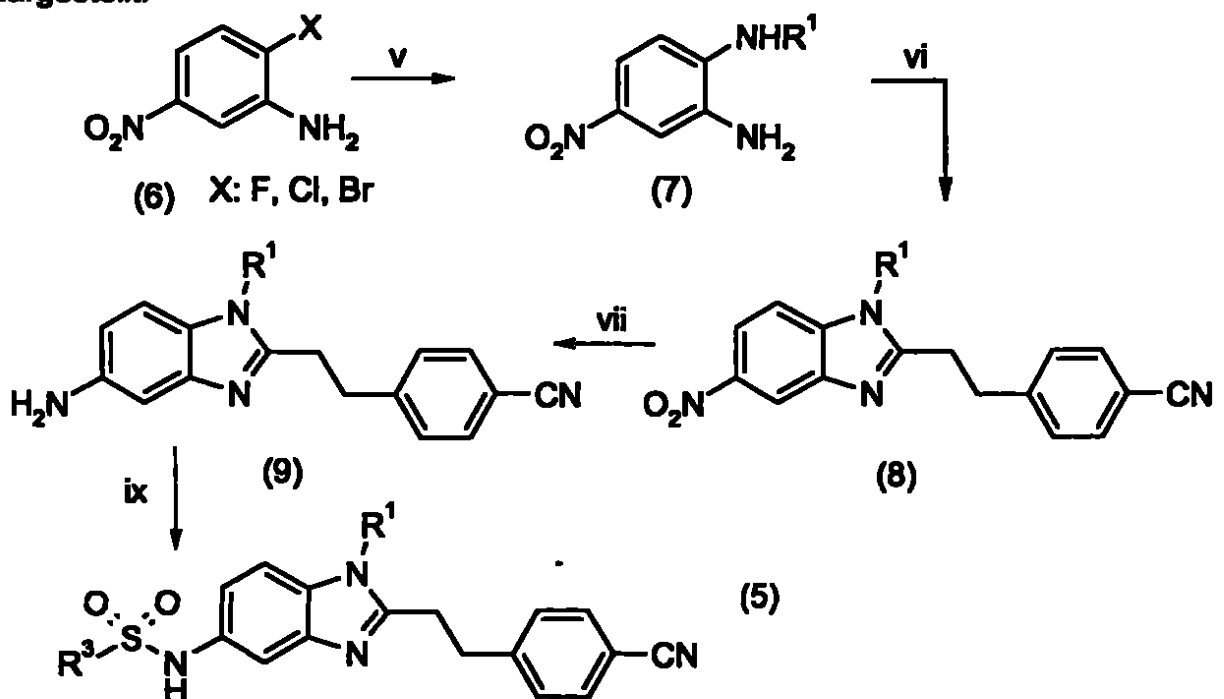
25

30

35

In einem vierten Schritt (Schema 1, Stufe iv) gelingt der Ringschluß zu den Benzimidazolen (5) durch Umsetzung der Sulfonamid-Derivate (4) mit p-Cyanophenylpropionsäure in Gegenwart dehydratisierender Reagentien. Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan durchgeführt. Als dehydratisierende Mittel kommen beispielsweise in Betracht Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, 1,2-Dihydro-2-ethoxy-chinolin-1-carbonsäureethylester (EEDQ), 1,2-Dihydro-2-*i*-propyloxy-chinolin-1-carbonsäure-*i*-propylester (IIDQ), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff. Gegebenenfalls kann sich der Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin als zweckmäßig erweisen. Die Umsetzung erfolgt üblicherweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C.

Ein alternativer Zugang zu den Verbindungen (5) ist exemplarisch in Schema 2 dargestellt.



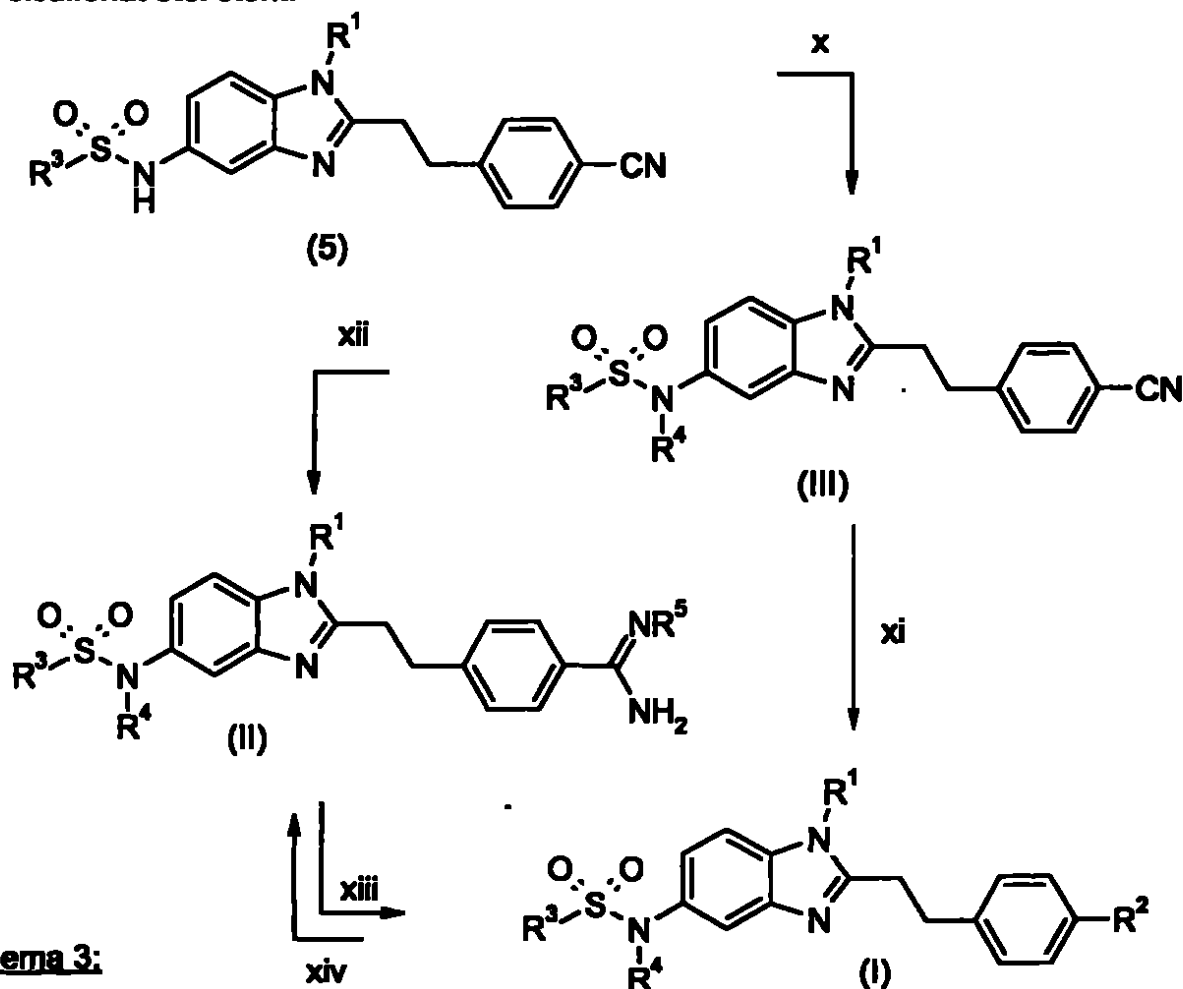
Schema 2:

Ausgehend von den 2-Halogen-5-nitro-anilinen (6) kann zunächst eine Aminolyse zu den Diaminonitrobenzolen (7) gemäß Schema 2 (Stufe v) erfolgen. Die Umsetzung der Verbindungen (7) mit p-Cyanophenylpropionsäure führt zu den Nitrobenzimidazolen (8, Stufe vi), welche reduktiv in die Amino-benzimidazole (9)

- 5 überführt werden können (Stufe vii, Schema 2). Die Verbindungen (5) sind aus den Amino-benzimidazolen (9) durch Umsetzung mit den entsprechenden Arylsulfonsäurechloriden erhältlich (Schema 2, Stufe ix). Die experimentelle Durchführung der gemäß Schema 2 skizzierten Synthese gelingt in Analogie zu der für die Stufen i-iv (Schema 1) beschriebenen Vorgehensweise. Stufe v wird 10 durchgeführt in Analogie zur Vorgehensweise nach Stufe ii, Stufe vi in Analogie zu der gemäß Stufe iv, Stufe vii in Analogie zu der für Stufe ii beschriebenen Vorgehensweise und abschließend Stufe viii entsprechend der experimentellen Durchführung nach Stufe i.

15

Ausgehend von den gemäß der Schemata 1 und 2 erhältlichen Benzimidazole (5) erfolgt die Bildung der Intermediate der Formel (III, siehe Schema 3) durch Umsetzung mit den Verbindungen $R^4\text{-Nu}$, wobei Nu für eine nukleofuge Austrittsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat, Methyltriflat, p-Toluolsulfonat etc. steht.



Schema 3:

Alternativ dazu können die Intermediate (III) ausgehend von den Verbindungen (5) auch im Sinne einer reduktiven Aminierung durch Umsetzung mit entsprechend substituierten Ketonen oder Aldehyden unter reduktiven Bedingungen erhalten werden.

5

Zur Umsetzung der Verbindungen (5) mit R^4 -Nu gemäß Stufe x wird wie folgt vorgegangen. Eine Verbindung (5) wird in einem polaren Lösungsmittels, wie Dimethylformamid, Dimethylactamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, bevorzugt Dimethylformamid und besonders bevorzugt wasserfreies, gegebenenfalls absolutes Dimethylformamid gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer Base und dem entsprechenden Alkylierungsmittel R^4 -Nu versetzt. Als Base kommen die Alkali- oder die Erdalkalcarbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Calciums wie Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat und bevorzugt Kaliumcarbonat in Betracht. Ferner sind die Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums, Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in Alkoholen oder Wasser einsetzbar. Das Reaktionsgemisch wird 0.5-8h, bevorzugt 1-4h bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei 50-120°C, besonders unter Rückfluß des verwendeten Lösemittels gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird auf üblichem Wege aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

10

15

20

25

Werden die Intermediate (III) aus den Verbindungen (5) durch reduktive Aminierung erhalten, wird wie folgt vorgegangen. In einem geeigneten Lösemittel wie beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Toluol wird die Verbindung (5) gelöst und zwischen 0-60°C, vorzugsweise bei 20-40°C mit der entsprechenden Carbonylverbindung in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise einer Carbonsäure, besonders bevorzugt einer kurzkettigen Carbonsäure, höchst bevorzugt Essigsäure versetzt. anschließend erfolgt die Zugabe eines geeigneten Reduktionsmittels. Als Reduktionsmittel kommen erfindungsgemäß in Betracht $Na[HB(OAc)_3]$, $Na[BH_3CN]$, $NaBH_4$, $Pd/C-H_2$, bevorzugt ist $Na[HB(OAc)_3]$. Nach üblicher Aufarbeitung erfolgt die Reinigung des Produkts durch Kristallisation oder Chromatographie an Kieselgel.

30

35

Gemäß Stufe xi sind aus den Intermediaten (III) die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zugänglich. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen $R^2 -C(=NH)NH_2$ bedeutet kann auf unterschiedliche Art und Weise vorgegangen werden.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) erhält man beispielsweise durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol gegebenenfalls im Gemisch mit einem anderen organischen Lösungsmittel wie

beispielsweise Chloroform, Nitrobenzol oder Toluol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösemittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C und nachfolgender Aminolyse mit

beispielsweise alkoholischer Ammoniaklösung. Alternativ dazu lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit Schwefelnukleophilen wie z.B.

Schwefelwasserstoff, Ammonium- bzw. Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfid, Kohlenstoffdisulfid, Thioacetamid oder Bistrimethylsilylthioether gegebenenfalls in Gegenwart von Basen wie Triethylamin, Ammoniak, Natriumhydrid oder Natriumalkoholat in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Wasser, Tetrahydrofuran, Pyridin, Dimethylformamid oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on bei 20-100 °C und anschließende Behandlung mit einem geeigneten Methylierungsmittel wie z.B. Methyljodid oder Dimethylsulfat in einem Lösungsmittel wie Acetonitril oder Aceton bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C und anschließende Behandlung mit Ammoniak, Ammoniumcarbonat oder Ammoniumchlorid in einem geeigneten Alkohol, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Isopropanol etc. bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C.

Ferner sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zugänglich durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit Lithiumhexamethyldisilazid in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -20 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei 0-20 °C und anschließende Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure bei 0-5 °C.

Ein weiterer alternativer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gelingt durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit Ammoniumchlorid und Trimethylaluminium in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie z.B. Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei 110 °C.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen R^2 -CH₂-NH₂ bedeutet lassen sich aus den Intermediaten (III) beispielsweise durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel erhalten. Diese Umsetzungen werden vorzugsweise in protischen organischen Lösemitteln wie kurzkettigen Alkoholen (Methanol, Ethanol oder

Isopropanol) bei Temperaturen zwischen 10-40°C, vorzugsweise bei 20-30°C unter Normaldruck durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) erhält man beispielsweise durch

- 5 Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III, Schema 3, Stufe xii) mit Hydroxylamin in Gegenwart von Carbonaten oder Alkoholaten der Alkali- oder Erdalkalimetalle in Lösemitteln wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol gegebenenfalls im Gemisch mit Dioxan oder Tetrahydrofuran. Die Alkoholate können dargestellt werden aus den jeweiligen Alkalimetallen oder Metallhydriden und dem
- 10 entsprechenden Alkohol. Die Reaktion wird vorzugsweise bei 20-100°C, besonders bevorzugt bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels durchgeführt. Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind alternativ zugänglich durch Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (III) mit einem entsprechen-
- 15 den Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösemittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C und anschließende Behandlung mit Hydroxylamin in Gegenwart von Basen in einem geeigneten Alkohol,
- 20 wie Methanol, Ethanol, Isopropanol etc. bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 0-20°C.

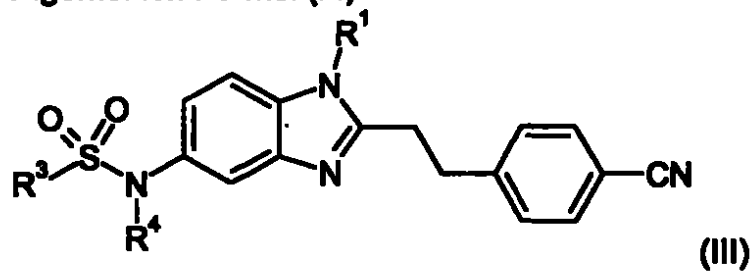
Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) erhält man beispielsweise durch

- 25 Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II, Schema 3, Stufe xiii) mit Wasserstoff in Gegenwart von Hydrierkatalysatoren wie Raney-Nickel oder Rhodium/Aluminiumoxid in Wasser oder Methanol gegebenenfalls unter Zusatz von Säuren wie Salzsäure oder Methansulfonsäure oder durch Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle in Essigsäure/Essigsäureanhydrid bei 20-50 °C und 1-5 bar Wasserstoffdruck, bevorzugt bei Raumtemperatur und
- 30 Normaldruck,

Die Acyl- oder Alkoxy-carbonyl-Prodrugs (II) der Verbindung mit der allgemeinen

- Formel (I) erhält man durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart von Basen wie z.B.
- 35 Triethylamin, N-Methylmorpholin, Diethylisopropylamin oder DBU in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

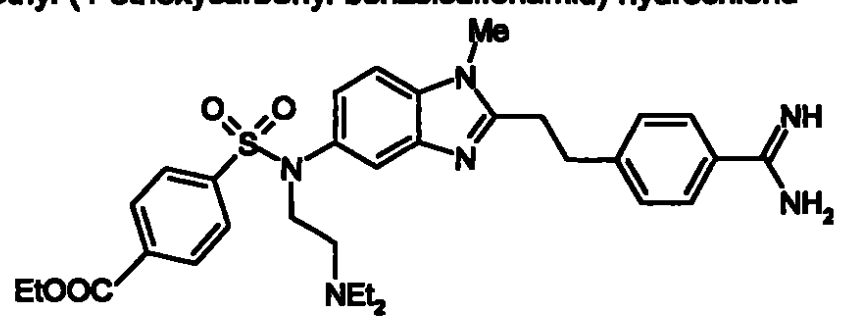
Ihrer zentralen Bedeutung für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie für die Synthese der Prodrugs der allgemeinen Formel (II) entsprechend, zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Intermediate der allgemeinen Formel (III)



in der die Reste R¹, R³ und R⁴ die vorstehend genannte Bedeutung aufweisen können. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) stellen, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) sowie der der erfindungsgemäßen Prodrugs der allgemeinen Formel (II) dar.

Im Folgenden werden exemplarische Vorgehensweisen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen detaillierter beschrieben. Die nachfolgenden Synthesebeispiele dienen ausschließlich der detaillierteren Erläuterung, ohne den Gegenstand der Erfindung auf selbige zu beschränken.

Beispiel 1: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-ethoxycarbonyl-benzolsulfonamid)-hydrochlorid



a) N¹-Methyl-1,2-diamino-4-nitrobenzol

2-Fluor-5-nitro-anilin (15.0 g, 160 mmol) wird in 480 mL 40%iger wäßriger Methylaminlösung aufgenommen, 2.5 Tage bei Raumtemperatur und 2 h bei 40-50 °C gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 26 g (97%); Schmp.: 171-173 °C;

b) 2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-nitro-benzimidazol

N¹-Methyl-1,2-diamino-4-nitrobenzol (8,3 g, 49,6 mmol) und *p*-Cyano-phenylpropionsäure (9,6 g, 55 mmol) werden in 90 mL POCl₃ aufgenommen, und 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige POCl₃ mit Eiswasser zersetzt. Es wird mit NH₃ unter Rühren / Kühlung alkalisch gestellt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 11,7 g (76%); Schmp.: 202-204 °C;

c) 5-Amino-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol

2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-5-nitro-benzimidazol (5,5 g, 18 mmol) in 150 mL THF/75 mL Methanol wird in Gegenwart von 1,0 g 5% Pd/C bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat nicht komplett zur Trockene eingengt, mit 100 mL Acetonitril verdünnt und bis zu einem Restvolumen von 30 mL eingengt. Der Kristallbrei wird abgekühlt und filtriert. Die Kristalle werden mit kaltem Acetonitril und Ether gewaschen.

Ausbeute: 4,7 g (94%); Schmp.: 187-192 °C;

d) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-(4-carboxy-benzolsulfonamid)

10 mmol 5-Amino-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol werden in 10 mL Pyridin aufgenommen und auf 10 °C gekühlt. Das Benzolsulfonsäurechlorid (ca. 11 mmol) wird unter Rühren innerhalb von ca. 20 min bei 10-20 °C zugetropft. Es wird 30 min. bei RT gerührt und auf Eiswasser gegossen. Nach dem Ansäuern mit konz. HCl wird mit 50 mL Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 48 %; Schmp.: 158-160 °C;

e) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-(4-ethoxycarbonyl-benzolsulfonamid)

N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-(4-carboxy-benzolsulfonamid) (2,0 g, 4,3 mmol) wird in 10 mL Thionylchlorid 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird mit 50 mL Ethylacetat verdünnt, das kristalline Hydrochlorid des Säurechlorides abfiltriert und mit Ethylacetat/Diethylether gewaschen. Der Feststoff wird in 40 mL Ethanol aufgeschlämmt und langsam bis zum Rückfluß erhitzt. Das Ethanol wird zur Hälfte abdestilliert, nach dem Abkühlen mit Eiswasser versetzt und mit wässriger Kaliumcarbonatlösung unter Rühren alkalisch gestellt. Es wird mit Wasser verdünnt, der Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 1.8 g (85 %); Schmp: 160-163 °C;

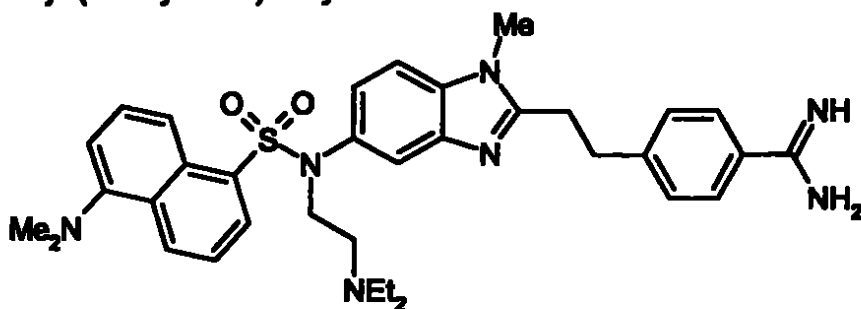
f) N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-ethoxycarbonyl-benzolsulfonamid)

- 5 6.1 mmol N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-(4-ethoxycarbonyl-benzolsulfonamid) , Diethylaminoethylchlorid (1.2 g, 7.0 mmol), 4.0 g Kaliumcarbonat sowie Katalytische Mengen Kaliumiodid werden in 50 mL Dimethylformamid etwa 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen, mit 100 mL Ethylacetat extrahiert, getrocknet und eingeeengt.
- 10 Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol über eine Kieselgelsäule filtriert. Nach dem Einengen wird aus Aceton/Diethylether kristallisiert.
- Ausbeute: 80 %; Schmp.: 110-112 °C;

g) N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-ethoxycarbonyl-benzolsulfonamid)-hydrochlorid

- 15 5,7 mmol N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-ethoxycarbonyl-benzolsulfonamid) werden in etwa 120 mL einer gekühlten bei 0 °C gesättigten ethanolischen HCl-Lösung aufgenommen. Es wird bis zur vollständigen Auflösung des Eduktes gerührt und anschließend über Nacht bei 0-
- 20 5 °C gehalten. Das Ethanol wird bei maximal 40 °C abdestilliert und der Rückstand in 100 mL einer bei 0 °C gesättigten, ethanolischen Ammoniak-Lösung aufgenommen. Es wird 2 h bei Raumtemperatur, 3 h bei 50-60 °C gerührt, mit weiteren 30 mL gesättigter Ammoniaklösung versetzt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Es wird mit 50 mL Wasser und 60 mL Ethylacetat versetzt, 30 min. bei Raumtemperatur gerührt.
- 25 Nach Abdestillieren des Lösemittels im Vakuum wird der verbleibende Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.
- Ausbeute: 76% (amorpher Feststoff);
- Masse: ber.: [604], gef.: [M+H]⁺ 605;
- ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=9.25; 9.02 (4H, 2s, -C(=NH₂⁺)NH₂); 8.13-6.80
- 30 (11H, m, aryl-H); 4.35 (2H, qu, J=7.0 Hz, OCH₂CH₃); 3.71 (3H, s, N-CH₃); 3.36 (4H, s, -CH₂-CH₂-); 2.48 (4H, m, N-(CH₂-CH₃)₂); 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz, OCH₂CH₃); 0.94 (6H, m, N-(CH₂-CH₃)₂).

Beispiel 2: N-[2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)-dihydrochlorid



a) N-[2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-(dansylamid)

5 Die Umsetzung erfolgt ausgehend von 8 mmol 5-Amino-2-[2-(4-cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol (erhältlich gemäß Beispiel 1, Stufe c) in Analogie zu der unter Beispiel 1, Stufe d beschriebenen Vorgehensweise. Das Produkt wird durch Kristallisation aus Ethylacetat erhalten.

Ausbeute: 83%; Schmp.: 216-218 °C;

10

b) N-[2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)

Die Umsetzung erfolgt ausgehend von 3.9 mmol N-[2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-(dansylamid) in Analogie zu der unter Beispiel 1, Stufe f beschriebenen Vorgehensweise in Dimethylformamid als Lösemittel. Das Produkt

15 wird durch Kristallisation aus Ethylacetat/Diethylether erhalten.
Ausbeute: 80%; Schmp.: 143-145 °C;

c) N-[2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)-dihydrochlorid

20

Die Umsetzung erfolgt ausgehend von 3.0 mmol N-[2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-N-diethylaminoethyl-(dansylamid) in Analogie zu der unter Beispiel 1, Stufe g beschriebenen Vorgehensweise. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel erhalten.

