

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 008796 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03600796 00000000

Folios: 173

Fecha (REO): 2003-02-05 17:17:10

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-SYNTHELABO

Dirección: 174 avenue de France, F-75013
Paris, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Paris, Francia.

Lugar de Constitución: Francia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.881 TP 10.784

④

INVENTOR(ES
(72)

Nombre: BARTH, Francis; BICHON, Daniel; BOLKENIUS, Frank; VAN
DORSSELAER, Viviane.Dirección: 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint-Georges d'Orques; 9 Rue de Nazareth,
F-34000 Montpellier; Bierkellerstrasse 15B, 7640 Kehl; 8, Rue, de-la-Grossau, F-67100
Strasbourg.

Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA Y ALEMANIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR01/02558

Fecha: 06-08-01

Publicación Internacional No. WO 02/12239 A1

Fecha: 14-02-02

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN
TERAPEUTICA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/06

A61K 31/4375

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

FR

08-08-00

0010419

FR

15-11-00

0014696

⑨

Comprobante de Pago No. 02-86.452 y 03-4.845

Fecha: Diciembre 24, 2002 y Enero 23, 2003

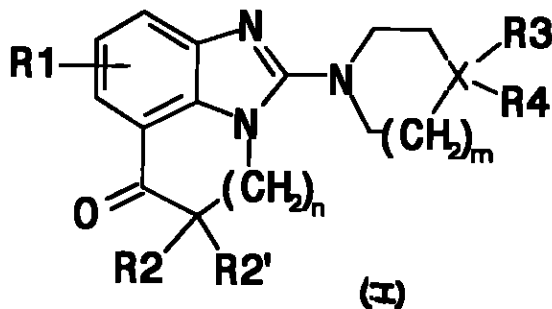
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 19.670.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Anexos Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

JOSE ANTONI LLANEDA

FIRMA:

C.C. 17.159.684 Bta. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 83000796 00000000 Folios: 173
Fecha (MM): 2003-02-05 17:17:10
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176007-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 02 - 86,482
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

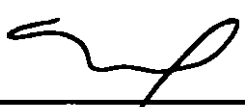
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	146,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2

Industria y Comercio

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 4,045
FECHA : ENERO 23 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 83086756 00000000
Fecha (GRU): 2003-02-05 17:17:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

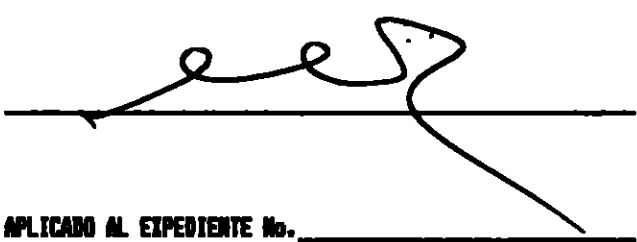
***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382707	23/01/2003	660,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COM PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **ALFONSO LLOREDA CAMACHO** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

Expediente No		03008796	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Vacío			

9
6

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente S056+70/CA	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/FR 01/02556	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/08/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 08/08/2000
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

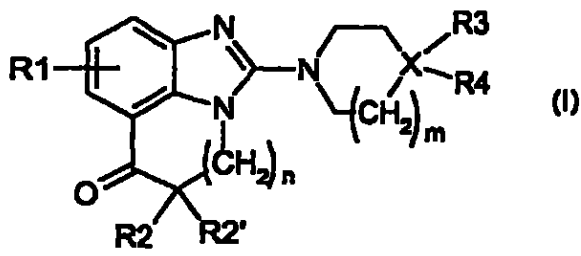
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

Quadro III TEXTO DEL RESUMEN (continuación del punto 5 de la primera hoja)

La invención se relaciona con los derivados de benzimidazol de fórmula general



en la cual

X representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono;

y en el caso en el que X represente un átomo de nitrógeno:

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C1-C4)alquilo, o no existe para dar compuestos de fórmula (I) que contienen una amina secundaria o terciaria;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C1-C6)alquilo, (C3-C7)cicloalquilo, (C3-C7)heterocicloalquilo eventualmente sustituido, -(CH2)_p-heteroarilo, heteroarilcarbonilo, fenilcarbonilo, (C1-C6)alquilcarbonilo, -(CH2)_pCOOR, fenilsulfonilo eventualmente sustituido o -(CH2)_p-