25 Ausbeute: 70%(amorpher Feststoff);

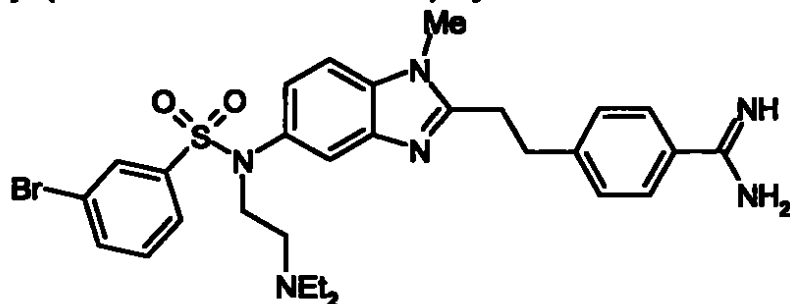
Masse: ber.: [625], gef.: [M+H]⁺ 626;

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=9.43; 9.25 (4H, 2d, -C(=NH₂⁺)NH₂); 8.60-6.91 (13H, m, aryl-H); 4.00; 2.78 (4H, 2m, N-CH₂CH₂N); 3.73 (3H, s, N-CH₃); 3.22 (4H, s, -CH₂-CH₂-); 2.84 (6H, s, N-(CH₃)₂); 2.76 (4H, m, N-(CH₃CH₂)₂); 0.94 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

30

Sofern nicht anders beschrieben, wurden in Analogie zu den vorstehend beschriebenen Verfahren oder nach gemeinhin bekannten Standardverfahren u.a. die nachfolgend beschriebenen Verbindungen erhalten.

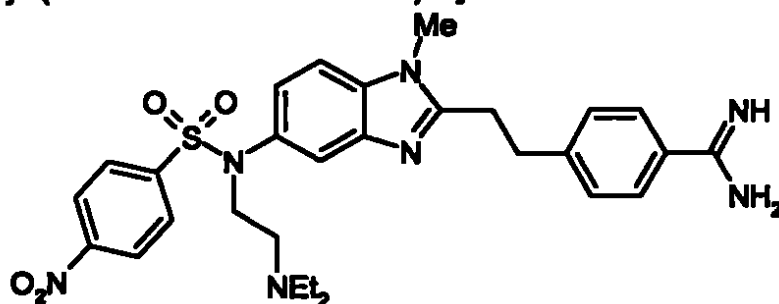
5 **Beispiel 3:** N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-brom-benzolsulfonamid)-hydrochlorid



Masse: ber.: [611], gef.: [M+H]⁺ 611/613;

10

Beispiel 4: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-nitro-benzolsulfonamid)-hydrochlorid



15

Ausbeute: 83% (amorpher Feststoff);

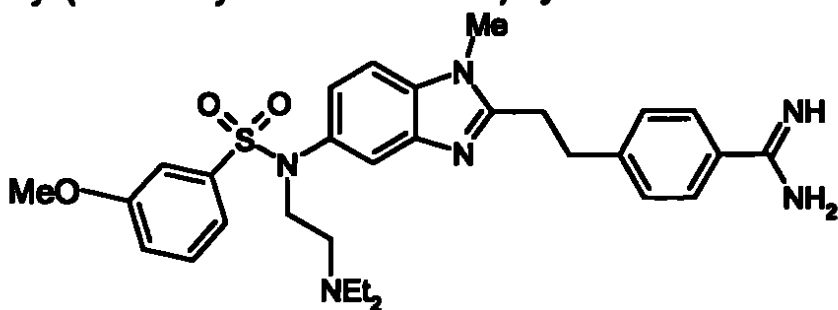
Masse: : ber.: [577], gef.: [M+H]⁺ 578

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=9.65; 9.47 (4H, 2s, -C(=NH₂⁺)NH₂); 8.64-7.04

(11H, m, aryl-H); 4.00; 2.80 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3.84 (3H, s, N-CH₃); 3.52 (4H, s,

20 -CH₂-CH₂); 3.24 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1.02 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

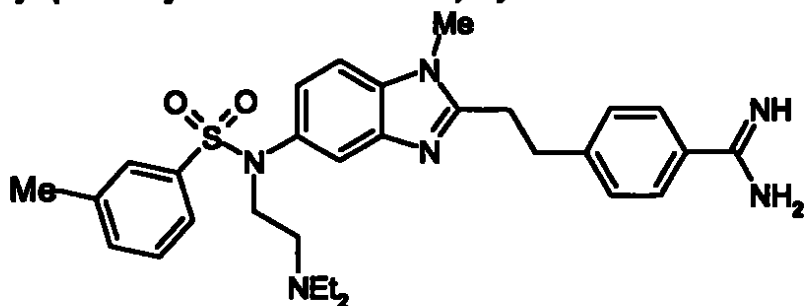
Beispiel 5: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-methoxy-benzolsulfonamid)-hydrochlorid



- 5 Masse: ber.: [562], gef.: $[M+H]^+$ 563, $[M+2H]^{2+}$ 282.
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; DMSO- d_6): δ = 10.80; 9.45; 9.28 (5H, 3s, H^+ ; $-C(=NH_2^+)NH_2$); 7.49-6.93 (11H, m, aryl-H); 4.10; 3.14 (4H, 2m, $N-CH_2CH_2-N$); 3.78 (3H, s, $N-CH_3$); 3.74 (3H, s, OCH_3); 3.27 (4H, s, $-CH_2-CH_2-$); 3.12 (4H, m, $N-(CH_2CH_3)_2$); 1.14 (6H, t, $J=7.0$ Hz, $N-(CH_2CH_3)_2$).

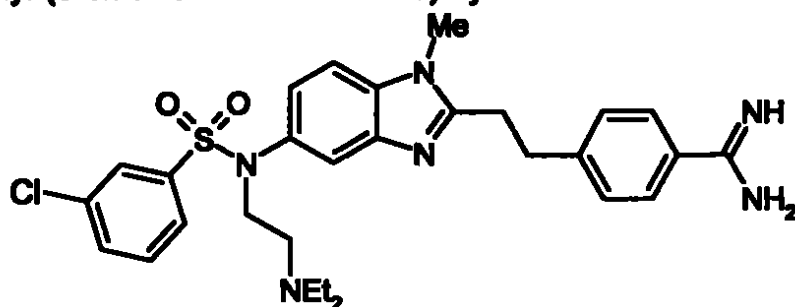
10

Beispiel 6: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-methyl-benzolsulfonamid)-hydrochlorid



- 15 Masse: ber.: [546], gef.: $[M+H]^+$ 547, $[M+2H]^{2+}$ 274.
 $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6): δ =7.75-6.92 (11H, m, aryl-H); 4.03; 3.28 (4H, 2m, $N-CH_2CH_2-N$); 3.72 (3H, s, $N-CH_3$); 3.25 (4H, s, $-CH_2-CH_2-$); 3.21 (4H, m, $N-(CH_2CH_3)_2$); 2.35 (3H, s, $O-CH_3$); 1.27 (6H, t, $J=7.0$ Hz, $N-(CH_2CH_3)_2$).

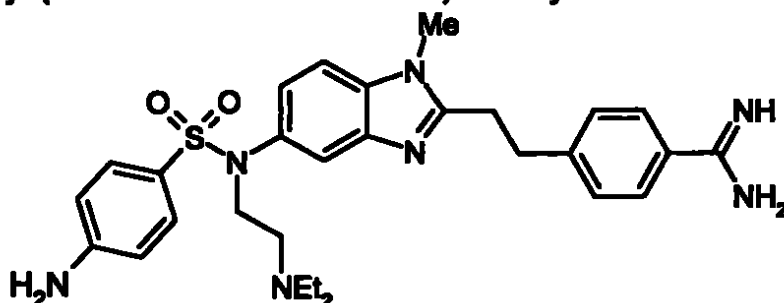
Beispiel 7: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-chlor-benzolsulfonamid)-hydrochlorid



5 Masse: ber.: [567], gef.: [M+H]⁺ 567, 569

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=10.76; 9.42; 9.24 (5H, 3s, H⁺; -C(=NH₂⁺)NH₂); 7.90-6.90 (11H, m, aryl-H); 4.13; 3.14 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3.76 (3H, s, N-CH₃); 3.25 (4H, s, -CH₂CH₂-); 3.14 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1.76 (6H, m, N-(CH₂-CH₃)₂).

10 **Beispiel 8:** N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-amino-benzolsulfonamid)-tetrahydrochlorid



3.9 mmol N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-

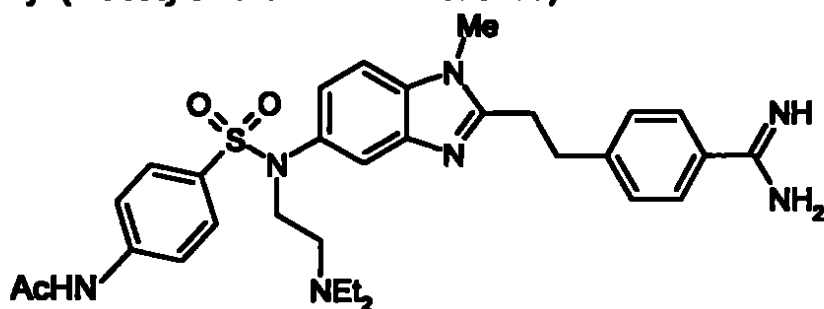
15 diethylaminoethyl-(4-nitro-benzolsulfonamid) (Beispiel 4) werden in reinem MeOH bei Normaldruck und Raumtemperatur an PD/C (5%) hydriert. Die Titelverbindung wird aus Methanol/Isopropanol mit konzentrierter Salzsäure kristallisiert.

Ausbeute: 74%; Schmp.: 190-205 °C;

Masse: ber.: [547], gef.: [M+H]⁺ 548

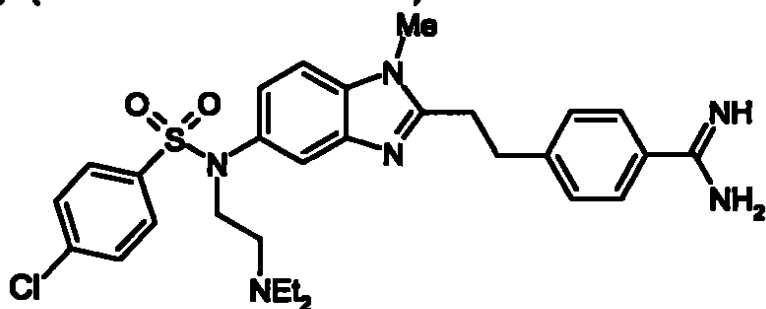
20 ¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=9.49; 9.32 (4H, 2s, -C(=NH₂⁺)NH₂); 7.25-6.57 (11H, m, aryl-H); 6.19 (2H, s, NH₂); 3.76 (3H, s, N-CH₃); 3.27 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2.77 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 0.99 (6H, m, N-(CH₂-CH₃)₂).

Beispiel 9: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-acetylaminobenzolsulfonamid)



- 5 1.4 g (2.4 mmol) N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-amino-benzolsulfonamid)-tetrahydrochlorid (Beispiel 8) in 5 mL Ethylacetat und 0.5 mL Acetanhydrid 1 h bei Raumtemperatur gehalten, kurz auf 30-40 °C erwärmt und weitere 16 h bei Raumtemperatur belassen. Es wird mit 10 mL Wasser versetzt und eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und
- 10 mit wässriger Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Nach Zugabe von 5 mL Ethylacetat wird gut durchgerührt und nach 1 h der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Wasser, Ethylacetat und Diethylether gewaschen. Ausbeute: 88%;
Masse: ber.: [589], gef.: [M+H]⁺ 590
¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=7.97-8.93 (11H, m, aryl-H); 3.75 (3H, s, N-CH₃);
15 3.21 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2.43 (4H, qu, J=7.0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂); 2.13 (3H, s, CH₃-C=O); 0.85 (6H, t, J=7.0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

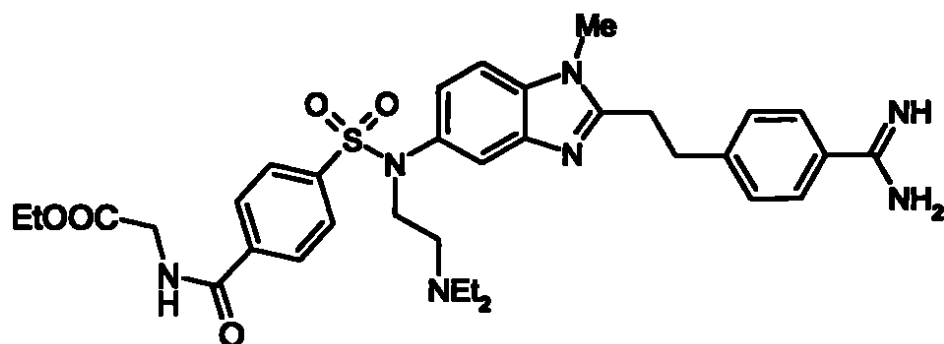
Beispiel 10: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-chlor-benzolsulfonamid)



20

- Ausbeute: 79%; Schmp.: 88-90 °C;
Masse: ber.: [567], gef.: [M+H]⁺ 567/569 (1 Cl)
¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ=7.67-8.96 (12H, m, aryl-H); 3.76; 2.59 (4H, 2m, N-CH₂-CH₂-N); 3.63 (3H, s, N-CH₃); 3.21 (4H, m, -CH₂CH₂-); 2.51 (4H, qu, J=7.0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂); 0.95 (6H, t, J=7.0 Hz, N-(CH₂-CH₃)₂).
- 25

Beispiel 11: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-[4-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-benzolsulfonamid]-hydrochlorid



5

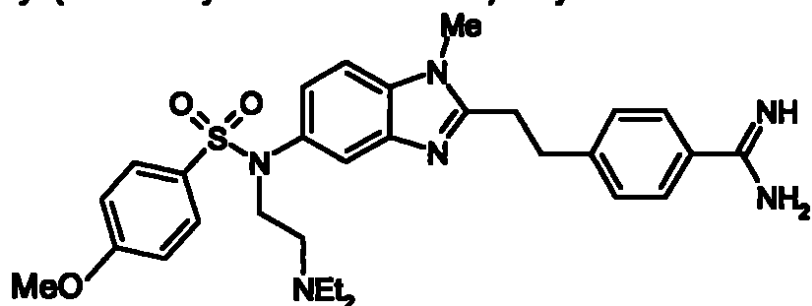
Ausbeute: 42%;

Masse: ber.: [661], gef.: [M+H]⁺ 662

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=9.30; 9.11 (4H, 2s, -C(=NH₂⁺)NH₂); 9.27 (1H, t, J=5.8 Hz, NH-CH₂); 8.09-6.79 (11H, m, aryl-H); 4.12 (2H, qu, J=7.0 Hz; O-CH₂CH₃); 4.02 (2H, d, J=5.8 Hz, NH-CH₂); 3.72 (3H, s, N-CH₃); 2.88 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3.22 (4H, s, -CH₂CH₂-); 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz, OCH₂ CH₃); 1.02 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 2.88 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

15

Beispiel 12: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-methoxy-benzolsulfonamid)-trihydrochlorid



20

1.0 g (1.7 mmol) N-{2-[2-(4-(Amino-hydroximinomethyl)-phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(4-methoxy-benzolsulfonamid) (erhältlich in Analogie zu der unter Beispiel 16 beschriebenen Vorgehensweise) werden in 30mL Essigsäure und 0.5 mL Acetanhydrid aufgenommen und in Gegenwart von 5 %igem Pd/C (0.3 g) bei Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat nach Zugabe von 5 mL Wasser eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Das Trihydrochlorid wird aus Ethanol/Aceton mit konzentrierter Salzsäure ausgefällt und mit Ethanol/Aceton gewaschen.

25

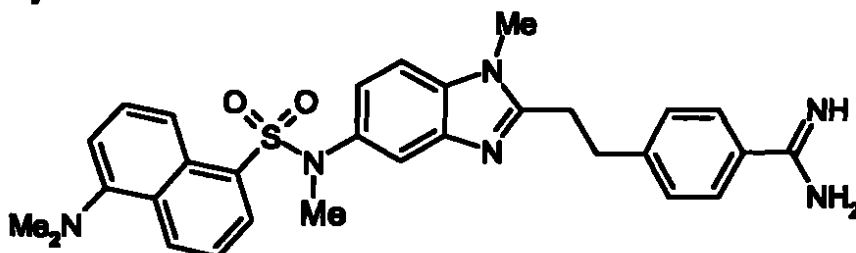
Ausbeute: 0.6 g (52%); Schmp: 190-200 °C;

Masse: ber.: [562], gef.: $[M+H]^+$ 563

^1H -NMR (250 MHz, CD_3OD): δ =7.17 (11H, m, aryl-H); 4.19; 3.36 (4H, 2m, N-CH₂-CH₂-N); 4.05 (3H, s, OCH₃); 3.95 (3H, s, N-CH₃); 3.38 (4H, N-(CH₂CH₃)₂); 3.68; 3.36 (4H, 2m, -CH₂CH₂-); 1.34 (6H, t, J=7.0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

5

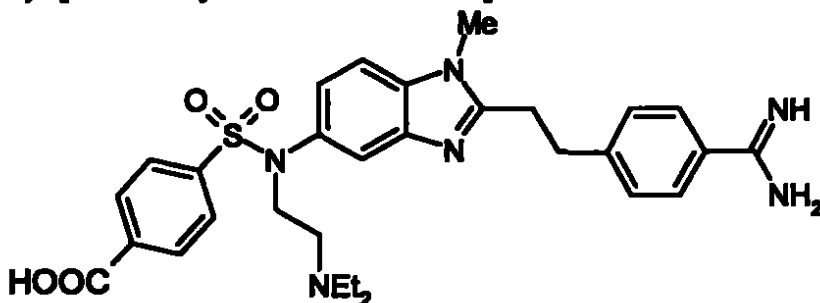
Beispiel 13: N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-methyl-(dansylamid)-hydrochlorid



Ausbeute: 73%; Schmp.: 222-225 °C;

Masse: ber.: [540], gef.: $[M+H]^+$ 541.

15 **Beispiel 14:** N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-[4-carboxy-benzolsulfonamid]-fumarat



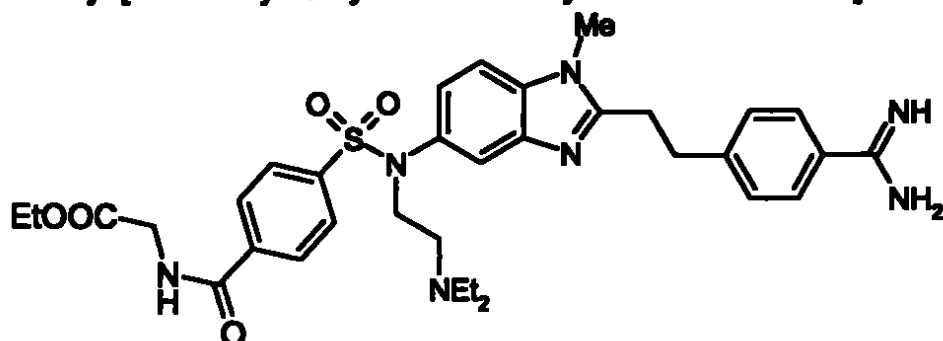
Schmp.: 200-204 °C;

20 Masse: ber.: [576], gef.: $[M+H]^+$ 577;

^1H -NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ =11.32; 9.36 (6H, 2s, H⁺; -C(=NH₂⁺)NH₂); 8.36-7.09 (11H, m, aryl-H); 6.77 (2H, s, Fumarsäure); 3.92; 2.74 (4H, 2m, N-CH₂CH₂N); 3.89 (3H, s, N-CH₃); 3.44 (4H, s, -CH₂-CH₂-); 2.76 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1.07 (6H, t, J=7.0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

25

Beispiel 15: N-[2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-N-diethylaminoethyl-[4-carboxymethylaminocarbonyl-benzolsulfonamid]



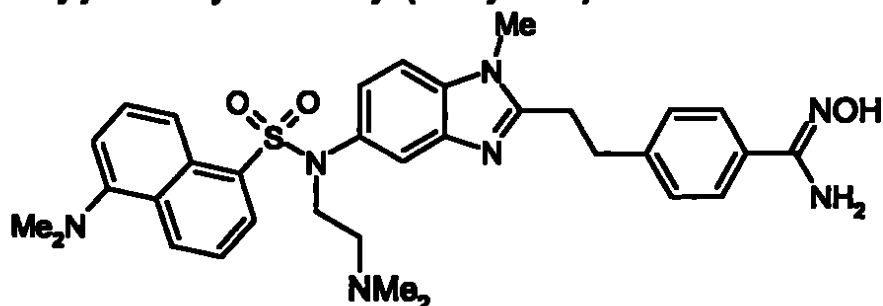
5 Schmp.: 205-210 °C;

Masse: ber.: [633], gef.: [M+H]⁺ 634

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD): δ=8.04–6.94 (11H, m, aryl-H); 2H, s, N-CH₂; 3.88; 2.62 (4H, 2s, N-CH₂CH₂-N); 3.70 (3H, s, N-CH₃); 3.30 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2.53 (4H, qu, J=7.0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂); 0.95 (6H, t, J=7.0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

10

Beispiel 16: N-[2-[2-(4-Amino-hydroximinomethyl)phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)



2,3 mmol N-[2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl]-N-diethylaminoethyl-(dansylamid), welches in Analogie zu Beispiel 1 (Stufen a-f) erhalten werden kann, NH₂OH·HCl (1.0 g) und Na₂CO₃ (1.7 g) in 40 mL Methanol/Tetrahydrofuran werden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel.

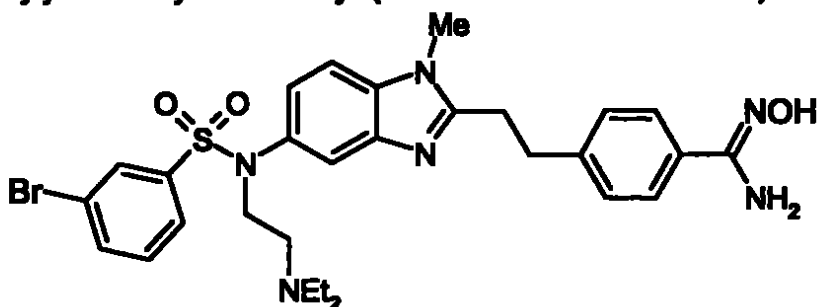
Ausbeute: 47%;

Masse: ber.: [641], gef.: [M+H]⁺ 642, [M+2H]²⁺ 322

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ=9.66 (1H, s, OH); 8.62–6.96 (13H, m, aryl-H); 5.83 (2H, s, NH₂); 3.77; 2.40 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3.69 (3H, s, N-CH₃); 3.15 (4H, s, -CH₂-CH₂-); 2.87 (6H, s, N-(CH₃)₂); 2.36 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 0.78 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

25

Beispiel 17: N-{2-[2-(4-Amino-hydroximinomethyl)phenyl-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-brom-benzolsulfonamid)



5

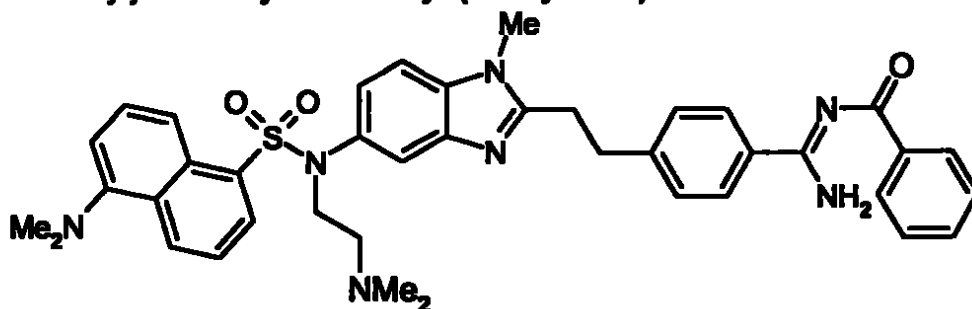
Die Herstellung der Titelverbindung gelingt ausgehend von N-{2-[2-(4-Cyanophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(3-brom-benzol-sulfonamid) in Analogie zu der unter Beispiel 16 beschriebenen Vorgehensweise.

Schmp: 156 °C;

10

Masse ber.: [627], gef.: [M+H]⁺ 627/ 629, [M+2H]²⁺ 315.

Beispiel 18: N-{2-[2-(4-(Amino-benzoylimino-methyl)-phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)



15

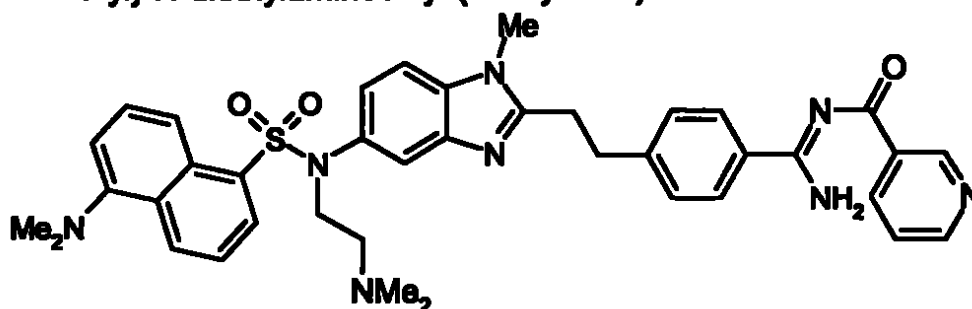
N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)-dihydrochlorid (Beispiel 2, 3.0 mmol) und TEA (48 mmol) in 100 mL CH₂Cl₂ werden bei Raumtemperatur unter Rühren mit Benzoylchlorid (3.3 mmol) versetzt. Es wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt, mit 50 mL CH₂Cl₂ verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Produkt

20

wird durch Kristallisation aus *t*-Butyl-methyl-ether gereinigt.

Masse: ber.: [729], gef.: [M+H]⁺ 730, [M+2H]²⁺ 365

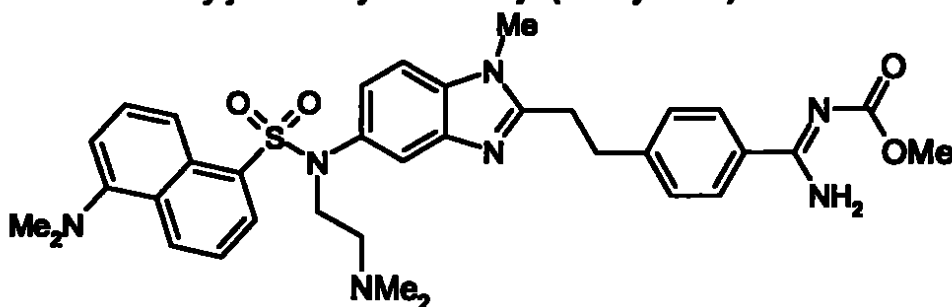
Beispiel 19: N-{2-[2-(4-(Amino-nicotinoylimino-methyl)-phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)



Ausgehend von N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)-dihydrochlorid (Beispiel 2) gelingt die Synthese der Zielverbindung in Analogie zu der für Beispiel 18 beschriebenen Vorgehensweise unter Verwendung von Pyridin-3-carbonsäurechlorid.

Masse: ber.: [730], gef.: $[M+H]^+$ 731, $[M+2H]^{2+}$ 366.

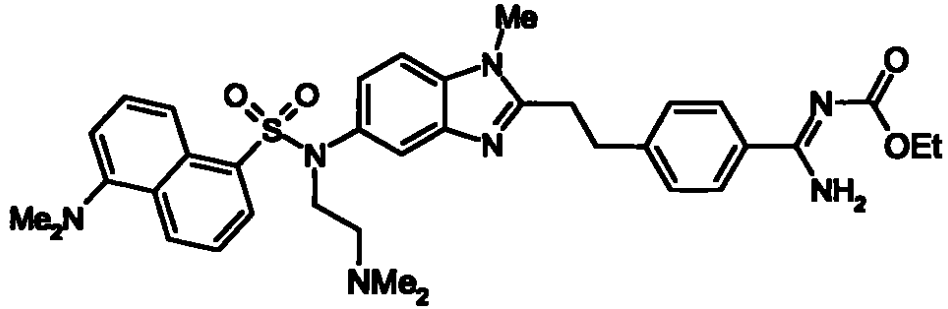
Beispiel 20: N-{2-[2-(4-(Amino-methyloxycarbonylimino-methyl)-phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)



Ausgehend von N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)-dihydrochlorid (Beispiel 2) gelingt die Synthese der Zielverbindung in Analogie zu der für Beispiel 18 beschriebenen Vorgehensweise unter Verwendung von Chlorameisensäure-methyl-ester.

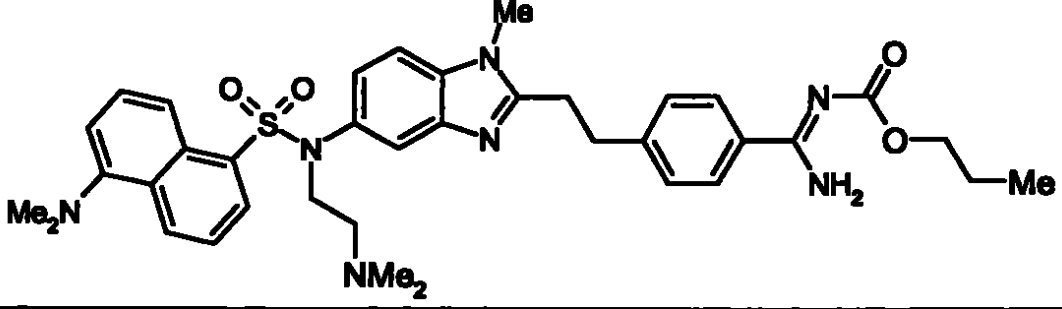
Masse: ber.: [683], gef.: $[M+H]^+$ 684, $[M+2H]^{2+}$ 342.

Beispiel 21: N-{2-[2-(4-(Amino-ethyloxycarbonylimino-methyl)-phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)



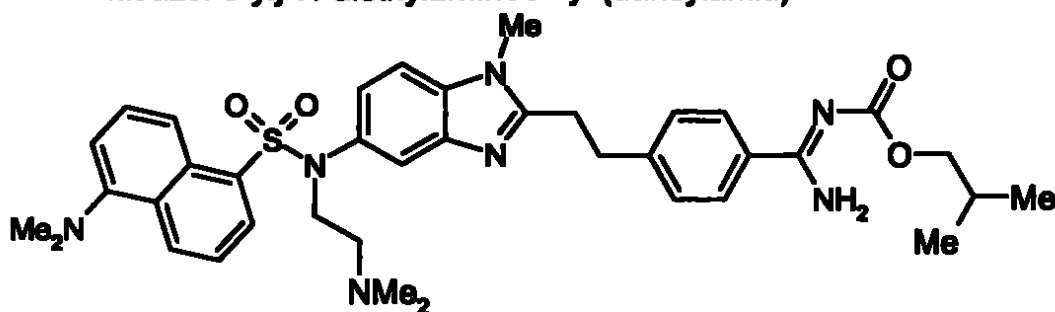
1.9 mmol N-{2-[2-(4-Amidinophenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid) (Beispiel 2) in 20 mL Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur unter Röhren mit Chlorameisensäureethylester (0.9 mmol) versetzt. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 75 mL Ethylacetat verdünnt, mit verdünnter NaOH-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt und gegebenenfalls aus Ethylacetat/Diethylether kristallisiert. Ausbeute. 0,6 g (93%); Schmp.: 136-139 °C; Masse: ber.: [697], gef.: [M+H]⁺ 698, [M+2H]²⁺ 349.

Beispiel 22: N-{2-[2-(4-(Amino-propyloxycarbonylimino-methyl)-phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)



Masse: ber.: [711], gef.: [M+H]⁺ 712, [M+2H]²⁺ 357.

Beispiel 23: N-{2-[2-(4-(Amino-iso-butyloxycarbonylimino-methyl)-phenyl)-ethyl]-1-methyl-benzimidazol-5-yl}-N-diethylaminoethyl-(dansylamid)



5 Masse: ber.: [725], gef.: $[M+H]^+$ 726, $[M+2H]^{2+}$ 364.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch ihre Tryptase-
inhibierende Wirksamkeit aus. Besagte Fähigkeit, die Tryptase zu inhibieren, wurde
gemäß der nachfolgenden Testbeschreibung untersucht.

Die Bestimmung wird in Tris HCl Puffer (100 mM), der zusätzlich Calcium (5 mM)
und Heparin (100 mg/ml) enthält, bei pH 7.4 durchgeführt. Als Standard wird rh beta
Tryptase eingesetzt, die beispielsweise von Promega käuflich zu erwerben ist. Als
Substrat dient N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-para-nitroanilin in einer Konzentration von 0.6
mM. Das Substrat wird durch Tryptase verdaut wobei p-Nitroanilin entsteht, das bei
405 nm gemessen werden kann. Üblicherweise wird eine Inkubationszeit von 5
Minuten und eine Inkubationstemperatur von 37°C gewählt. Als Enzymaktivität
werden 0.91 U/ml eingesetzt. Die Bestimmung erfolgt in einem Autoanalyser (Cobas
Bio) der Firma Hoffmann LaRoche. Die potentiellen Hemmsubstanzen werden in
Konzentrationen von 10 µM im Screening eingesetzt, wobei die Hemmung der
Tryptase in Prozent angegeben wird. Bei über 70 % Hemmung wird die IC_{50}
bestimmt (Konzentration bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt ist). Nach 5-
minütiger Vorinkubation der potentiellen Hemmsubstanzen, wird das Substrat zum
Starten der Reaktion zugegeben, wobei die Bildung von p-Nitroanilin nach 5 Minuten,
nach Testung der Linearität, als Maß für die Enzymaktivität genommen wird.

Die nach Durchführung des vorstehend beschriebenen Tests erhaltenen Daten (IC50-Werte) sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3:

Beispiel	IC50 [µM]
1	0,0097
2	0,011
3	0,017
4	0,023
5	0,024
6	0,03
7	0,03
8	0,034
9	0,044
10	0,049

5

10

15

20

25

Die erfindungsgemäßen Tryptase-Inhibitoren können oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 100, vorzugsweise zwischen 1 und 50, besonders bevorzugt zwischen 5-30 mg/Dosis, bei intravenöser oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet; die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährlösung einzusetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen,

Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie

5 Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- 10 Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen.
- 15 Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- 20 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-
- 25 Hydroxybenzoate, enthalten.

- Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylen-diamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen
- 30 oder Ampullen abgefüllt.

- Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in
- 35 Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

5 Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

10	A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
		Wirkstoff	100 mg
		Milchzucker	140 mg
		Maisstärke	240 mg
15		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Magnesiumstearat	5 mg
			500 mg

20 Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

25	B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
		Wirkstoff	80 mg
		Maisstärke	190 mg
30		Milchzucker	55 mg
		Mikrokristalline Cellulose	35 mg
		Polyvinylpyrrolidon	15 mg
		Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
		Magnesiumstearat	2 mg
35			400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet.

welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

5	C)	<u>Dragées</u>	<u>pro Dragée</u>
		Wirkstoff	5 mg
		Maisstärke	41,5 mg
		Milchzucker	30 mg
10		Polyvinylpyrrolidon	3 mg
		Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
			80 mg

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiemaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

	D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
25		Wirkstoff	50 mg
		Maisstärke	268,5 mg
		Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
			320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

E) Ampullenlösung

	Wirkstoff	50	mg
	Natriumchlorid	50	mg
5	Aqua pro Inj.	5	ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

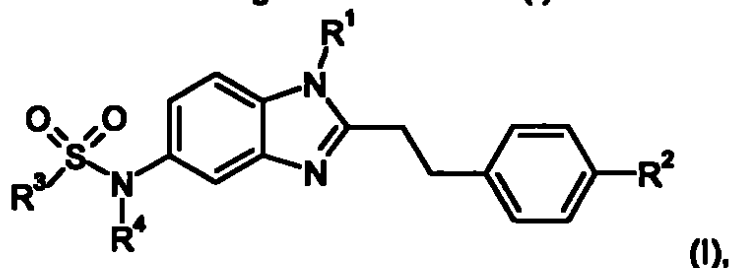
F) Suppositorien

15	Wirkstoff	50	mg
	Adeps solidus	<u>1650</u>	mg
		1700	mg

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1) Benzimidazolderivate der allgemeinen Formel (I)



5 worin
R¹ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl, welcher gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, Halogen, -CO(C₁-C₄-alkoxy), -CONH₂, -CO-NH(C₁-C₄-alkyl),
0 -CO-N(C₁-C₄-alkyl)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann, oder

15 ein gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkylenbrücke verknüpftes C₃-C₈-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

20 Phenyl-C₁-C₄-alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

25 ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;

30 R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Furan, Benzofuran, Thiophen und Benzothiophen der jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, -C₁-C₄-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -

N(C₁-C₄-alkyl)₂, NO₂, Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₄-alkyl), -CONH₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl)-COO(C₁-C₄-alkyl) und Phenyl-C₁-C₆-alkyl substituiert ist, wobei der Substituent Phenyl-C₁-C₆-alkyl seinerseits substituiert sein kann durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, CF₃ und C₁-C₆-Alkyl;

R⁴ Wasserstoff, ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke oder über eine C₁-C₄-Alkylen-CO-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein, zwei oder drei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Pyridyl substituiert sein kann;

C₃-C₈-Cycloalkyl, das ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C₁-C₄-Alkyl-NH₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein können,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R¹ C₁-C₆-Alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, Halogen, -CO(C₁-C₄-alkoxy), -CONH₂, -CO-NH(C₁-C₄-alkyl), -CO-N(C₁-C₄-alkyl)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann, oder

ein gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkylenbrücke verknüpft
C₃-C₈-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch
einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen,
C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

5

Phenyl-C₁-C₄-alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch
einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen,
C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

10

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-
gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei
Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel
enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl
substituiert sein kann;

15

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;

R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Thiophen und
Benzothiophen der jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere
der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen,
-C₁-C₄-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, NO₂,
Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₄-alkyl), -CONH₂,
-CONH(C₁-C₄-alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂,
-CONH(C₁-C₄-alkyl)-COO(C₁-C₄-alkyl) und Phenyl-C₁-C₄-alkyl substituiert
ist, wobei der Substituent Phenyl-C₁-C₄-alkyl seinerseits substituiert sein kann
durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy,
Halogen, CF₃ und C₁-C₄-Alkyl;

20

25

R⁴ Wasserstoff, ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der ein- oder zweifach durch einen oder
zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder
-NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

30

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke oder über eine
C₁-C₄-Alkylen-CO-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder
ungesättigter Heterocyclus, der gegebenenfalls ein, zwei oder drei
Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel
enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl oder Pyridyl
substituiert sein kann;

35

C₃-C₈-Cycloalkyl, das ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein kann, oder

- 5 Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, -C₁-C₄-Alkyl-NH₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sein können,
bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate,
10 ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

15 R¹ C₁-C₅-Alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, -CO(C₁-C₄-alkoxy), -CONH₂, -CO-NH(C₁-C₄-alkyl), -CO-N(C₁-C₄-alkyl)₂ oder C₁-C₄-Alkoxy-phenoxy substituiert sein kann, oder

20 ein gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkylenbrücke verknüpftes C₃-C₈-Cycloalkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, Halogen, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

25 Phenyl-C₁-C₄-alkyl, welches gegebenenfalls ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Carboxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl oder CF₃ substituiert sein kann, oder

30 ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl substituiert sein kann;

35 R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;

R³ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Phenyl, Benzyl und Naphthyl, der jeweils ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen,
 5 -C₁-C₄-alkyl-Halogen, -NH₂, -NH(C₁-C₄-alkyl), -N(C₁-C₄-alkyl)₂, NO₂,
 Hydroxy, -CF₃, -NHCO-C₁-C₄-alkyl, -COOH, -COO(C₁-C₄-alkyl),
 -CONH₂, -CONH(C₁-C₄-alkyl), -CON(C₁-C₄-alkyl)₂ und
 -CONH(C₁-C₄-alkyl)-COO(C₁-C₄-alkyl) substituiert ist;

R⁴ ein C₁-C₆-Alkyl-Rest, der ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste
 10 -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl),
 -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder
 -NH-C(=NH)NH₂ substituiert ist, oder

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke oder über eine
 15 C₁-C₄-Alkylen-CO-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder
 ungesättigter Stickstoff-Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei
 weitere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder
 Schwefel enthalten kann und der gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl
 oder Pyridyl substituiert sein kann;

Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die jeweils ein- oder zweifach durch
 20 einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl,
 -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂,
 -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder

Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach
 25 durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl,
 -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂,
 -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind,

30 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate,
 ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie
 gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, worin

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, die jeweils durch einen der Reste Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, CF₃, Phenoxy, COOH, CONH₂, CONHMe oder Methoxy-phenoxy substituiert sein können, oder

Benzyl, Phenylethyl oder Phenylpropyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder CF₃ substituiert sein können, oder

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5- oder 6-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Heterocyclus, der ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂;

R³ Phenyl, Benzyl oder Naphthyl, die jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Fluor, Chlor, Brom, Iod, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOEthyl, -CONH₂, -CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl, -CONH-CH₂-COOEthyl, -CONH-CH₂CH₂-COOH, -CONH-CH₂CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂CH₂-COOEthyl substituiert sind;

R⁴ ein Rest ausgewählt aus der Gruppe Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl, der jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder

ein direkt oder über eine C₁-C₄-Alkylen-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Stickstoff-Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome ausgewählt aus der

Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein kann, oder

5

Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder

10

Benzyl oder Phenylethyl, die am Phenylring jeweils ein- oder zweifach durch einen oder zwei der Reste -NH₂, -NHMethyl, -N(Methyl)₂, -NHEthyl, -N(Ethyl)₂, -NH(n-Propyl), -N(n-Propyl)₂, -NH(iso-Propyl), -N(iso-Propyl)₂, -C(=NH)NH₂ oder -NH-C(=NH)NH₂ substituiert sind, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

15

- 5) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, worin

20

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, bevorzugt Methyl;

R²

-C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;

R³

25

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder zwei Reste ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOEthyl, -CONH₂, -CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂-COOEthyl, substituiert sind;

30

R⁴

Ethyl oder Propyl, die jeweils durch einen der Reste -NH₂, -N(Methyl)₂, -N(Ethyl)₂, -N(n-Propyl)₂ oder -C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder

35

ein direkt oder über eine Methylen- oder Ethylen-Brücke verknüpfter 5-, 6- oder 7-gliedriger, gesättigter oder ungesättigter Stickstoff-Heterocyclus, der ein Sauerstoff als weiteres Heteroatom enthalten kann und der gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl oder Benzyl substituiert sein kann, oder

Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die jeweils durch einen der Reste -NH₂, -N(Methyl)₂, -N(Ethyl)₂, -N(n-Propyl)₂ oder -C(=NH)NH₂ substituiert sind, oder

5

Benzyl, das am Phenylring durch einen der Reste -NH₂, -N(Methyl)₂, -N(Ethyl)₂, -N(n-Propyl)₂ oder -C(=NH)NH₂ substituiert ist, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie

10

gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

6) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, worin

15

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, bevorzugt Methyl;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;

20

R³ Phenyl das durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOethyl, -CONH₂, -CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂-COOethyl, substituiert ist, oder

25

Naphthyl, das durch -NMethyl₂ substituiert ist;

R⁴ Dimethylaminoethyl, Diethylaminoethyl, Dimethylaminopropyl oder Diethylaminopropyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

30

7) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin

R¹ Methyl, Ethyl oder Propyl, bevorzugt Methyl;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;

R³ Phenyl das durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom, -NH₂, -NHMethyl, -NHEthyl, -NMethyl₂, -NEthyl₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -NHCO-Ethyl, -COOH, -COOMethyl, -COOEthyl, -CONH₂, -CONHMethyl, -CONHEthyl, -CONMethyl₂, -CONEthyl₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOMethyl und -CONH-CH₂-COOEthyl, substituiert ist, oder Naphthyl, das durch -NMethyl₂ substituiert ist;

R⁴ Dimethylaminoethyl oder Diethylaminoethyl bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

8) Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin

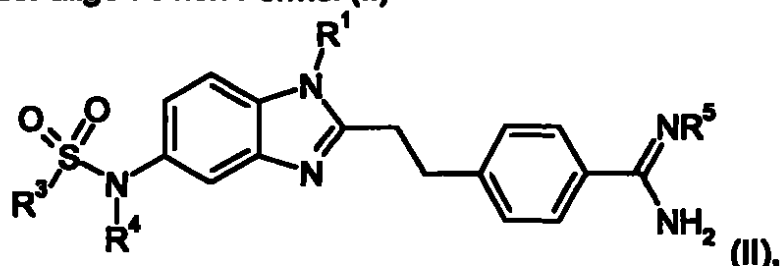
R¹ Methyl;

R² -C(=NH)NH₂ oder -CH₂-NH₂, bevorzugt -C(=NH)NH₂;

R³ Phenyl das durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Chlor, Brom, -NH₂, NO₂, -NHCO-Methyl, -COOH, -COOEthyl, -CONH-CH₂-COOH und -CONH-CH₂-COOEthyl, substituiert ist, oder Naphthyl, das durch -NMethyl₂ substituiert ist;

R⁴ Diethylaminoethyl, bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

9) Prodrugs der allgemeinen Formel (II)



worin

R¹ und R⁴ die gemäß den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen aufweisen können und

R³ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen aufweisen kann oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, welches durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe -C(=NOH)NH₂, -C(=NCOO-C₁-C₁₂-alkyl)NH₂ oder -C(=NCOO-C₁-C₈-alkyl-Phenyl)NH₂ substituiert ist;

R⁵ Hydroxy, -COO-C₁-C₁₂-Alkyl, -CO-Phenyl, -CO-Pyridyl oder -COO-C₁-C₈-Alkyl-Phenyl, wobei in der vorstehend genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, OH, Halogen oder CF₃ substituiert sein kann, bedeuten kann, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

10) Prodrugs der allgemeinen Formel (II) gemäß Anspruch 9, worin

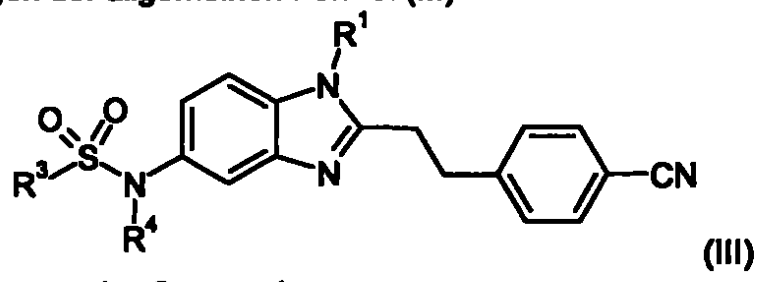
R³ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen aufweisen kann oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, welches durch einen Rest ausgewählt aus der Gruppe -C(=NOH)NH₂, -C(=NCOO-C₁-C₈-alkyl)NH₂ oder -C(=NCOO-C₁-C₈-alkyl-Phenyl)NH₂ substituiert ist;

R⁵ Hydroxy, -COO-C₁-C₈-Alkyl, -CO-Phenyl, -CO-Pyridyl oder -COO-C₁-C₆-Alkyl-Phenyl, wobei in der vorstehend genannten Gruppe der Phenylring jeweils durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, OH, Halogen oder CF₃ substituiert sein kann, bedeuten kann, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

11) Prodrugs der allgemeinen Formel (II) gemäß Anspruch 9 oder 10, worin

R⁵ Hydroxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Benzoyl, Benzyloxycarbonyl oder Nicotinoyl bedeuten kann, gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

12) Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



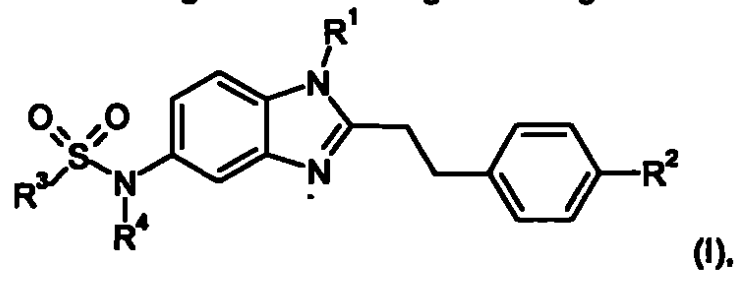
worin die Reste R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen haben können.

13) Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1-8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

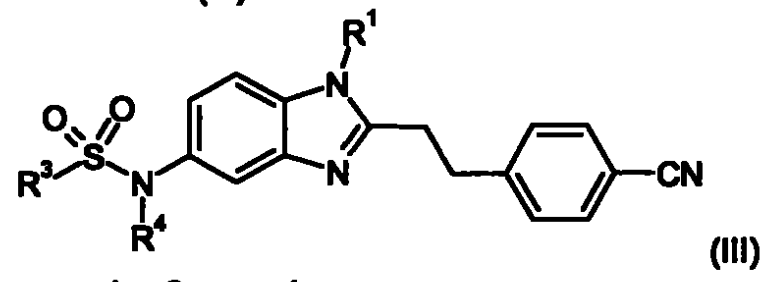
14) Verwendung von Prodrugs der allgemeinen Formel (II) gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Krankheiten, in denen Tryptase-Inhibitoren einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

15) Pharmazeutische Zusammensetzung gekennzeichnet durch einen Gehalt einer oder mehrer Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-11.

16) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

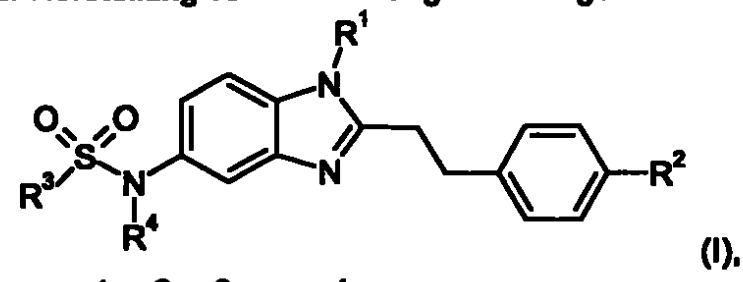


worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



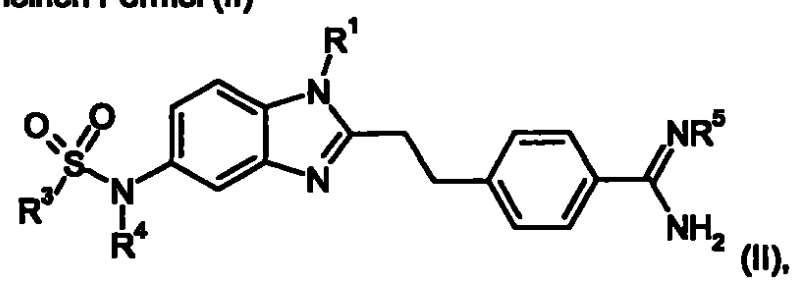
5 in der die Reste R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen haben können, direkt in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) überführt wird.

17) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10

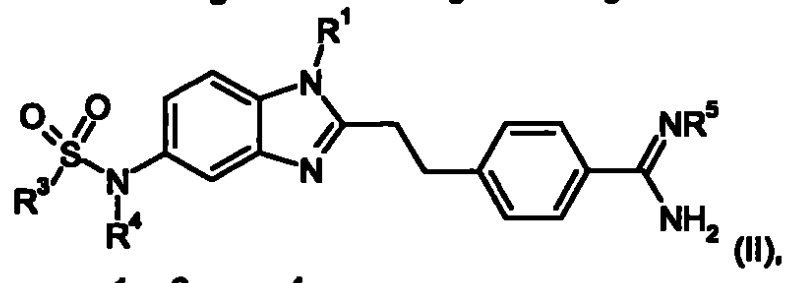
worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



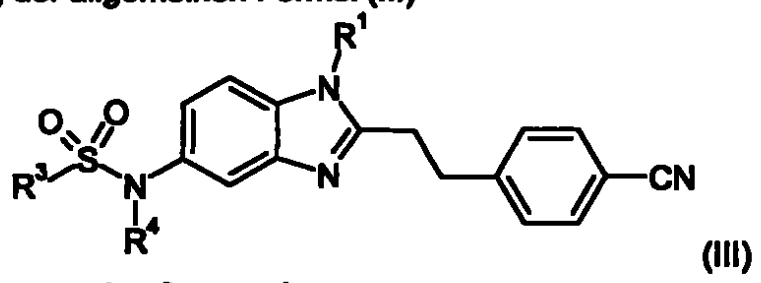
15

worin die Reste R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen aufweisen können und der Rest R⁵ die in den Ansprüchen 9-11 genannten Bedeutungen aufweisen kann, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) überführt wird.

18) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



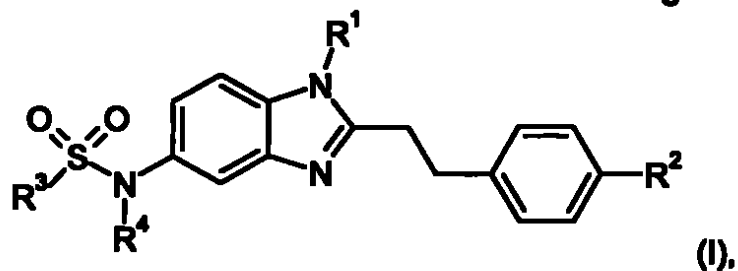
worin die Reste R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen aufweisen können und der Rest R⁵ die in den Ansprüchen 9-11 genannten Bedeutungen aufweisen kann, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)



in der die Reste R¹, R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1-8 genannten Bedeutungen haben können, in eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) überführt wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte Benzimidazolderivate der allgemeinen Formel (I)



- 5 worin die Reste R¹, R², R³ und R⁴ die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung von substituierten Benzimidazolderivaten als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel mit Tryptase-inhibierender Wirkung.



Certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de Patente

Número de expediente: 199 45 810.3

Fecha de solicitud: 24 Septiembre 1999

Solicitante/titular: Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim am Rhein/Alemania

Título: Derivados de bencimidazol sustituidos,
procedimiento para su preparación y
su empleo como medicamentos

CIP: C 07 D, A 61 K

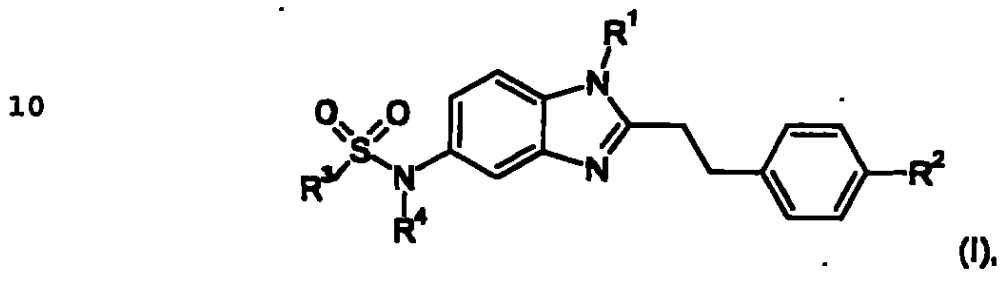
**Los documentos anejos con una reproducción fiel y exacta de los documentos
originales de esta solicitud.**

Munich, 24 de Julio de 2000
Oficina de Patentes y Marcas Alemana
El Presidente
Por autorización:

Fdo.: Hiebinger

Derivados de bencimidazol sustituidos, procedimiento para su preparación y su empleo como medicamentos

5 La invención se refiere a derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I)



15 en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a un procedimiento para su preparación, así como al empleo de derivados de bencimidazol sustituidos con arilsulfonamida como medicamentos, en particular como
20 medicamentos con efecto inhibidor de triptasa.

Antecedentes de la invención

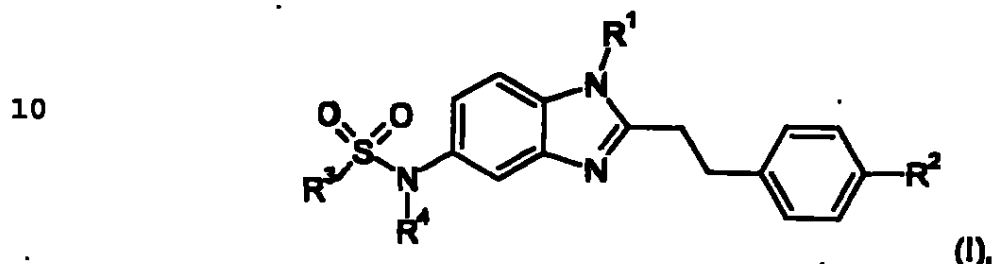
Derivados de bencimidazol son conocidos a partir del estado de la técnica como principios activos con valiosas
25 propiedades farmacéuticas. Así, la solicitud de patente internacional WO 98/37075 da a conocer, junto a otros heterociclos bicíclicos, también bencimidazoles que, en virtud de un efecto inhibidor de la trombina, se pueden emplear eficazmente para la prevención y el tratamiento de
30 enfermedades trombóticas venosas y arteriales.

A diferencia de la utilización de derivados de bencimidazol precedentemente descrita y ya conocida en el estado de la técnica, la presente invención se propone poner a disposición nuevos inhibidores de triptasa que, en virtud de sus
35 propiedades inhibidoras de triptasa, se puedan emplear para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias

y/o alérgicas.

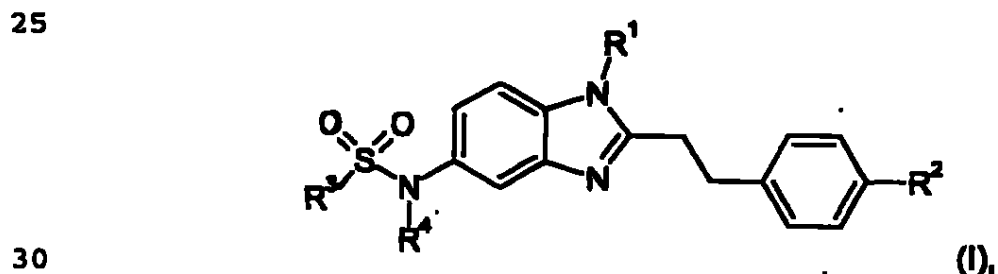
Descripción detallada de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que derivados de
5 bencimidazol sustituidos con arilsulfonamida de la fórmula
general (I)



15 en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden llevar los
significados indicados a continuación, presentan un efecto
inhibidor de triptasa y, de acuerdo con la invención, pueden
encontrar utilización para la prevención y el tratamiento de
20 enfermedades en las que los inhibidores de triptasa pueden
desplegar una utilidad terapéutica.

La presente invención se refiere, por consiguiente, a
nuevos bencimidazoles de la fórmula general (I)



en donde

R¹ puede significar un radical elegido del grupo alquilo
35 C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆ que, eventualmen-
te, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con

- uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 , fenoxi, $COOH$, halógeno, $-CO(alcoxi\ C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CO-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CO-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$ o alcoxi C_1-C_4 -fenoxi, o
- 5 un cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente enlazado a través de un puente de alquilenos C_1-C_4 , que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C_1-C_4 , carboxi,
- 10 halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o fenil-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
- 15 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilenos C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o bencilo;
- 20 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;
 R^1 puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, naftilo, furano, benzofurano, tiofeno y benzotiofeno que está sustituido, en cada caso una, dos
- 25 o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, $-alquil\ C_1-C_4$ -halógeno, $-NH_2$, $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, NO_2 , hidroxí, $-CF_3$, $-NHCO-alquilo\ C_1-C_4$, $-COOH$, $-COO(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CONH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CON(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-CONH(alquil\ C_1-C_4)-COO(alquilo\ C_1-C_4)$ y fenil-alquilo C_1-C_6 , pudiendo estar sustituido el
- 30 sustituyente fenil-alquilo C_1-C_6 , por su parte, con un radical elegido del grupo alcoxi C_1-C_6 , hidroxí, halógeno, CF_3 y alquilo C_1-C_6 ;
- 35 R^4 puede significar hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos

- de los radicales -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 , o
- un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4$ o a través de un puente de alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-CO}$, que puede contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, bencilo o piridilo;
- cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 , o
- fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, $\text{-alquil C}_1\text{-C}_4\text{-NH}_2$, -C(=NH)NH_2 o -NH-C(=NH)NH_2 ,
- eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- Se prefieren compuestos de la fórmula general (I), en donde
- R^1 puede significar alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, CF_3 , fenoxi, COOH , halógeno, $\text{-CO(alcoxi C}_1\text{-C}_4\text{)}$, -CONH_2 , $\text{-CO-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-CO-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$, -NH_2 , $\text{-NH(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_4\text{)}_2$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-fenoxi}$, o
- un cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, eventualmente enlazado a través de un puente de alquilen $\text{C}_1\text{-C}_4$, que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, carboxi, halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-carbonilo}$ o CF_3 , o

- fenil-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
- 5 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o bencilo;
- 10 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;
 R^3 puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, naftilo, tiofeno y benzotiofeno que está sustituido, en cada caso una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo
- 15 C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, -alquil C_1-C_4 -halógeno, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, NO_2 , hidroxí, $-CF_3$, $-NHCO\text{-alquilo } C_1-C_4$, $-COOH$, $-COO(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CONH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CON(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-CONH(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-COO}(\text{alquilo } C_1-C_4)$ y fenil-alquilo C_1-C_4 , pudiendo estar sustituido el sustituyente fenil-alquilo C_1-C_4 , por su parte, con un radical elegido del grupo alcoxi C_1-C_4 , hidroxí, halógeno, CF_3 y alquilo C_1-C_4 ;
- 20 R^4 puede significar hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o
- 25 un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen $C_1-C_4\text{-CO}$, que puede contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;
- 30 cicloalquilo C_3-C_6 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o
- 35 un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen $C_1-C_4\text{-CO}$, que puede contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;

C_1-C_4), $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$,
o

fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustitui-
dos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos
5 veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$,
 $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-\text{alquil } C_1-C_4-NH_2$, $-C(=NH)NH_2$
o $-NH-C(=NH)NH_2$,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos,
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas,
10 así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos
farmacológicamente inocuas.

Conforme a la invención, se prefieren compuestos de la
fórmula general (I), en donde

R^1 puede significar alquilo C_1-C_5 que, eventualmente, puede
15 estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o
varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 ,
fenoxi, $COOH$, $-CO(\text{alcoxi } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CO-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$,
 $-CO-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ o alcoxi C_1-C_4 -fenoxi, o
un cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente enlazado a través
20 de un puente de alquilenio C_1-C_4 , que puede estar sustitui-
do, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o
varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi,
halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o

fenil-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, even-
25 tualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los
radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, alcoxi C_1-C_4 -
-carbonilo o CF_3 , o

un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado,
enlazado directamente o a través de un puente de alqui-
leno C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos
30 elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que
puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4
o bencilo;

R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;

35 R^3 puede significar un radical elegido del grupo fenilo,
bencilo y naftilo, que está sustituido, en cada caso

una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, -alquil C₁-C₄-halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, NO₂, hidroxí, -CF₃, -NHCO-alquilo C₁-C₄,
5 -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquilo C₁-C₄)₂ y -CONH(alquil C₁-C₄)-COO(alquilo C₁-C₄);

R⁴ puede significar un radical alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los
10 radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquileno C₁-C₄ o a través de un puente de alquilen C₁-C₄-CO, que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C₁-C₄, bencilo o piridilo;
15 ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo que, en cada caso, están sustituidos con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o
20 fenilo, bencilo o feniletilo que están sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂,
25 C(=NH)NH₂, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
30 Se prefieren derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I), en donde

- R¹ puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo que en cada caso pueden estar sustituidos con uno de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, CF₃, fenoxi, COOH, CONH₂, CONHMe o metoxi-fenoxi, o
- 5 bencilo, feniletilo o fenilpropilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o CF₃, o
- 10 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquileo C₁-C₄, que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo;
- 15 R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂;
- R³ puede significar fenilo, bencilo o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos, una o dos veces, con uno o dos de los radicales elegidos del grupo metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, -CF₃, -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo, -Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH,
- 20 -CONH-CH₂-COOmetilo, -CONH-CH₂-COOetilo, -CONH-CH₂CH₂-COOH, -CONH-CH₂CH₂-COOmetilo y -CONH-CH₂CH₂-COOetilo;
- 25 R⁴ puede significar un radical elegido del grupo etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, que puede estar sustituido, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquileo C₁-C₄, que puede contener eventualmente otros
- 30 uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o
- 35

nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo, o ciclopentilo o ciclohexilo que puede estar sustituido, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los

5 radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno

10 o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

15 Se prefieren particularmente derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I), en donde

R¹ puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o

20 pentilo, preferiblemente metilo;

R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;

R³ puede significar fenilo o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con uno o dos radicales

25 elegidos del grupo metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo, -Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COO-metilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo y -CONH-CH₂-COO-etilo;

30 R⁴ puede significar etilo o propilo, que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales -NH₂, -N(metilo)₂, -N(etilo)₂, -N(n-propilo)₂ o -C(=NH)NH₂, o un heterociclo nitrogenado de 5, 6 ó 7 miembros,

35 saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de metileno o etileno, que puede contener

- un oxígeno como otro heteroátomo y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo, o
- 5 ciclopentilo o ciclohexilo que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales $-NH_2$, $-N(\text{metilo})_2$, $N(\text{etilo})_2$, $-N(n\text{-propilo})_2$ o $-C(=NH)NH_2$, o bencilo que está sustituido en el anillo de fenilo con uno de los radicales $-NH_2$, $-N(\text{metilo})_2$, $-N(\text{etilo})_2$, $-N(n\text{-propilo})_2$ o $-C(=NH)NH_2$, eventualmente en forma de sus
- 10 tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- Se prefieren particularmente, además, derivados de
- 15 bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I), en donde
- R^1 puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, preferiblemente metilo;
- R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$, preferiblemente $-C(=NH)NH_2$;
- 20 R^3 puede significar fenilo, que está sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, $-NH_2$, $-NH\text{metilo}$, $-NH\text{etilo}$, $-N\text{metilo}_2$, $-N\text{etilo}_2$, NO_2 , $-NHCO\text{-metilo}$, $-NHCO\text{-etilo}$, $-COOH$, $-COO\text{metilo}$, $-COO\text{etilo}$, $-CONH_2$, $-CONH\text{metilo}$,
- 25 $-CONH\text{etilo}$, $-CON\text{metilo}_2$, $-CON\text{etilo}_2$, $-CONH\text{-CH}_2\text{-COOH}$, $-CONH\text{-CH}_2\text{-COO- metilo}$ y $-CONH\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-COO-etilo}$, o naftilo, que está sustituido con $-N\text{metilo}_2$ o cloro;
- R^4 puede significar dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo o dietilaminopropilo, eventualmente
- 30 en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- Son de particular importancia, conforme a la invención,
- 35 derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I), en donde

- R¹ puede significar metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo;
- R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;
- 5 R³ puede significar fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, -NH₂, -NHmetilo, -NHetilo, -Nmetilo₂, -Netilo₂, NO₂, -NHCO-metilo, -NHCO-etilo, -COOH, -COOmetilo, -COOetilo, -CONH₂, -CONHmetilo, 10 -CONHetilo, -CONmetilo₂, -CONetilo₂, -CONH-CH₂-COOH, -CONH-CH₂-COOmetilo y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo, o naftilo, que está sustituido con -Nmetilo₂ o cloro;
- R⁴ puede significar dimetilaminoetilo o dietilaminoetilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, 15 sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Son de particular importancia, conforme a la invención, además derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula general (I), en donde

- R¹ puede significar metilo;
- R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;
- 25 R³ puede significar fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, metoxi, cloro, bromo, -NH₂, NO₂, -NHCO-metilo, -COOH, -COOetilo, -CONH-CH₂-COOH y -CONH-CH₂CH₂-COO-etilo, o naftilo, que está sustituido con -Nmetilo₂ o cloro;
- R⁴ puede significar dietilaminoetilo, 30 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Conforme a la invención, son de particular interés los 35 siguientes compuestos:

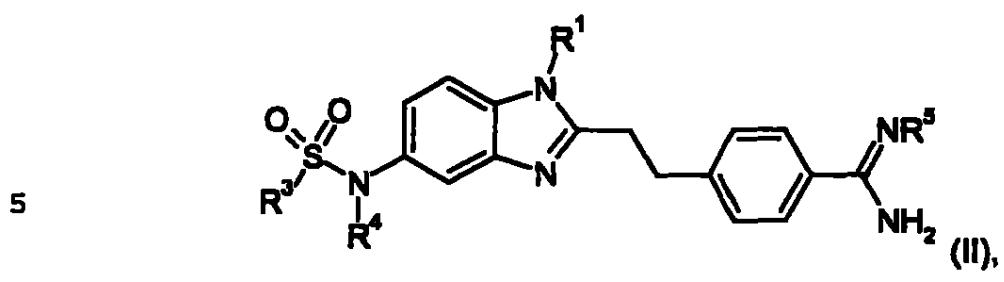
- hidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidino-fenil)-etil]-1-metil-

- bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxycarbonil-bencenosulfonamida)
- dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)
- 5 - hidrocioruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida)
- hidrocioruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-nitro-bencenosulfonamida)
- 10 - hidrocioruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metoxi-bencenosulfonamida)
- hidrocioruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metil-bencenosulfonamida)
- 15 - hidrocioruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-cloro-bencenosulfonamida)
- 20 - tetrahidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-amino-bencenosulfonamida)
- N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-acetilamino-bencenosulfonamida)
- 25 - N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-cloro-bencenosulfonamida)

Junto a los compuestos precedentemente mencionados de la fórmula general (I), la presente invención se dirige, además,

30 a compuestos que, en virtud de una funcionalidad disociable in vivo, se transforman, sólo después de su ingestión por parte de los pacientes por el organismo en los compuestos terapéuticamente activos de la fórmula general (I). Compuestos de este tipo se designan profármacos. Otro aspecto de la

35 presente invención se dirige, de manera correspondiente, a profármacos de la fórmula general (II)



en donde

- R¹ y R⁴ pueden presentar los significados precedentemente
10 mencionados y
- R³ puede presentar los significados precedentemente
mencionados o significa alquilo C₁-C₄ que está sustitui-
do con un radical elegido del grupo -C(=NOH)NH₂,
-C(=NCOO-alquil C₁-C₁₂)NH₂ o -C(=NCOO-alquil C₁-C₆-fe-
15 nil)NH₂;
- R⁵ puede significar hidroxilo, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CO-
-fenilo, -CO-piridilo o -COO-alquil C₁-C₆-fenilo, pu-
diendo estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo
precedentemente mencionado en cada caso con alquilo C₁-
20 -C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, halógeno o CF₃, eventualmente en
forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantióme-
ros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como
eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacoló-
gicamente inocuas.
- 25 Se prefieren profármacos de la fórmula general (II), en
donde
- R¹ y R⁴ pueden presentar los significados precedentemente
mencionados y
- R³ puede presentar los significados precedentemente
30 mencionados o significa alquilo C₁-C₄ que está sustitui-
do con un radical elegido del grupo -C(=NOH)NH₂,
-C(=NCOO-alquil C₁-C₆)NH₂ o -C(=NCOO-alquil C₁-C₆-fe-
nil)NH₂;
- R⁵ puede significar hidroxilo, -COO-alquilo C₁-C₆, -CO-fe-
35 nilo, -CO-piridilo o -COO-alquil C₁-C₆-fenilo, pudiendo
estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo pre-

cedentemente mencionado en cada caso con alquilo C₁-C₄, alcoxí C₁-C₄, OH, halógeno o CF₃, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren particularmente profármacos de la fórmula general (II), en donde

R¹, R³ y R⁴ pueden presentar los significados precedentemente mencionados y
R⁵ puede significar hidroxí, metoxícarbonilo, etoxícarbonilo, propíloxícarbonilo, butíloxícarbonilo, benzóilo, bencíloxícarbonilo o nicotínóilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Como grupos alquilo (también en la medida en que sean componente de otros radicales) se consideran, si no se definen de otro modo, grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 8 átomos de carbono, de manera particularmente preferida con 1 a 6 átomos de carbono. A título de ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc. Si no se menciona de otro modo, por las denominaciones propilo, butilo, pentilo o hexilo precedentemente mencionadas quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación propilo abarca los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo; la denominación butilo abarca n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo, la denominación pentilo abarca iso-pentilo, neo-pentilo, etc. Eventualmente, para la denominación de los radicales alquilo precedentemente mencionados se utilizan también abreviaturas habituales tales como Me para metilo, Et para etilo, etc.

Como grupos alquénilo (también en la medida en que sean componente de otros radicales) se mencionan grupos alquénilo

ramificados y no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, en la medida en que éstos presenten al menos un doble enlace, por ejemplo se designan también los grupos alquilo antes mencionados en la
5 medida en que presenten al menos un doble enlace tal como, por ejemplo, vinilo (en la medida en que no se formen enaminas o enoléteres inestables), propenilo, iso-propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo.

Como grupos alquinilo (también en la medida en que sean
10 componente de otros radicales) se designan grupos alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, en la medida en que presenten al menos un triple enlace, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentenilo, hexinilo.

Como halógeno se designa, en general, flúor, cloro,
15 bromo o yodo.

Como grupos cicloalquilo C_3 - C_8 se entienden, conforme a la invención, radicales elegidos del grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 Como heterociclos de 5, 6 ó 7 miembros, saturados o insaturados, que, como heteroátomos, pueden contener nitrógeno, oxígeno o azufre, se mencionan, en la medida en que no se describan de otra manera en las definiciones, por ejemplo furano, tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, 25 tiofeno, dihidrotiofeno, tiolano, ditiolano, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, tetrazol, piridina, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, 30 triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepan, oxazol, isoxazol, oxazina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazolidina, pudiendo estar sustituido el heterociclo tal como se indica en las definiciones.

Si no se menciona de otro modo, en los sustituyentes
35 dialquilamino -N(alquilo C_1 - C_4), los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

"=O" significa un átomo de oxígeno enlazado a través de un doble enlace.

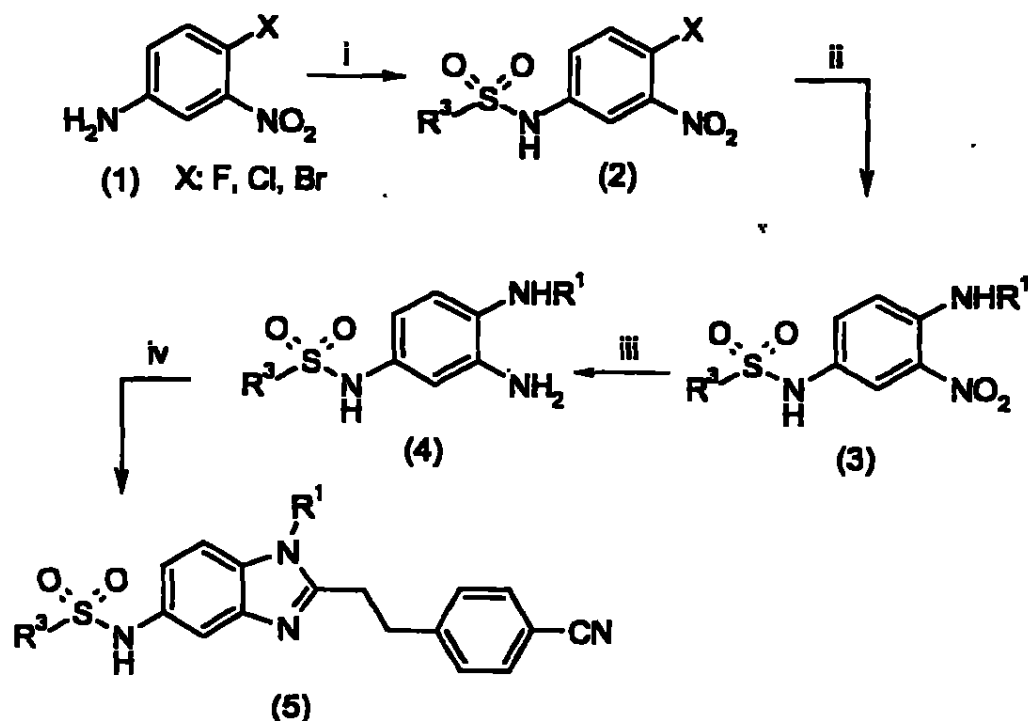
Como se menciona al principio, los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención presentan una actividad como inhibidores de triptasa. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se dirige a la utilización de los compuestos de la fórmula general (I) precedentemente definidos para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que inhibidores de triptasa pueden desplegar una utilidad terapéutica.

Se prefiere conforme a la invención la utilización precedentemente mencionada de compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas. Se prefiere particularmente la utilización mencionada al comienzo de los compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, otitis alérgica, enfermedades gastrointestinales alérgicas, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, choque anafiláctico, choque séptico, pulmón conmocionado (ARDS) y artritis. Además, es de interés la utilización mencionada al comienzo de los compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de fibrosis tales como fibrosis pulmonar, alveolitis fibrosante y cicatrización, de colagenosis tales como lupus eritematoso y esclerodermia, así como de arterioesclerosis, psoriasis y neoplasias.

La síntesis de los derivados de bencimidazol sustituidos de la fórmula (I), así como la de los profármacos de la fórmula general (II) se puede efectuar a través de diferentes vías de síntesis. En lo que sigue se representan a título de ejemplo posibles vías basándose en y utilizando métodos de síntesis química convencionales. A partir del Esquema 1 se

representa un posible modo de proceder para constituir el cuerpo básico de bencimidazol de los compuestos conformes a la invención.

En una primera etapa (esquema, etapa i) se efectúa la
5 reacción de 3-nitro-4-halógeno-anilinas (1) para dar las sulfonamidas (2).



Esquema 1:

Para ello, los compuestos (1) se recogen en un disolven-
10 te anhidro orgánico adecuado y, eventualmente, en presencia
de una base orgánica y bajo enfriamiento se mezclan con el
cloruro de ácido arilsulfónico deseado. Como disolventes
orgánicos entran en consideración hidrocarburos halogenados
tales como diclorometano o cloroformo, así como disolventes
15 elegidos del grupo dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformami-
da, acetonitrilo, piridina. Conforme a la invención, se pre-
fiere la utilización de piridina o piridina en mezcla con
diclorometano o cloroformo como disolvente. Si se efectúa la
adición de una base orgánica, pasan a emplearse en primer

término aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, o también piridina. La adición del cloruro de ácido arilsulfónico se efectúa preferiblemente a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, de manera particularmente preferida entre -40°C y 20°C, de manera particularmente preferida a -20°C hasta 10°C. Después de finalizada la reacción (aproximadamente 0,5-2 h), se elabora según procedimientos habituales. Una purificación de los compuestos (2) se puede efectuar eventualmente a través de cristalización en disolventes orgánicos no polares tales como, por ejemplo, dietiléter, éter de petróleo, eventualmente en mezcla con acetato de etilo.

En una segunda etapa (Esquema 1, etapa ii) se efectúa la reacción de las sulfonamidas (2) para dar los compuestos (3). La aminolisis de los compuestos (2) con las aminas primarias R¹-NH₂ se efectúa en disolventes orgánicos adecuados tales como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetona o, eventualmente, también en agua o alcoholes, a la temperatura ambiente o en un intervalo de temperaturas de 30-80°C, preferiblemente 40-50°C.

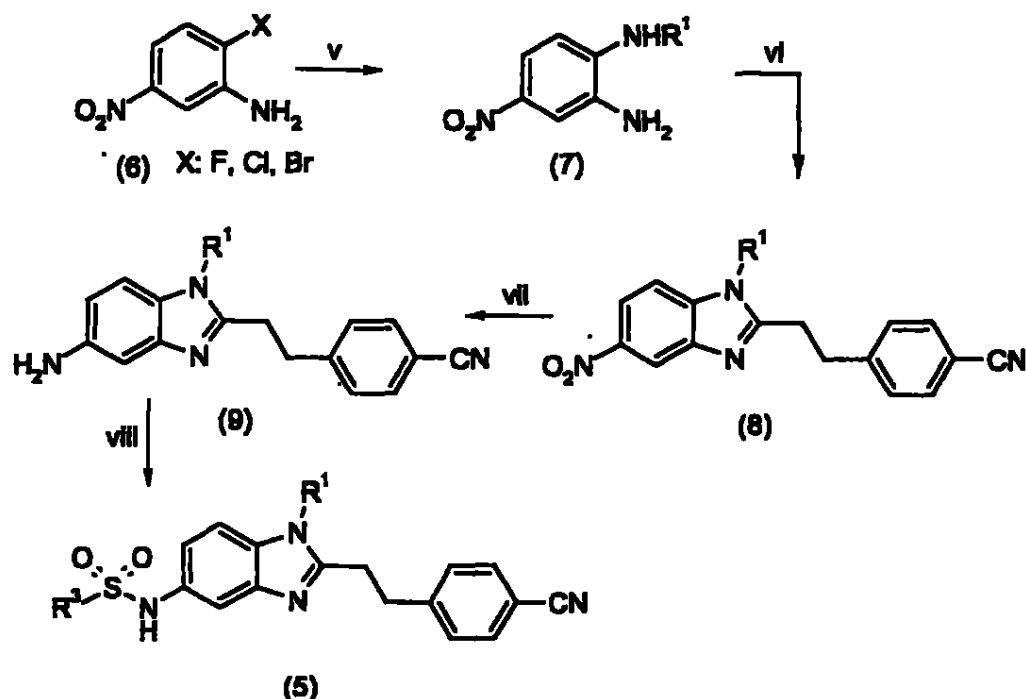
La reducción del grupo nitro en los compuestos (4, Esquema 1, etapa iii) se consigue, por ejemplo, por hidrogenaciones catalíticas en disolventes orgánicos tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, eventualmente también en mezcla con dimetilformamida, acetato de etilo, dioxano o ácido acético, a una presión de hidrógeno elevada o a presión normal, a temperaturas entre 0-50°C, preferiblemente a 20-40°C. En calidad de catalizadores entran en consideración catalizadores de hidrogenación habituales. Se prefieren paladio y níquel Raney. De acuerdo con la invención, entra particularmente en consideración el paladio. Particularmente preferido como catalizador es paladio sobre carbono (al 5%). Un modo de proceder alternativo para la reducción de los compuestos nitro (3) prevé la utilización de agentes reductores tales como Na₂S₂O₄ o SnCl₂. Esta reacción se efectúa en disolventes próticos, orgánicos y miscibles con

agua tales como alcoholes de cadena corta (metanol, etanol, isopropanol) o en una mezcla de los disolventes precedentemente mencionados con agua, eventualmente con ácido acético, dimetilformamida o acetato de etilo. La reacción se realiza
5 habitualmente a temperatura elevada, preferiblemente bajo reflujo del disolvente o mezcla de disolventes respectivo. Después de la conversión completa de los compuestos de partida (3) se elabora de modo habitual. Una purificación de los compuestos (4) se puede efectuar, por ejemplo, por cris-
10 talización en disolventes orgánicos no polares tales como dietiléter, éter de petróleo, eventualmente en mezcla con acetato de etilo.

En una cuarta etapa (Esquema 1, etapa iv), el cierre del anillo para dar los bencimidazoles (5) se consigue por
15 reacción de los derivados de sulfonamida (4) con ácido p-cianofenilpropiónico en presencia de reactivos deshidratantes. La reacción se lleva a cabo eventualmente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida, benceno, tolueno, clorobenceno, tetrahidrofurano, benceno/tetrahidrofurano o dioxano. Como agentes deshi-
20 dratantes entran por ejemplo en consideración éster isobutílico de ácido clorofórmico, éster tetraetílico de ácido ortocarbónico, éster trimetílico de ácido ortoacético, 2,2-dimetoxipropano, tetrametoxisilano, oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, éster etílico de ácido 1,2-
25 -dihidro-2-etoxi-quinolin-1-carboxílico (EEDQ), éster i-propílico de ácido 1,2-dihidro-2-i-propiloxi-quinolin-1-carboxílico (IIDQ), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/N-hidroxisuccinimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxi-benzotriazol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio/1-hidroxi-benzotriazol, N,N'-carbonildiimidazol o trifenilfos-
30 fina/tetracloruro de carbono. Eventualmente, se puede manifestar conveniente la adición de una base tal como piridina,

4-dimetilaminopiridina, N-metil-morfolina o trietilamina. La reacción se efectúa habitualmente a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente a temperaturas entre 20 y 120°C.

Una vía alternativa para dar los compuestos (5) se representa a título de ejemplo en el Esquema 2.



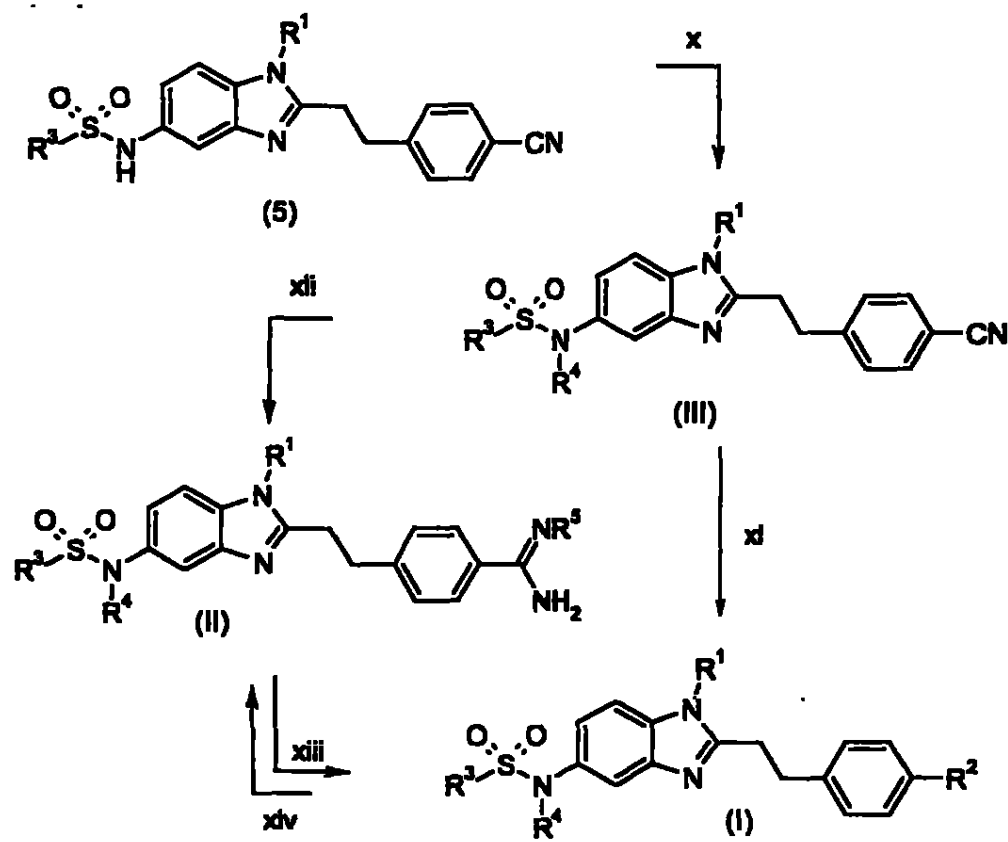
Esquema 2:

Partiendo de 2-halógeno-5-nitro-anilinas (6) se puede efectuar primeramente una aminólisis para dar los diaminonitrobencenos (7) de acuerdo con el Esquema 2 (etapa v). La reacción de los compuestos (7) con ácido p-cianofenilpropiónico conduce a los nitrobencimidazoles (8, etapa vi) que se pueden transformar de forma reductiva en los amino-bencimidazoles (9) (etapa vii, Esquema 2). Los compuestos (5) se pueden obtener a partir de los amino-bencimidazoles (9) por reacción con los correspondientes cloruros de ácido arilsulfónico (Esquema 2, etapa viii). La realización experimental de la síntesis esbozada conforme al Esquema 2 se consigue en

analogía al modo de proceder descrito para las etapas i-iv (Esquema 1). La etapa v se lleva a cabo en analogía al modo de proceder según la etapa ii, la etapa vi en analogía al modo de proceder conforme a la etapa iv, la etapa vii en analogía al modo de proceder descrito para la etapa ii y, por último, la etapa viii de manera correspondiente a la realización experimental según la etapa i.

Partiendo de los bencimidazoles (5) obtenibles de acuerdo con los Esquemas 1 y 2, se efectúa la formación de los compuestos intermedios de la fórmula (III, véase el Esquema 3) por reacción con los compuestos R⁴-Nu, representando Nu un grupo lábil nucleófilo tal como, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, triflato de metilo, p-toluenosulfonato, etc.

15



Esquema 3:

Alternativamente a ello, los compuestos intermedios (III) se pueden obtener partiendo de los compuestos (5), también en el sentido de una aminación reductiva, por reacción con cetonas o aldehídos correspondientemente sustituidos en condiciones reductoras.

Para la reacción de los compuestos (5) con R^4-Nu conforme a la etapa x se procede como sigue. Un compuesto (5) se disuelve en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, preferiblemente dimetilformamida y, de manera particularmente preferida, dimetilformamida anhidra, eventualmente absoluta. La solución, así obtenida, se mezcla con una base y con el correspondiente agente alquilante R^4-Nu . Como bases entran en consideración los carbonatos de metal alcalinos o de metales alcalinotérreos del litio, sodio, potasio, calcio tales como carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y, preferiblemente, carbonato de potasio. Además, se pueden emplear los hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos del litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, pero preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de calcio en alcoholes o agua. La mezcla de reacción se agita durante 0,5-8 h, preferiblemente 1-4 h a temperatura elevada, preferiblemente a 50-120°C, de manera particular bajo reflujo del disolvente utilizado. Después de la conversión completa, se elabora por vía habitual, y el producto bruto obtenido se purifica por cristalización o cromatografía en gel de sílice.

Si los compuestos intermedios (III) se obtienen a partir de los compuestos (5) por aminación reductiva, se procede como sigue. En un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, metanol, etanol, tetrahidrofurano o tolueno se disuelve el compuesto (5) y se mezcla entre 0-60°C, preferiblemente a 20-40°C, con el correspondiente compuesto de carbonilo en presencia de un ácido, preferiblemente un ácido carboxílico, de manera particularmente preferida un ácido carboxílico de cadena corta, lo más preferido

con ácido acético. A continuación, se efectúa la adición de un agente reductor adecuado. Como agentes reductores entran en consideración, conforme a la invención, $\text{Na}[\text{HB}(\text{OAc})_3]$, $\text{Na}[\text{BH}_3\text{CN}]$, NaBH_4 , Pd/C-H_2 , siendo preferido $\text{Na}[\text{HB}(\text{OAc})_3]$.

- 5 Después de una elaboración habitual, se efectúa la purificación del producto por cristalización o cromatografía en gel de sílice.

De acuerdo con la etapa xi, a partir de los compuestos intermedios (III) se puede acceder a los compuestos de la
10 fórmula general (I) conformes a la invención. Para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención, en los que R^2 puede significar $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, se puede proceder de modo diferente.

Un compuesto de la fórmula general (I) se obtiene, por
15 ejemplo, por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con un correspondiente alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o alcohol bencílico, eventualmente en mezcla con otro disolvente orgánico tal como, por ejemplo, cloroformo, nitrobenzono o tolueno, en presencia
20 de un ácido tal como ácido clorhídrico, o por reacción de una correspondiente amida con una sal de trialquiloxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio, en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre -10 y 50°C , pero preferiblemente a $0-20^\circ\text{C}$ y subsi-
25 guiente aminolisis, por ejemplo con una solución amoniaca alcohólica. Alternativamente a ello, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden obtener por reacción de un compuesto de la fórmula general (III) con nucleófilos de azufre tales como, por ejemplo, sulfuro de hidrógeno, sulfuro
30 de amonio o sodio, hidrogenosulfuro de sodio, disulfuro de carbono, tioacetamida o bistrimetilsililtioéter, eventualmente en presencia de bases tales como trietilamina, amoníaco, hidruro de sodio o alcoholato de sodio, en disolventes tales como metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, piridina, dime-
35 tilformamida ó 1,3-dimetil-imidazoldin-2-ona a $20-100^\circ\text{C}$ y subsiguiente tratamiento con un agente de metilación adecuado

tal como, por ejemplo, yoduro de metilo o dimetilsulfato, en un disolvente tal como acetonitrilo o acetona, a temperaturas entre -10 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C y subsiguiente tratamiento con amoníaco, carbonato de amonio o cloruro de amonio en un alcohol adecuado tal como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, etc., a temperaturas entre -10 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C.

Además, se puede acceder a los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención mediante tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con hexametildisilazida de litio en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C, y subsiguiente hidrólisis con ácido clorhídrico diluido a 0-5°C. Otra vía alternativa para dar los compuestos de la fórmula general (I) se consigue mediante tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con cloruro de amonio y trimetilaluminio en un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, tolueno, a temperaturas entre 20 y 150°C, pero preferiblemente a 110°C.

Compuestos de la fórmula general (I), en los que R¹ significa -CH₂-NH₂, se pueden obtener a partir de los compuestos intermedios (III), por ejemplo por hidrógenación catalítica en níquel Raney. Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en disolventes orgánicos próticos tales como alcoholes de cadena corta (metanol, etanol o isopropanol), a temperaturas entre 10-40°C, preferiblemente 20-30°C a presión normal.

Un compuesto de la fórmula general (II) se obtiene, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III, Esquema 3, etapa xii) con hidroxilamina en presencia de carbonatos o alcoholatos de los metales alcalinos o alcalinotérreos en disolventes tales como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, eventualmente en mezcla con dioxano o tetrahidrofurano. Los alcoholatos se pueden preparar a partir de los respectivos metales alcalinos o hidruros de

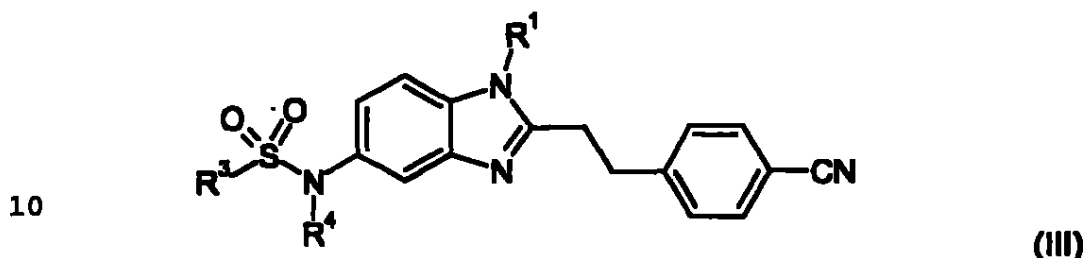
metales y del correspondiente alcohol. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a 20-100°C, de manera particularmente preferida a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Alternativamente, se puede acceder a compuestos de la fórmula general (II) por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (III) con un correspondiente alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o alcohol bencílico en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, o por reacción de una correspondiente amida con una sal de trialkiloxonio tal como tetrafluoroborato de trietiloxonio en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre -10 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C y subsiguiente tratamiento con hidroxilamina en presencia de bases en un alcohol adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, etc., a temperaturas entre -10 y 50°C, pero preferiblemente a 0-20°C.

Un compuesto de la fórmula general (I) se obtiene, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de la fórmula general (II, Esquema 3, etapa xiii) con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación tal como níquel Raney o rodio/óxido de aluminio en agua o metanol, eventualmente con adición de ácidos tal como ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico, o mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de paladio/carbono en ácido acético/anhidrido de ácido acético a 20-50°C y a una presión de hidrógeno de 1-5 bar, preferiblemente a la temperatura ambiente y a la presión normal.

Los profármacos de acilo o alcóxicarbonilo (II) del compuesto de la fórmula general (I) se obtienen por reacción de los compuestos de la fórmula general (I) con los correspondientes cloruros de ácido en presencia de bases tales como, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, dietilisopropilamina o DBU en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.

De manera correspondiente a su importancia central para

la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) conformes a la invención, así como para la síntesis de los profármacos de fórmula general (II), otro aspecto de la presente invención se dirige a los compuestos intermedios de la fórmula general (III)

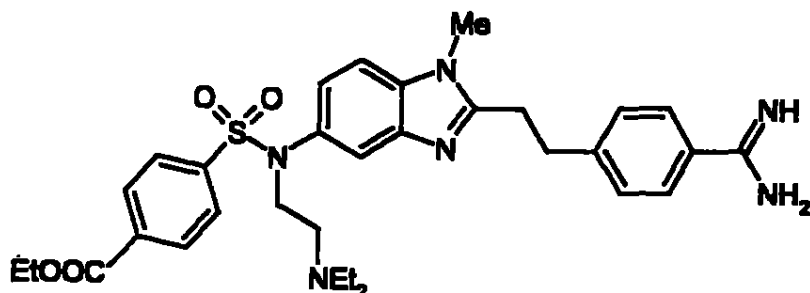


en la que los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden presentar el significado precedentemente mencionado. Los compuestos de la fórmula general (III) representan valiosos productos intermedios para la preparación de los derivados de bencimidazol de la fórmula general (I) conformes a la invención, así como para la de los profármacos de la fórmula general (II) conformes a la invención.

20 En lo que sigue, se describen de forma más detallada modos de proceder ejemplares para la preparación de los compuestos conformes a la invención. Los siguientes ejemplos de síntesis sirven exclusivamente para la explicación detallada, sin limitar a los mismos el objeto de la invención.

30 **Ejemplo 1:** hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxicarbonil-bencenosulfonamida)

5



10

a) N¹-metil-1,2-diamino-4-nitrobenceno

2-fluoro-5-nitro-anilina (15,0 g, 160 mmol) se recoge en 480 ml de solución acuosa de metilamina al 40%, y se agita durante 2,5 días a la temperatura ambiente y durante 2 h a 40-50°C. Se diluye con agua, el sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 26 g (97%); p.f.: 171-173°C;

b) 2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol

N¹-metil-1,2-diamino-4-nitrobenceno (8,3 g, 49,6 mmol) y ácido p-cianofenilpropiónico (9,6 g, 55 mmol) se recogen en 90 ml de POCl₃ y se calientan a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar, el POCl₃ en exceso se mezcla con hielo/agua. Se alcaliniza con bajo agitación/enfriamiento con NH₃ y se agita durante 1 h a la temperatura ambiente. El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se recrystaliza en DMF.

Rendimiento: 11,7 g (76%); p.f.: 202-204°C;

c) 5-amino-2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol

2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-nitro-bencimidazol (5,5 g, 18 mmol) en 150 ml de THF/75 ml de metanol se hidrogena a la temperatura ambiente y a presión normal con 1,0 g de Pd al 5%/C. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra no totalmente hasta sequedad, se

35

diluye con 100 ml de acetonitrilo y se concentra hasta un volumen residual de 30 ml. La masa de cristales se enfría y se filtra. Los cristales se lavan con acetonitrilo frío y éter.

5 Rendimiento: 4,7 g (94%); p.f.: 187-192°C;

d) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-(4-carboxi-bencenosulfonamida)

10 mmol de 5-amino-2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-5-
10 nitro-bencimidazol se recogen en 10 ml de piridina y se enfrían hasta 10°C. El cloruro de ácido bencenosulfónico (aproximadamente 11 mmol) se añade gota a gota, bajo agitación, en el espacio de aproximadamente 20 min a 10-20°C. Se agita durante 30 min a TA y se vierte sobre hielo/agua.
15 Después de acidificar con HCl concentrado, se extrae con 50 ml de acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo remanente se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Rendimiento: 48%; p.f.: 158-160°C;

20

e) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-(4-etoxicarbonil-bencenosulfonamida)

N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-
-(4-carboxi-bencenosulfonamida) (2,0 g, 4,3 mmol) se calienta
25 a reflujo durante 1,5 h en 10 ml de cloruro de tionilo. Se diluye con 50 ml de acetato de etilo, el hidroccloruro del cloruro de ácido cristalino se separa por filtración y se lava con acetato de etilo/dietiléter. El sólido se suspende en 40 ml de etanol y se calienta lentamente a reflujo. El
30 etanol se separa por destilación hasta la mitad, después del enfriamiento se mezcla con hielo/agua y se alcaliniza bajo agitación con solución acuosa de carbonato de potasio. Se diluye con agua, el sólido se separa por filtración y se lava con agua.

35 Rendimiento: 1,8 g (85%); p.f.: 160-163°C;

f) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxicarbonil-bencenosulfonamida)

6,1 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-(4-etoxicarbonil-bencenosulfonamida), cloruro de dietilaminoetilo (1,2 g, 7,0 mmol), 4,0 g de carbonato de potasio, así como cantidades catalíticas de yoduro de potasio se calentaron durante aproximadamente 1,5 h a reflujo en 50 ml de dimetilformamida. Después del enfriamiento, se vierte sobre hielo/agua, se extrae con 100 ml de acetato de etilo, se seca y concentra. El residuo se filtra con diclorometano/metanol a través de una columna de gel de sílice. Después de la concentración, se cristaliza en acetona/dietiléter. Rendimiento: 80%; p.f.: 110-112°C;

g) Hidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxicarbonil-bencenosulfonamida)

5,7 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-etoxicarbonil-bencenosulfonamida) se recogen en aproximadamente 120 ml de una solución etanólica saturada, enfriada a 0°C. Se agita hasta la disolución completa del educto y, a continuación, se mantiene durante una noche a 0-5°C. El etanol se separa por destilación a como máximo 40°C y el residuo se recoge en 100 ml de una solución amoníacal etanólica saturada a 0°C. Se agita durante 2 h a la temperatura ambiente, durante 3 h a 50-60°C, se mezcla con otros 30 ml de solución amoníacal saturada y se hierve durante 2 h a reflujo. Se mezcla con 50 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo y se agita durante 30 min a la temperatura ambiente. Después de separar por destilación el disolvente en vacío, el residuo remanente se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Rendimiento: 76% (sólido amorfo);

masa: calc.: [604], enc.: [M+H]⁺ 605;

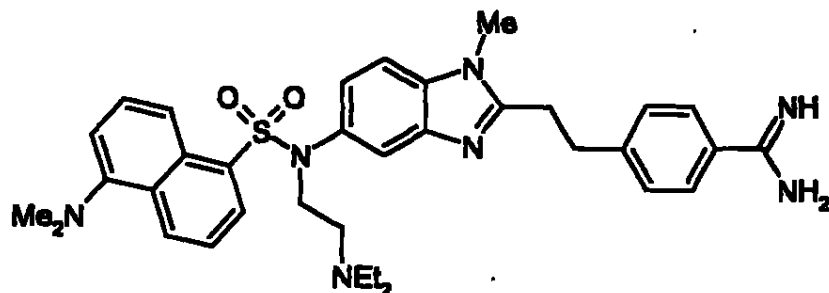
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,25; 9,02 (4H, 2s, H⁺; -C(=NH₂⁺)NH₂); 8,13-6,80 (11H, m, arilo-H); 4,35 (2H, qu, J =

7,0 Hz, OCH_2CH_3); 3,71 (3H, s, N- CH_3); 3,36 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 2,48 (4H, m, N-(CH_2CH_3)₂); 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz, OCH_2CH_3); 0,94 (6H, m, N-(CH_2CH_3)₂).

5

Ejemplo 2: dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

10



15

a) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-(dansilamida)

20

La reacción se efectúa partiendo de 8 mmol de 5-amino-2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol (obtenible conforme al Ejemplo 1, etapa c) en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, etapa d. El producto se

25

obtiene por cristalización en acetato de etilo.
Rendimiento: 83%; p.f.: 216-218°C;

b) N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

30

La reacción se efectúa partiendo de 3,9 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-(dansilamida) en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, etapa f en dimetilformamida como disolvente. El producto se

35

obtiene por cristalización en acetato de etilo/dietiléter.
Rendimiento: 80%; p.f.: 143-145°C;

c) Dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

La reacción se efectúa partiendo de 3,0 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida) en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 1, etapa g. El producto se obtiene por cromatografía en gel de sílice.

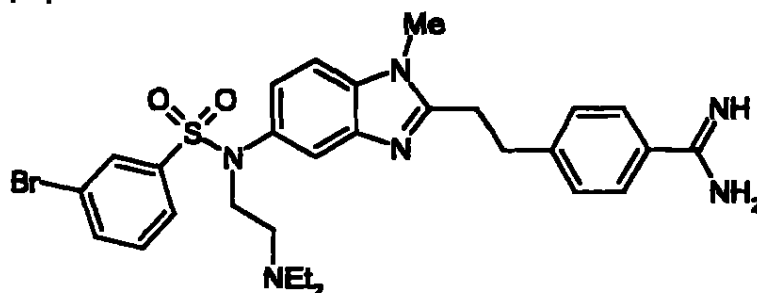
Rendimiento: 70% (sólido amorfo);

masa: calc.: [625], enc.: [M+H]⁺ 626;

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,43; 9,25 (4H, 2d, -C(=NH₂⁺)NH₂); 8,60-6,91 (13H, m, arilo-H); 4,00; 2,78 (4H, 2m, N-CH₂CH₂N); 3,73 (3H, s, N-CH₃); 3,22 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,84 (6H, s, N-(CH₃)₂); 2,76 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 0,94 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

Si no se describe de otra forma, en analogía a los procedimientos descritos precedentemente o según procedimientos convencionales generalmente conocidos se obtuvieron, entre otros, los compuestos descritos a continuación.

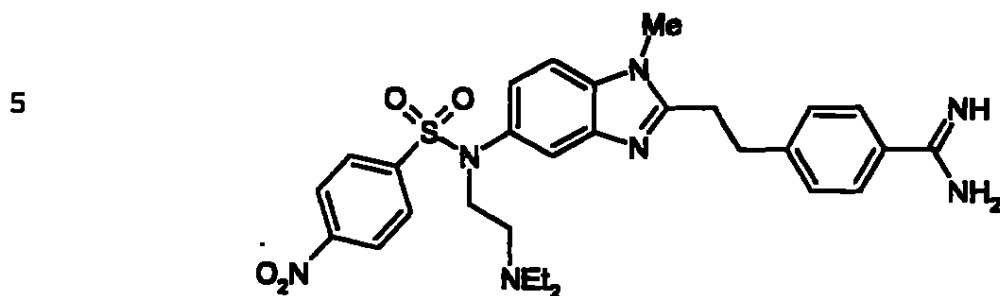
Ejemplo 3: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida)



Masa: calc.: [611], enc.: [M+H]⁺ 611/613;

Ejemplo 4: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-

-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-nitro-ben-
cenosulfonamida)



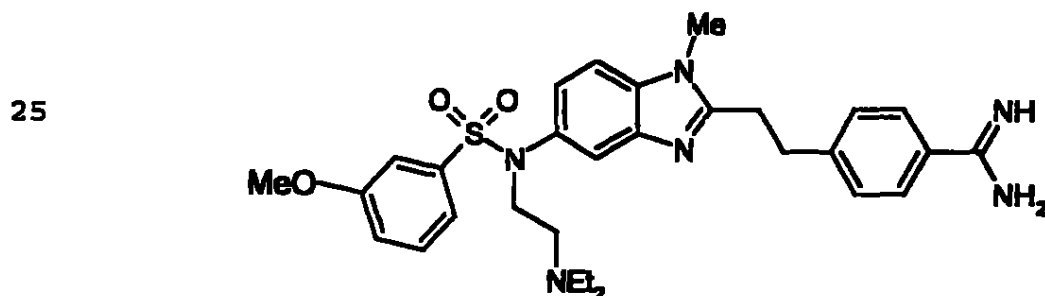
10

Rendimiento: 83% (sólido amorfo);

masa: calc.: [577], enc.: [M+H]⁺ 578;

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,65; 9,47 (4H, 2s,
15 -C(=NH₂⁺)NH₂); 8,64-7,04 (11H, m, arilo-H); 4,00; 2,80 (4H,
2m, N-CH₂CH₂-N); 3,84 (3H, s, N-CH₃); 3,52 (4H, s, -CH₂CH₂-);
3,24 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1,02 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

20 Ejemplo 5: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-
-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metoxi-ben-
cenosulfonamida)



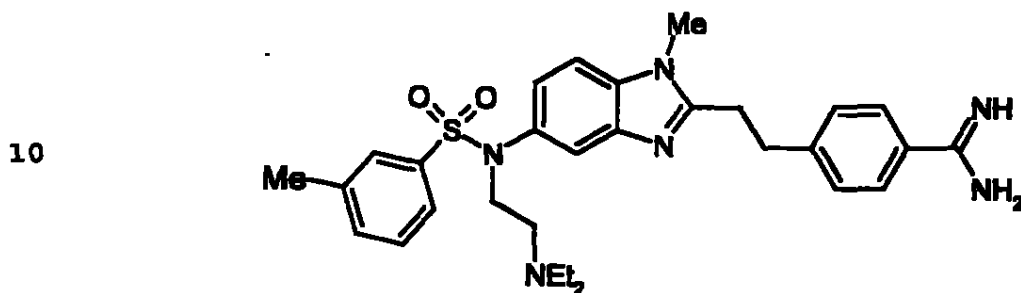
30

Masa: calc.: [562], enc.: [M+H]⁺ 563; [M+2H]²⁺ 282.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,80; 9,45; 9,28 (5H, 3s, H⁺;
-C(=NH₂⁺)NH₂); 7,49-6,93 (11H, m, arilo-H); 4,10; 3,14 (4H,
35 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,78 (3H, s, N-CH₃); 3,74 (4H, s, OCH₃); 3,27
(4H, s, -CH₂CH₂-); 3,12 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1,14 (6H, t, J =

7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

Ejemplo 6: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-
5 -1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-metil-ben-
cenosulfonamida)

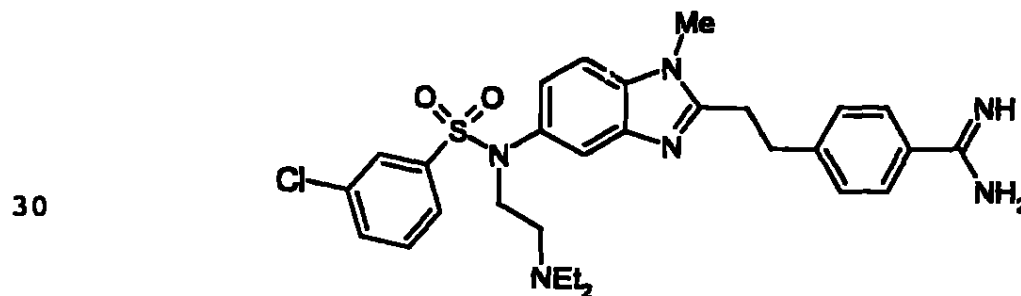


15

Masa: calc.: [546], enc.: [M+H]⁺ 547; [M+2H]²⁺ 274.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,75-6,92 (11H, m, arilo-H);
4,03; 3,28 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,72 (3H, s, N-CH₃); 3,25
(4H, s, -CH₂CH₂-); 3,21 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 2,35 (3H, s,
20 O-CH₃); 1,27 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

Ejemplo 7: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-
-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-cloro-ben-
25 cenosulfonamida)

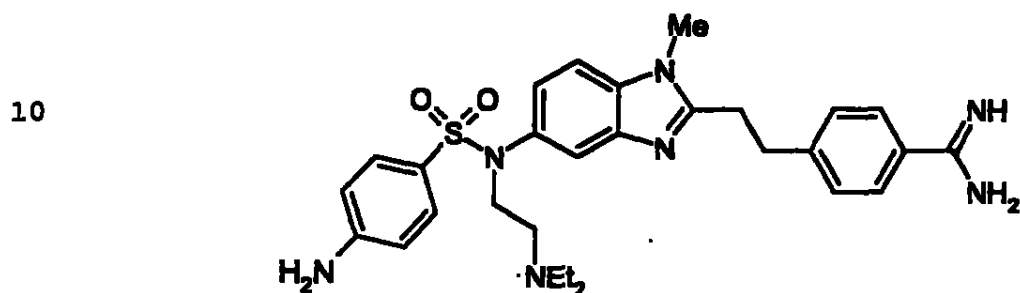


Masa: calc.: [567], enc.: [M+H]⁺ 567, 569

35 ¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,76; 9,42; 9,24 (5H, 3s, H⁺;
-C(=NH₂⁺)NH₂); 7,90-6,90 (11H, m, arilo-H); 4,13; 3,14 (4H,

2m, N-CH₂CH₂-N); 3,76 (3H, s, N-CH₃); 3,25 (4H, s, -CH₂CH₂-); 3,14 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 1,76 (6H, m, N-(CH₂CH₃)₂).

5 **Ejemplo 8:** tetrahidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-amino-bencenosulfonamida)



3,9 mmol de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-nitro-bencenosulfonamida) (Ejemplo 4) se hidrogenan en MeOH puro a la presión normal y a la temperatura ambiente en Pd/C (5%). El compuesto del enunciado se cristaliza en metanol/isopropanol con ácido clorhídrico concentrado.

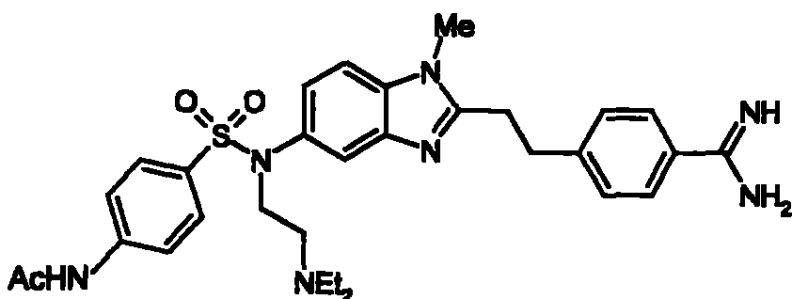
Rendimiento: 74%; p.f.: 190-205°C;

masa: calc.: [547], enc.: [M+H]⁺ 548

1H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,49; 9,32 (4H, 2s, -C(=NH₂⁺)NH₂); 7,25-6,57 (11H, m, arilo-H); 6,19 (2H, s, NH₂); 3,76 (3H, s, N-CH₃); 3,27 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,77 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 0,99 (6H, m, N-(CH₂-CH₃)₂).

30 **Ejemplo 9:** N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-acetilamino-bencenosulfonamida)

5

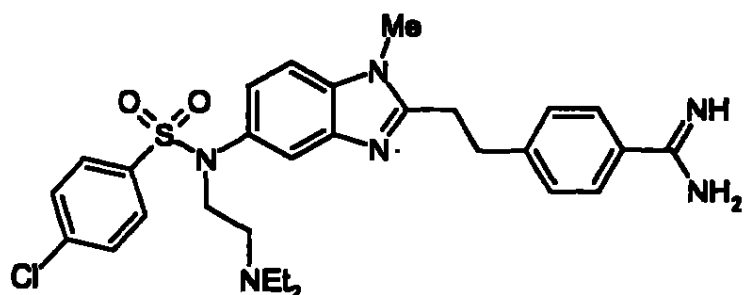


- 10 1,4 g (2,4 mmol) de tetrahidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-amino-bencenosulfonamida) (Ejemplo 8) en 5 ml de acetato de etilo y 0,5 ml de acetanhidrido se mantienen durante 1 h a la temperatura ambiente, se calientan brevemente hasta 30-40°C y se dejan durante otras 16 h a la temperatura ambiente. Se mezcla con 10 ml de agua y se concentra. El residuo se recoge en agua y se alcaliniza con solución acuosa de carbonato de potasio. Después de la adición de 5 ml de acetato de etilo, se agita bien a fondo y, al cabo de 1 h, el sólido precipitado se separa por filtración, se lava con agua, acetato de etilo y dietiléter. Rendimiento: 88%; masa: calc.: [589], enc.: [M+H]⁺ 590
- 15 ¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,97-6,93 (11H, m, arilo-H); 3,75 (3H, s, N-CH₃); 3,21 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,43 (4H, qu, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂); 2,13 (3H, s, CH₃-C=O); 0,85 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).
- 20
- 25

Ejemplo 10: N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-cloro-bencenosulfonamida)

30

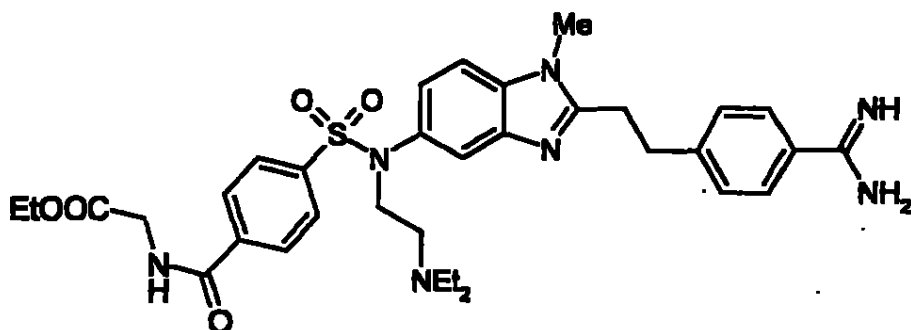
5



- 10 Rendimiento: 79%; p.f.: 88-90°C;
masa: calc.: [567], enc.: [M+H]⁺ 567/569 (1 Cl)
¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD): δ = 7,67-6,96 (11H, m, arilo-H);
3,76; 2,59 (4H, 2m, N-CH₂-CH₂-N); 3,63 (3H, s, N-CH₃); 3,21
(4H, m, -CH₂-CH₂-); 2,51 (4H, qu, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂);
15 0,95 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

Ejemplo 11: hidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-
-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[4-etoxicarbo-
20 nilmetilaminocarbonil-bencenosulfonamida]

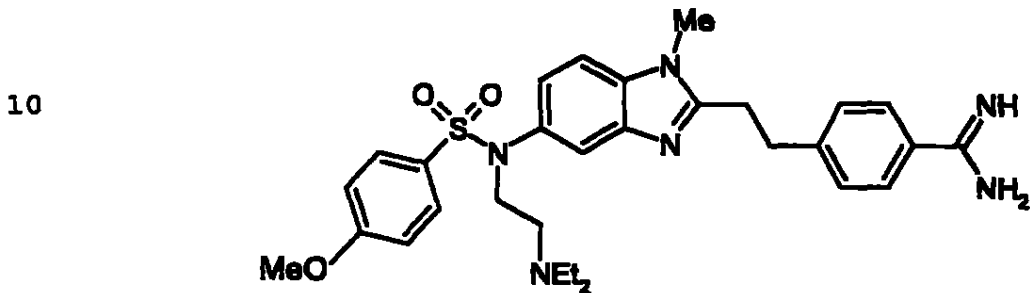
25



- 30 Rendimiento: 42%;
masa: calc.: [661], enc.: [M+H]⁺ 662
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,30; 9,11 (4H, 2s,
-C(=NH₂⁺)NH₂); 9,27 (1H, t, J = 5,8 Hz, NH-CH₂); 8,09-6,79
(11H, m, arilo-H); 4,12 (2H, qu, J = 7,0 Hz; O-CH₂CH₃); 4,02
35 (2H, d, J = 5,8 Hz, NH-CH₂-); 3,72 (3H, s, N-CH₃); 2,88 (4H,
2m, N-CH₂CH₂-N); 3,22 (4H, s, -CH₂CH₂-); 1,23 (3H, t, J = 7,0

Hz, OCH_2CH_3); 1,02 (6H, m, $\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$); 2,88 (4H, m, $\text{N}-(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$).

5 **Ejemplo 12:** hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-metoxi-bencenosulfonamida)



1,0 g (1,7 mmol) de N-{2-[2-(4-(amino-hidroximinometil)-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(4-metoxi-bencenosulfonamida) (obtenible en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 16) se recogen en 30 ml de ácido acético y 0,5 ml de acetanhídrido y se hidrogenan a la presión normal en presencia de Pd al 5%/C (0,3 g). El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra después de la adición de 5 ml de agua y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. El trihidrocloreto precipita en etanol/acetona con ácido clorhídrico concentrado y se lava con etanol/acetona.

Rendimiento: 0,6 g (52%); p.f.: 190-200°C;

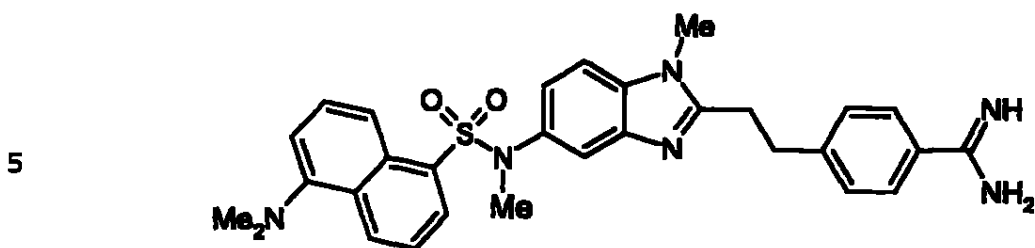
masa: calc.: [562], enc.: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 563

30 ^1H -RMN (250 MHz, CD_3OD): δ = 7,17 (1H, m, arilo-H); 4,19; 3,36 (4H, 2m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 4,05 (3H, s, OCH_3); 3,95 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,38 (4H, m, $\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 3,68; 3,36 (4H, 2m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$); 1,34 (6H, t, $\text{J} = 7,0$ Hz, $\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$).

35

Ejemplo 13: hidrocloreto de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-

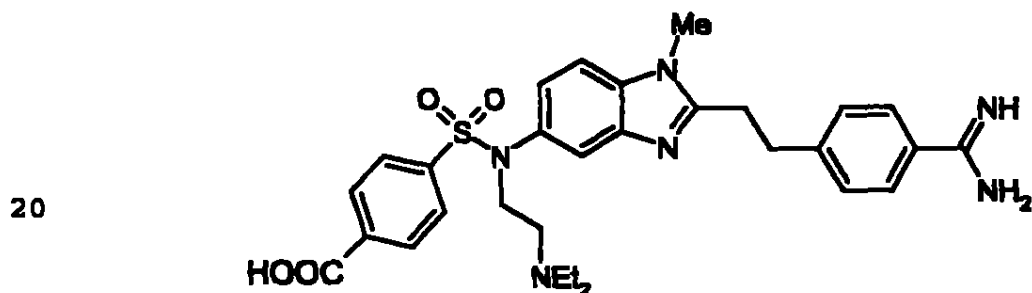
-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-metil-(dansilamida)



Rendimiento: 73%; p.f.: 222-225°C;

10 masa: calc.: [540], enc.: [M+H]⁺ 541.

Ejemplo 14: fumarato de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-
-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[4-carboxi-ben-
15 cenosulfonamida]

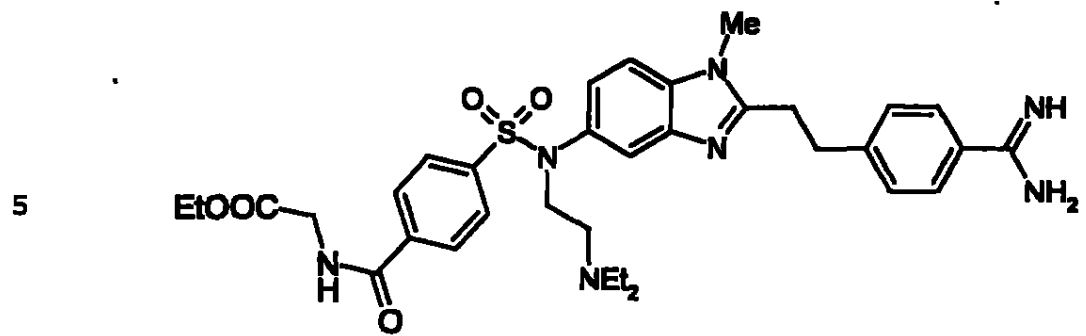


P.f.: 200-204°C;

25 masa: calc.: [576], enc.: [M+H]⁺ 577;

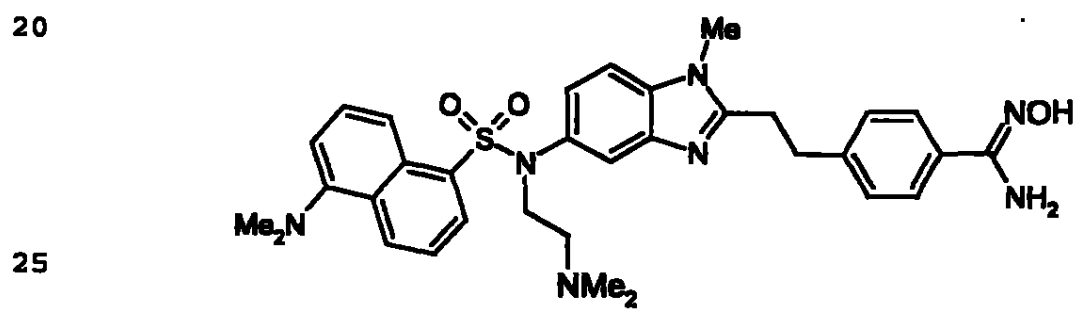
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,32; 9,36 (6H, 2s, H⁺; -C(=NH₂⁺)NH₂); 8,36-7,09 (11H, m, arilo-H); 6,77 (2H, s, ácido fumárico); 3,92; 2,74 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,89 (3H, s, N-CH₃); 3,44 (4H, s, -CH₂-CH₂-); 2,76 (4H, 2m, N-(CH₂CH₃)₂);
30 1,07 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

Ejemplo 15: N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimi-
dazol-5-il}-N-dietilaminoetil-[4-carboximetilaminocarbonil-
35 -bencenosulfonamida]



10 P.f.: 205-210°C;
 masa: calc.: [663], enc.: [M+H]⁺ 634
¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD): δ = 8,04-6,94 (11H, m, arilo-H); 2H, s, N-CH₂; 3,88; 2,62 (4H, 2s, N-CH₂CH₂-N); 3,70 (3H, s, N-CH₃); 3,30 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,53 (4H, qu, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂); 0,95 (6H, t, J = 7,0 Hz, N-(CH₂CH₃)₂).

Ejemplo 16: N-{2-[2-(4-(amino-hidroximinometil)fenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)



2,3 mmol de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida), que se puede obtener en analogía al Ejemplo 1 (etapas a-f), NH₂OH·HCl (1,0 g) y Na₂CO₃ (1,7 g) en 40 ml de metanol/tetrahidrofurano se calientan a reflujo durante 2 h. El disolvente se separa por destilación, el residuo se recoge en agua y se extrae con acetato de etilo. La purificación se efectúa por cromatografía en gel de sílice.

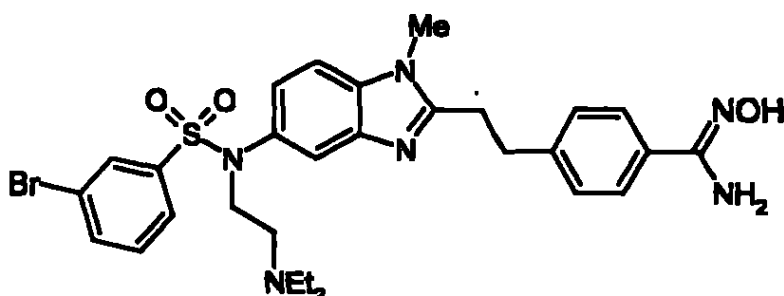
Rendimiento: 47%;

masa: calc.: [641], enc.: [M+H]⁺ 642, [M+2H]²⁺ 322

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,66 (1H, s, OH); 8,62-6,96 (13H, m, arilo-H); 5,83 (2H, s, NH₂); 3,77; 2,40 (4H, 2m, N-CH₂CH₂-N); 3,69 (3H, s, N-CH₃); 3,15 (4H, s, -CH₂CH₂-); 2,87 (6H, s, N-(CH₃)₂); 2,36 (4H, m, N-(CH₂CH₃)₂); 0,78 (6H, m, N-(CH₂-CH₃)₂).

10 Ejemplo 17: N-{2-[2-(4-amino-hidroximinometil)fenil-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida)

15



20

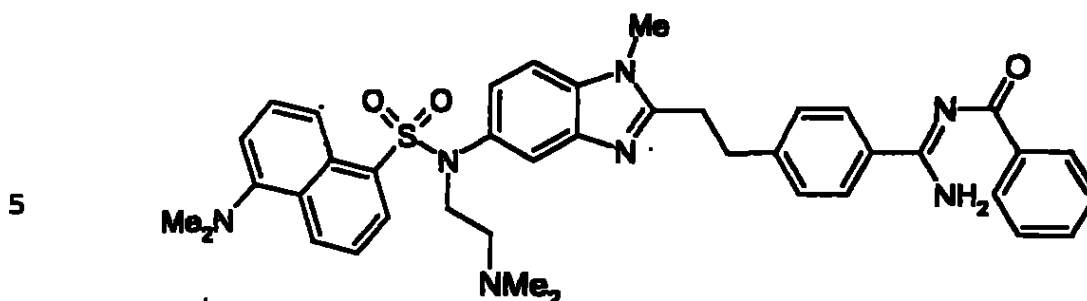
La preparación del compuesto del enunciado se consigue partiendo de N-{2-[2-(4-cianofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(3-bromo-bencenosulfonamida), en analogía al modo de proceder descrito en el Ejemplo 16.

25 P.f.: 156°C;

masa: calc.: [627], enc.: [M+H]⁺ 627/629, [M+2H]²⁺ 315.

30 Ejemplo 18: N-{2-[2-(4-(amino-benzoilimino-metil)-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)

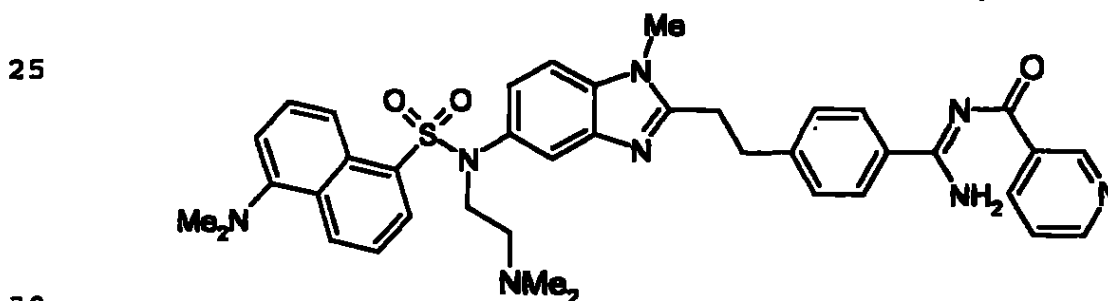
35



10 Dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-me-
til-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)
(Ejemplo 2, 3,0 mmol) y TEA (48 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 , se
mezclan a la temperatura ambiente, con agitación, con cloruro
de benzoílo (3,3 mmol). Se agita a la temperatura ambiente
15 hasta la conversión completa, se diluye con 50 ml de CH_2Cl_2 ,
se lava con agua, se seca y concentra. El producto se
purifica mediante cristalización en t-butil-metil-éter.
Masa: calc.: [729], enc.: $[\text{M}+\text{H}]^+ 730$, $[\text{M}+2\text{H}]^{2+} 365$.

20

Ejemplo 19: N-{2-[2-(4-(amino-nicotinoilimino-metil)-fenil)-
-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansila-
mida)

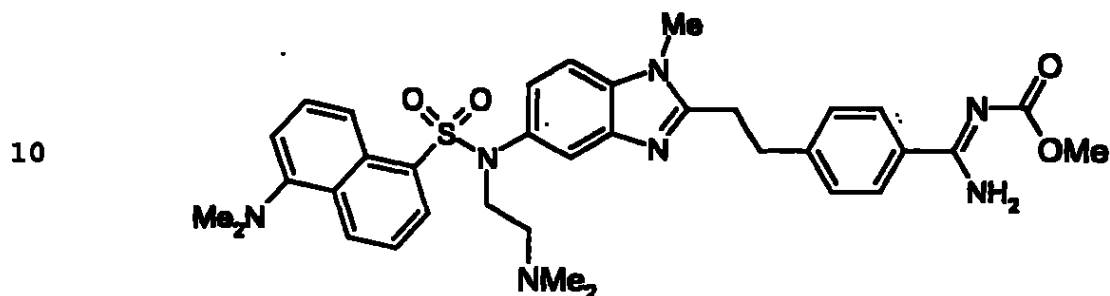


30

Partiendo de dihidrocloreuro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-
-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansila-
mida) (Ejemplo 2) se consigue la síntesis del compuesto diana
35 en analogía al modo de proceder descrito para el Ejemplo 18,
con empleo de cloruro de ácido piridin-3-carboxílico.

Masa: calc.: [730], enc.: [M+H]⁺ 731, [M+2H]²⁺ 366.

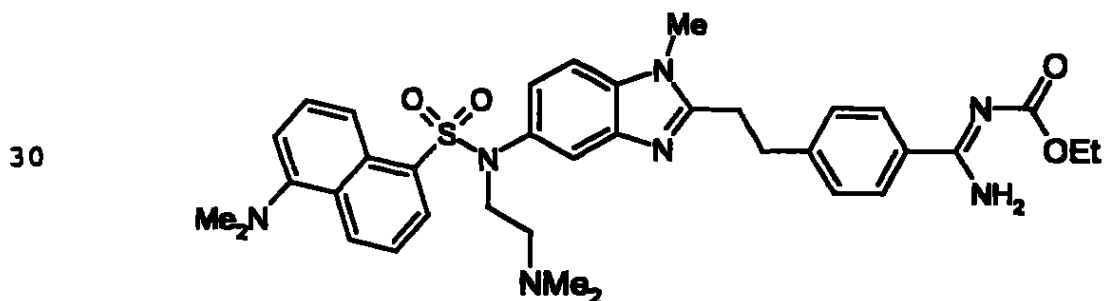
Ejemplo 20: N-{2-[2-(4-(amino-metiloxycarbonilimino-metil)-
-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-
-(dansilamida)



Partiendo de dihidrocloruro de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida) (Ejemplo 2) se consigue la síntesis del compuesto diana en analogía al modo de proceder descrito para el Ejemplo 18, con empleo de éster metílico del ácido clorofórmico.

Masa: calc.: [683], enc.: [M+H]⁺ 684, [M+2H]²⁺ 342.

Ejemplo 21: N-{2-[2-(4-(amino-etiloxycarbonilimino-metil)-
-fenil)-etil]-1-metil-bencimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-
-(dansilamida)

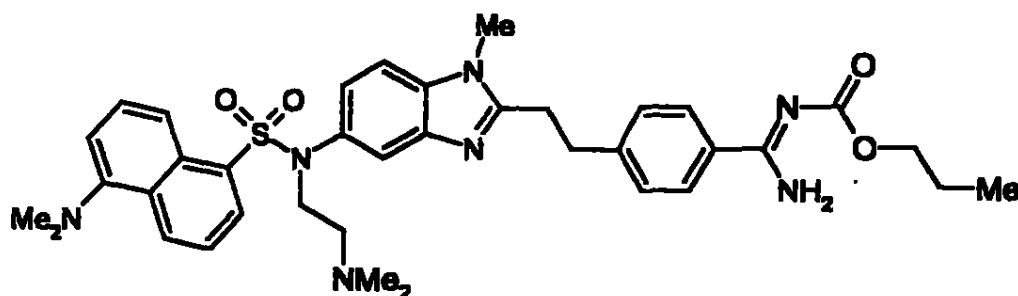


1,9 mmol de N-{2-[2-(4-amidinofenil)-etil]-1-metil-ben-

cimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida) (Ejemplo 2) en 20 ml de dimetilformamida se mezclan, a la temperatura ambiente y con agitación, con éster etílico del ácido clorofórmico (0,9 mmol). Se agita durante 1 h a la temperatura ambiente, se diluye con 75 ml de acetato de etilo, se lava con solución diluida de NaOH y con agua, se seca y concentra. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y, eventualmente, se cristaliza en acetato de etilo/dietiléter.

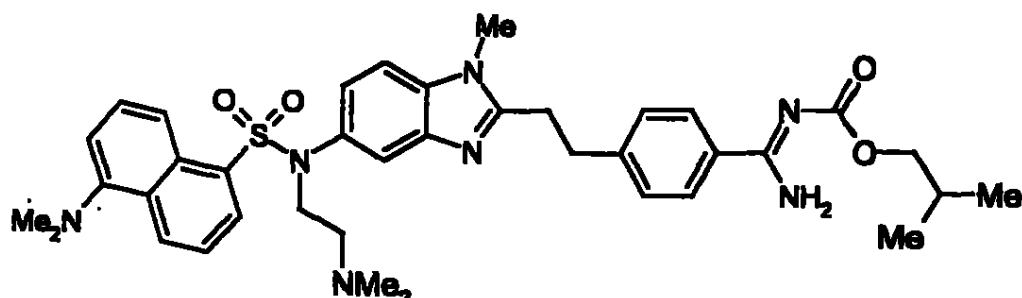
10 Rendimiento: 0,6 g (93%); p.f.: 136-139°C;
masa: calc.: [697], enc.: [M+H]⁺ 698, [M+2H]²⁺ 349.

15 Ejemplo 22: N-{2-[2-(4-amino-propiloxycarbonilimino-metil)-fenil]-etil}-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)



20 Masa: calc.: [711], enc.: [M+H]⁺ 712, [M+2H]²⁺ 357.

25 Ejemplo 23: N-{2-[2-(4-amino-iso-butiloxycarbonilimino-metil)-fenil]-etil}-1-metil-benzimidazol-5-il}-N-dietilaminoetil-(dansilamida)



Masa: calc.: [725], enc.: [M+H]⁺ 726, [M+2H]²⁺ 364.

- 5 Los compuestos conformes a la invención se distinguen por su actividad inhibidora de triptasa. La citada capacidad de inhibir triptasa se investigó mediante la siguiente descripción del ensayo.
- La determinación se lleva a cabo en tampón Tris HCl (100 mM), que contiene adicionalmente calcio (5 mM) y heparina (100 mg/ml), a pH 7,4. Como patrón se emplea rh beta triptasa que, por ejemplo, se puede adquirir en el comercio de Pro-mega. Como sustrato sirve N-p-tosil-Gly-Pro-Lys-para-nitroanilina en una concentración de 0,6 mM. El sustrato se digiere mediante triptasa, resultando p-nitroanilina que puede ser medida a 405 nm. Habitualmente, se elige un tiempo de incubación de 5 minutos y una temperatura de incubación de 37°C. Como actividad enzimática se emplean 0,91 U/ml. La determinación se efectúa en un autoanalizador (Cobas Bio) de la firma Hoffmann LaRoche. Las sustancias inhibidoras potenciales se emplean en el rastreo en concentraciones de 10 µM, indicándose la inhibición de la triptasa en porcentaje. En el caso de una inhibición de más del 70%, se determina la CI₅₀ (concentración a la que se inhibe en un 50% la actividad enzimática). Después de una incubación previa durante 5 minutos de las sustancias inhibidoras potenciales, se añade el sustrato para el inicio de la reacción, tomándose la formación de p-nitroanilina después de 5 minutos, después de someter a

ensayo la linealidad, como medida de la actividad enzimática.

Los datos (valores CI_{50}), obtenidos después de realizar el ensayo precedentemente descrito se pueden deducir de la Tabla 3:

5

Tabla 3:

10

15

Ejemplo	CI_{50} [μM]
1	0,0097
2	0,011
3	0,017
4	0,023
5	0,024
6	0,03
7	0,03
8	0,034
9	0,044
10	0,049

20

25

30

Los inhibidores de triptasa conformes a la invención se pueden administrar por vía oral, transdermal, por inhalación o parenteral. En este caso, los compuestos conformes a la invención se presentan como componentes activos en formas de administración habituales, por ejemplo en composiciones que en esencia se componen de un soporte farmacéutico inerte y una dosis eficaz del principio activo tales como, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, sellos, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios, sistemas transdermales, etc. En el caso de una administración oral, una dosis eficaz de los compuestos conformes a la invención se encuentra entre 1 y 100, preferiblemente entre 1 y 50, de manera particularmente preferida entre 5-30 mg/dosis y, en el caso de administración intravenosa o intramuscular, entre 0,001 y 50, preferiblemente entre 0,1 y

10 mg/dosis. Para la inhalación son adecuadas soluciones conformes a la invención que contienen 0,01 a 1,0, preferiblemente 0,1 a 0,5% de principio activo. Para la aplicación por inhalación se prefiere el empleo de polvos. Asimismo, es
5 posible emplear los compuestos conformes a la invención en forma de solución para infusión, preferiblemente en una solución de cloruro de sodio fisiológica o una solución de sal nutricia.

Los compuestos conformes a la invención pueden acceder
10 a su aplicación solos o en combinación con otros principios activos conformes a la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Formas de aplicación adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o
15 polvos dispersables. Los correspondientes comprimidos pueden obtenerse, por ejemplo, por mezcladura del o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o
20 ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de depósito tales como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden componerse también de
25 varias capas.

De manera correspondiente, las grageas se pueden preparar por revestimiento de núcleos preparados análogamente a los comprimidos con agentes utilizados habitualmente en revestimientos para grageas, por ejemplo colidón o goma laca,
30 goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. De la misma forma, la envuelta de la gragea puede consistir también en varias capas para conseguir un efecto de depósito,
35 pudiendo utilizarse los coadyuvantes antes mencionados en el caso de los comprimidos.

Zumos de los principios activos o bien combinaciones de principios activos conformes a la invención pueden contener adicionalmente todavía un agente edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, así como un agente
 5 mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Además, pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con
 10 óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de manera habitual, por ejemplo bajo adición de agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como
 15 sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y se envasan en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos o bien combinaciones de principios activos se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los principios activos con
 20 soportes inertes tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolos en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con agentes de soportes previstos para ello tales como grasas neutras o polietilenglicol o bien sus
 25 derivados.

Una dosis diaria terapéuticamente eficaz oscila entre 1 y 800 mg, preferiblemente 10-300 mg por adulto.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitar su alcance:

30

Ejemplos de formulación farmacéuticos

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
35	Principio activo	100 mg
	Lactosa	140 mg

Almidón de maíz	240 mg
Polivinilpirrolidona	15 mg
Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
	500 mg

5

El principio activo finamente molido, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

15	B) <u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	Principio activo	80 mg
	Almidón de maíz	190 mg
	Lactosa	55 mg
20	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	15 mg
	Carboximetil-almidón de sodio	23 mg
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
		400 mg

25

El principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y con el resto del almidón de maíz y agua se elabora para dar un granulado que se seca y tamiza. A ello se añade el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y la mezcla se prensa para dar comprimidos de tamaño adecuado.

35	C) <u>Grageas</u>	<u>por gragea</u>
	Principio activo	5 mg

	Almidón de maíz	41,5 mg
	Lactosa	30 mg
	Polivinilpirrolidona	3 mg
5	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

El principio activo, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona se mezclan bien y se humedecen con agua. La masa húmeda se prensa a través de un tamiz con una anchura de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y el granulado se bate a continuación a través del mismo tamiz. Después de aportar por mezcladura estearato de magnesio, se prensan en una máquina para formar comprimidos núcleos de grageas abombados con un diámetro de 6 mm. Los nucleos de gragea, así preparados, se revisten de manera conocida con una capa que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acabadas se pulen con cera.

20	D)	<u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
		Principio activo	50 mg
		Almidón de maíz	268,5 mg
		Estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
			320 mg

La sustancia y el almidón de maíz se mezclan y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y seca. El granulado seco se tamiza y se mezcla con estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

	E)	<u>Solución para ampolla</u>	
35		Principio activo	50 mg
		Cloruro de sodio	50 mg
		Agua para inyección	5 ml

El principio activo se disuelve al pH propio o, eventualmente a pH 5,5 a 6,5, en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotónico. La solución obtenida se filtra hasta estar exenta de pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas
5 bajo condiciones asépticas, las cuales se esterilizan y funden a continuación. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

F) Supositorios

10

Principio activo	50 mg
Grasa sólida	<u>1650 mg</u>
	1700 mg

15

La grasa dura se funde. A 40°C se dispersa homogéneamente la sustancia activa molida. Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente pre-enfriados.

20

25

30

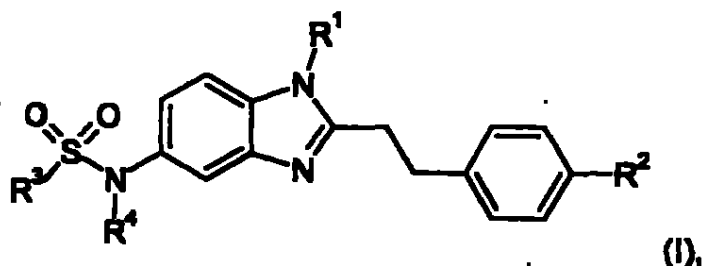
35

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de bencimidazol de la fórmula general (I)

5

10



en donde

15 R^1 puede significar un radical elegido del grupo alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 que, eventualmen-
 te, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con
 uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 ,
 fenoxi, $COOH$, halógeno, $-CO(alcoxi\ C_1-C_4)$, $-CONH_2$,
 $-CO-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-CO-N(alquilo\ C_1-C_4)_2$, $-NH_2$,
 20 $-NH(alquilo\ C_1-C_4)$, $-N(alquilo\ C_1-C_4)_3$ o alcoxi C_1-C_4 -fe-
 noxi, o
 un cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente enlazado a través
 de un puente de alquilenilo C_1-C_4 , que puede estar sustui-
 do, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o va-
 25 rios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi,
 halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
 fenil-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, even-
 tualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los
 radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , carboxi, halógeno,
 30 alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o
 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado,
 enlazado directamente o a través de un puente de alqui-
 leno C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos
 elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que
 35 puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4
 o bencilo;

- R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂;
- R³ puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, naftilo, furano, benzofurano, tiofeno y benzotiofeno que está sustituido, en cada caso una, dos
- 5 o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, -alquil C₁-C₄-halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, NO₂, hidroxilo, -CF₃, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON-
- 10 (alquilo C₁-C₄)₂, -CONH(alquil C₁-C₄)-COO(alquilo C₁-C₄) y fenil-alquilo C₁-C₆, pudiendo estar sustituido el sustituyente fenil-alquilo C₁-C₆, por su parte, con un radical elegido del grupo alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, CF₃ y alquilo C₁-C₆;
- 15 R⁴ puede significar hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insatu-
- 20 rado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C₁-C₄ o a través de un puente de alquilen C₁-C₄-CO, que puede contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con
- 25 alquilo C₁-C₄, bencilo o piridilo; cicloalquilo C₃-C₆ que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o
- 30 fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂,
- 35 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas,

así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

2.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en donde

- 5 R¹ puede significar alquilo C₁-C₆ que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C₁-C₄, CF₃, fenoxi, COOH, halógeno, -CO(alcoxi C₁-C₄), -CONH₂, -CO-NH(alquilo C₁-C₄), -CO-N(alquilo C₁-C₄)₂, -NH₂,
10 -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂ o alcoxi C₁-C₄-fenoxi, o un cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente enlazado a través de un puente de alquilenos C₁-C₄, que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o
15 varios de los radicales hidroxí, alcoxi C₁-C₄, carboxi, halógeno, alcoxi C₁-C₄-carbonilo o CF₃, o fenil-alquilo C₁-C₄ que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxí, alcoxi C₁-C₄, carboxi, halógeno, alcoxi C₁-C₄-carbonilo o CF₃, o
20 un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilenos C₁-C₄, que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que
25 puede estar eventualmente sustituido con alquilo C₁-C₄ o bencilo;
- R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂;
- R³ puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo, naftilo, tiofeno y benzotiofeno que está
30 sustituido, en cada caso una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, -alquil C₁-C₄-halógeno, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, NO₂, hidroxí, -CF₃, -NHCO-alquilo C₁-C₄, -COOH, -COO(alquilo C₁-C₄),
35 -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₄), -CON(alquilo C₁-C₄)₂, -CONH(alquil C₁-C₄)-COO(alquilo C₁-C₄) y fenil-alquilo C₁-C₄,

- pudiendo estar sustituido el sustituyente fenil-alquilo C_1-C_4 , por su parte, con un radical elegido del grupo alcoxi C_1-C_4 , hidroxilo, halógeno, CF_3 y alquilo C_1-C_4 ;
- 5 R^1 puede significar hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente uno, dos o tres heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;
- 10 R^1 cicloalquilo C_3-C_6 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o fenilo, bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$, $-alquil C_1-C_4-NH_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$,
- 15 R^1 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 20 3.- Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en donde
- 25 R^1 puede significar alquilo C_1-C_4 que, eventualmente, puede estar sustituido, una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , CF_3 , fenoxi, $COOH$, $-CO(\text{alcoxi } C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-CO-NH(\text{alquilo } C_1-C_4)$, $-CO-N(\text{alquilo } C_1-C_4)_2$ o alcoxi C_1-C_4 -fenoxi, o
- 30 R^1 un cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente enlazado a través de un puente de alquilen C_1-C_4 , que puede estar sustituido

- do, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , carboxil, halógeno, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o fenil-alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, eventualmente una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , carboxil, alcoxi C_1-C_4 -carbonilo o CF_3 , o un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 , que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 o bencilo;
- 5 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$;
- 10 R^3 puede significar un radical elegido del grupo fenilo, bencilo y naftilo, que está sustituido, en cada caso una, dos o tres veces, con uno o varios de los radicales elegidos del grupo alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, -alquil C_1-C_4 -halógeno, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquilo C_1-C_4) $_2$, NO_2 , hidroxil, $-CF_3$, $-NHCO$ -alquilo C_1-C_4 , $-COOH$, $-COO$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CON$ (alquilo C_1-C_4) $_2$ y $-CONH$ (alquil C_1-C_4)- COO (alquilo C_1-C_4);
- 15 R^4 puede significar un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo) $_2$, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo) $_2$, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo) $_2$, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo) $_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;
- 20 R^4 puede significar un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo) $_2$, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo) $_2$, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo) $_2$, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo) $_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;
- 25 R^4 puede significar un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo) $_2$, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo) $_2$, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo) $_2$, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo) $_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;
- 30 R^4 puede significar un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo) $_2$, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo) $_2$, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo) $_2$, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo) $_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;
- 35 R^4 puede significar un radical alquilo C_1-C_4 que puede estar sustituido, una o dos veces, con uno o dos de los radicales $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-N$ (metilo) $_2$, $-NH$ etilo, $-N$ (etilo) $_2$, $-NH$ (n-propilo), $-N$ (n-propilo) $_2$, $-NH$ (iso-propilo), $-N$ (iso-propilo) $_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquilen C_1-C_4 o a través de un puente de alquilen C_1-C_4-CO , que puede contener eventualmente otros uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar eventualmente sustituido con alquilo C_1-C_4 , bencilo o piridilo;

- caso, están sustituidos con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-C(=NH)NH₂, o
- 5 fenilo, bencilo o feniletilo que están sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales -NH₂, -NHmetilo, -N(metilo)₂, -NHetilo, -N(etilo)₂, -NH(n-propilo), -N(n-propilo)₂, -NH(iso-propilo), -N(iso-propilo)₂, -C(=NH)NH₂ o -NH-
- 10 -C(=NH)NH₂, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 15 4.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde
- R¹ puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo que en cada caso pueden estar sustituidos con uno de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi,
- 20 CF₃, fenoxi, COOH, CONH₂, CONHMe o metoxi-fenoxi, o bencilo, feniletilo o fenilpropilo que pueden estar sustituidos en el anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los radicales hidroxilo, metoxi, etoxi, carboxi, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o CF₃,
- 25 o un heterociclo de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de alquileo C₁-C₄, que puede contener uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo;
- 30 R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂;
- R³ puede significar fenilo, bencilo o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos, una o dos veces, con uno
- 35 o dos de los radicales elegidos del grupo metilo, etilo, propilo, butilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, flúor,

- cloro, bromo, yodo, $-NH_2$, $-NHmetilo$, $-NHetilo$, $-Nmetilo_2$, $-Netilo_2$, NO_2 , $-NHCO-metilo$, $-NHCO-etilo$, $-COOH$, $-COOmetilo$, $-COOetilo$, $-CONH_2$, $-CONHmetilo$, $-CONHetilo$, $-CONmetilo_2$, $-CONetilo_2$, $-CONH-CH_2-COOH$, $-CONH-CH_2-COOme-$
5 $-tilo$, $-CONH-CH_2-COOetilo$, $-CONH-CH_2CH_2-COOH$, $-CONH-CH_2CH_2-$
 $-COOmetilo$ y $-CONH-CH_2CH_2-COOetilo$;
- R^1 puede significar un radical elegido del grupo etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, que puede estar
10 sustituido, en cada caso una o dos veces, con uno o dos
de los radicales $-NH_2$, $-NHmetilo$, $-N(metilo)_2$, $-NHetilo$,
 $-N(etilo)_2$, $-NH(n-propilo)$, $-N(n-propilo)_2$, $-NH(iso-pro-$
 $-pilo)$, $-N(iso-propilo)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o
un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insatu-
15 rado, enlazado directamente o a través de un puente de
alquilenos C_1-C_4 , que puede contener eventualmente otros
uno o dos heteroátomos elegidos del grupo oxígeno o
nitrógeno y que puede estar eventualmente sustituido con
metilo, etilo, propilo o bencilo, o
20 ciclopentilo o ciclohexilo que puede estar sustituido,
en cada caso una o dos veces, con uno o dos de los
radicales $-NH_2$, $-NHmetilo$, $-N(metilo)_2$, $-NHetilo$,
 $-N(etilo)_2$, $-NH(n-propilo)$, $-N(n-propilo)_2$, $-NH(iso-pro-$
 $-pilo)$, $-N(iso-propilo)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-C(=NH)NH_2$, o
25 bencilo o feniletilo que pueden estar sustituidos en el
anillo de fenilo, en cada caso una o dos veces, con uno
o dos de los radicales $-NH_2$, $-NHmetilo$, $-N(metilo)_2$,
 $-NHetilo$, $-N(etilo)_2$, $-NH(n-propilo)$, $-N(n-propilo)_2$,
 $-NH(iso-propilo)$, $-N(iso-propilo)_2$, $-C(=NH)NH_2$ o $-NH-$
 $-C(=NH)NH_2$,
- 30 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos,
sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas,
así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos
farmacológicamente inocuas.
- 5.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de
35 las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en donde
 R^1 puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o

- pentilo, preferiblemente metilo;
- 5 R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$, preferiblemente $-C(=NH)NH_2$;
- 10 R^3 puede significar fenilo o naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, $-NH_2$, $-NH$ metilo, $-NH$ etilo, $-N$ metilo₂, $-N$ etilo₂, NO_2 , $-NHCO$ -metilo, $-NHCO$ -etilo, $-COOH$, $-COO$ metilo, $-COO$ etilo, $-CONH_2$, $-CONH$ metilo, $-CONH$ etilo, $-CON$ metilo₂, $-CON$ etilo₂, $-CONH-CH_2-COOH$, $-CONH-CH_2-COO$ metilo y $-CONH-CH_2-COO$ etilo;
- 15 R^4 puede significar etilo o propilo, que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales $-NH_2$, $-N$ (metilo)₂, $-N$ (etilo)₂, $-N$ (n-propilo)₂, o $-C(=NH)NH_2$, o
- 20 un heterociclo nitrogenado de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, enlazado directamente o a través de un puente de metileno o etileno, que puede contener un oxígeno como otro heteroátomo y que puede estar eventualmente sustituido con metilo, etilo, propilo o bencilo, o
- 25 ciclopentilo o ciclohexilo que están sustituidos en cada caso con uno de los radicales $-NH_2$, $-N$ (metilo)₂, N (etilo)₂, $-N$ (n-propilo)₂, o $-C(=NH)NH_2$, o bencilo que está sustituido en el anillo de fenilo con uno de los radicales $-NH_2$, $-N$ (metilo)₂, $-N$ (etilo)₂, $-N$ (n-propilo)₂, o $-C(=NH)NH_2$, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente
- 30 inocuas.
- 6.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde
- 35 R^1 puede significar metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, preferiblemente metilo;
- R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$, preferiblemente $-C(=NH)NH_2$;

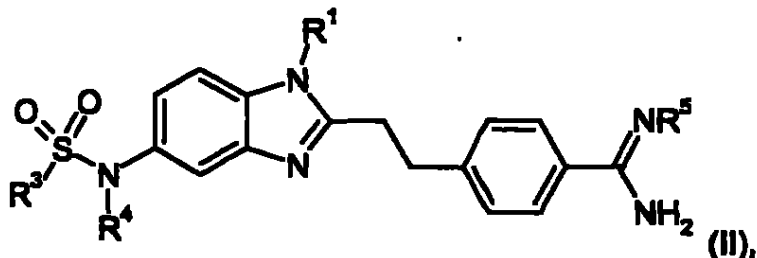
- R^1 puede significar fenilo, que está sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, $-NH_2$, $-NHmetilo$, $-NHetilo$, $-Nmetilo_2$, $-Netilo_2$, NO_2 , $-NHCO-metilo$, $-NHCO-etilo$, $-COOH$, $-COOmetilo$, $-COOetilo$, $-CONH_2$, $-CONHmetilo$, $-CONHetilo$, $-CONmetilo_2$, $-CONetilo_2$, $-CONH-CH_2-COOH$, $-CONH-CH_2-COOmetilo$ y $-CONH-CH_2CH_2-COOetilo$; o naftilo, que está sustituido con $-Nmetilo_2$ o cloro;
- R^1 puede significar dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo o dietilaminopropilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 7.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde
- R^1 puede significar metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo;
- R^2 puede significar $-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2-NH_2$, preferiblemente $-C(=NH)NH_2$;
- R^3 puede significar fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, $-NH_2$, $-NHmetilo$, $-NHetilo$, $-Nmetilo_2$, $-Netilo_2$, NO_2 , $-NHCO-metilo$, $-NHCO-etilo$, $-COOH$, $-COOmetilo$, $-COOetilo$, $-CONH_2$, $-CONHmetilo$, $-CONHetilo$, $-CONmetilo_2$, $-CONetilo_2$, $-CONH-CH_2-COOH$, $-CONH-CH_2-COOmetilo$ y $-CONH-CH_2CH_2-COO-etilo$, o naftilo, que está sustituido con $-Nmetilo_2$ o cloro;
- R^1 puede significar dimetilaminoetilo o dietilaminoetilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.
- 8.- Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde
- R^1 puede significar metilo;

R² puede significar -C(=NH)NH₂ o -CH₂-NH₂, preferiblemente -C(=NH)NH₂;

R³ puede significar fenilo, que puede estar sustituido con uno o dos radicales elegidos del grupo metilo, metoxi, cloro, bromo, -NH₂, NO₂, -NHCO-metilo, -COOH, -COOetilo, -CONH-CH₂-COOH y -CONH-CH₂CH₂-COOetilo, o naftilo, que está sustituido con -Nmetilo, o cloro;

R⁴ puede significar dietilaminoetilo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

9.- Profármacos de la fórmula general (II)



en donde

R¹ y R⁴ pueden presentar los significados mencionados conforme a las reivindicaciones 1-8 y

R⁴ puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 o significa alquilo C₁-C₄ que está sustituido con un radical elegido del grupo -C(=NOH)NH₂, -C(=NCOO-alquil C₁-C₁₂)NH₂ o -C(=NCOO-alquil C₁-C₈-fenil)NH₂;

R⁵ puede significar hidroxilo, -COO-alquilo C₁-C₁₂, -CO-fenilo, -CO-piridilo o -COO-alquil C₁-C₈-fenilo, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo precedentemente mencionado en cada caso con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, halógeno o CF₃, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacoló-

gicamente inocuas.

10.- Profármacos de la fórmula general (II) según la reivindicación 9, en donde

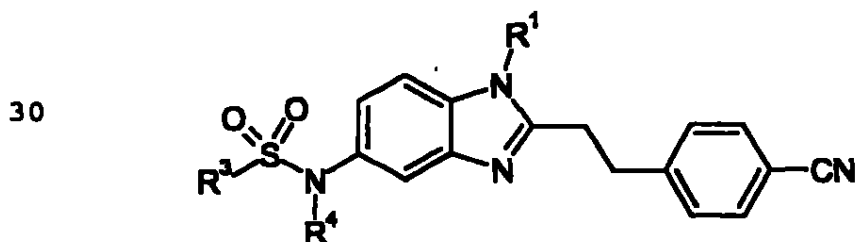
5 R^1 puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 o significa alquilo C_1-C_4 que está sustituido con un radical elegido del grupo $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NCOO\text{-alquil } C_1-C_6)NH_2$ o $-C(=NCOO\text{-alquil } C_1-C_6\text{-fenil})NH_2$;

10 R^2 puede significar hidroxilo, $-COO\text{-alquilo } C_1-C_6$, $-CO\text{-fenilo}$, $-CO\text{-piridilo}$ o $-COO\text{-alquil } C_1-C_6\text{-fenilo}$, pudiendo estar sustituido el anillo de fenilo en el grupo precedentemente mencionado en cada caso con alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , OH, halógeno o CF_3 , eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

11.- Profármacos de la fórmula general (II) según la reivindicación 9 ó 10, en donde

20 R^3 puede significar hidroxilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propiloxycarbonilo, butiloxycarbonilo, benzoílo, benciloxycarbonilo o nicotinoílo, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

12.- Compuestos de la fórmula general (III)



(III)

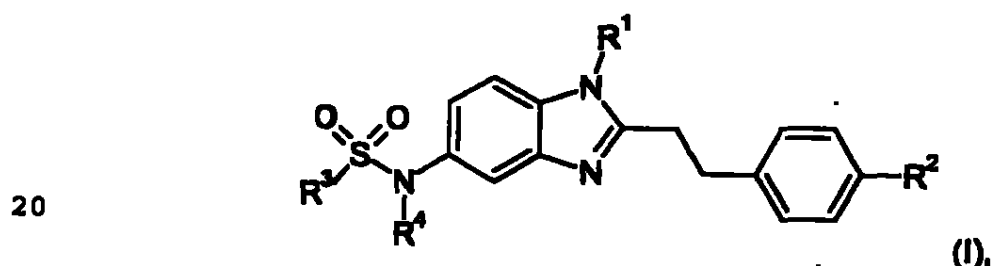
35 en donde los radicales R^1 , R^3 y R^4 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8.

13.- Empleo de compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que inhibidores de triptasa pueden desplegar una utilidad terapéutica.

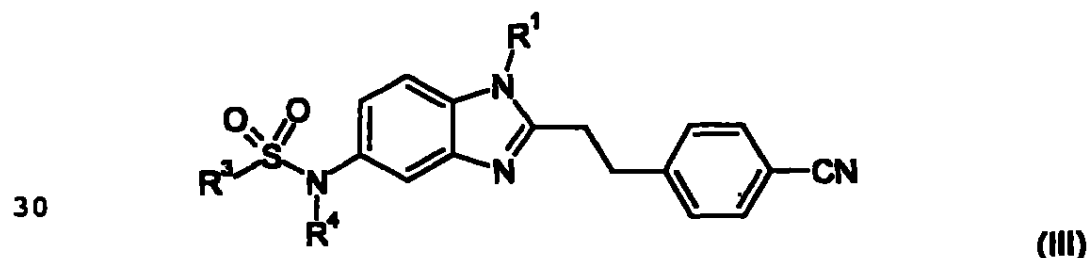
14.- Empleo de compuestos de la fórmula general (II) según una de las reivindicaciones 9 a 11 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que inhibidores de triptasa pueden desplegar una utilidad terapéutica.

15.- Composición farmacéutica, caracterizada por un contenido en uno o varios de los compuestos según una de las reivindicaciones 1-11.

16.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (I)



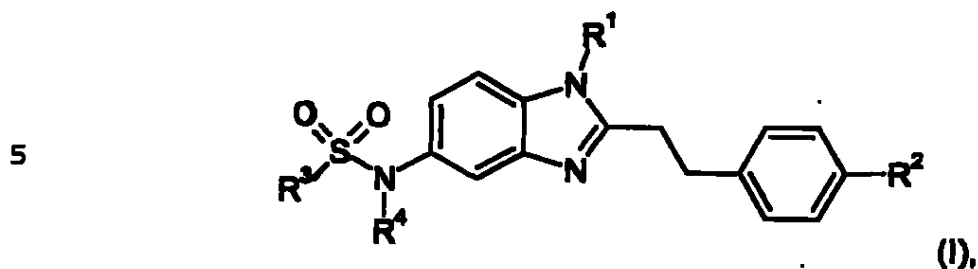
en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (III)



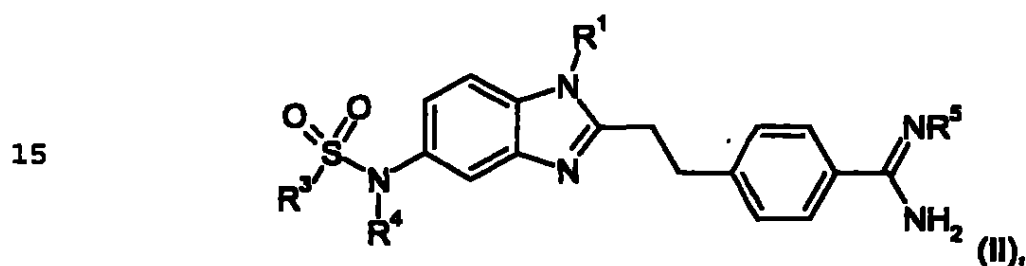
en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, se transforma directamente en los compuestos de la fórmula general (I).

17.- Procedimiento para la preparación de compuestos de

la fórmula general (I)



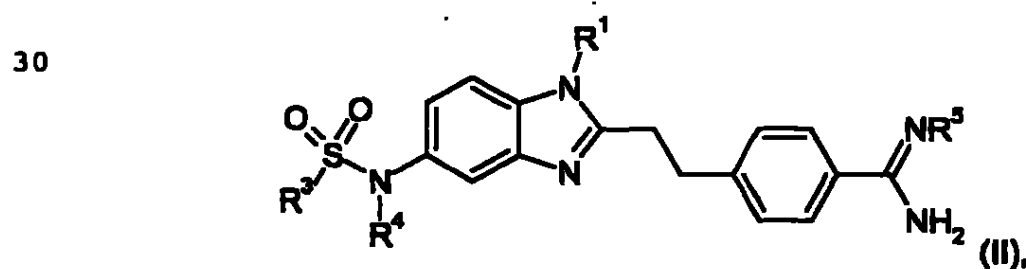
10 en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)



20

en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 y el radical R² puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 9-11, se transforma en los compuestos de la fórmula general (I).

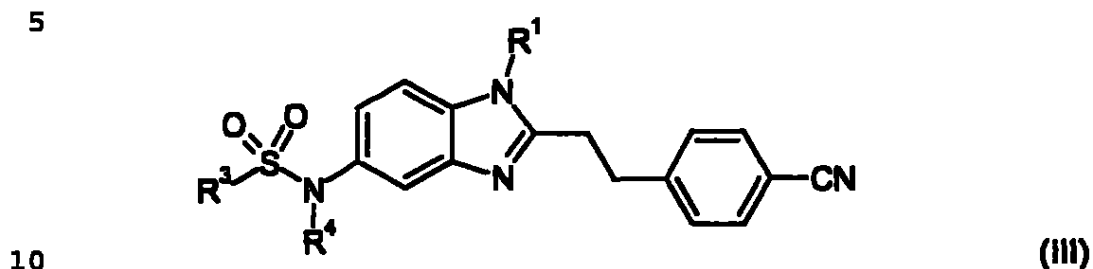
18.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (II)



35

en donde los radicales R¹, R³ y R⁴ pueden presentar los

significados mencionados en las reivindicaciones 1-8 y el radical R^3 puede presentar los significados mencionados en las reivindicaciones 9-11, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (III)



en donde los radicales R^1 , R^3 y R^4 pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-8, se transforma en un compuesto de la fórmula general (II).

15

20

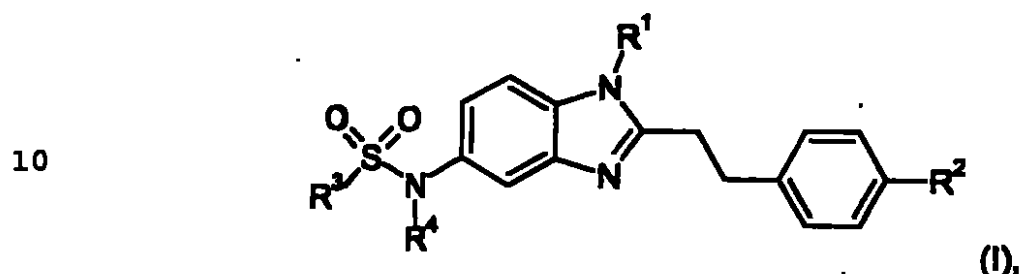
25

30

35

Resumen

La invención se refiere a derivados de bencimidazol
5 sustituidos de la fórmula general (I)



15 en donde los radicales R¹, R², R³ y R⁴ pueden tener los
significados mencionados en las reivindicaciones y en la
memoria descriptiva, a un procedimiento para su preparación,
así como al empleo de derivados de bencimidazol sustituidos
como medicamentos, en particular como medicamentos con efecto
inhibidor de triptasa.

20

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00378227 00000000

Folios: 255

Fecha (MD): 2000-09-22 17:23:30

Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 50,571
FECHA : AGOSTO 14 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2679235	24,955,500.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.:

Cole 10005-001-001-7

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

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones [] 191
- Resumen [] 205
- Comprobante de Pago [] 206.
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

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 []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 26 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00072227
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0321
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 FEB. 2001.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia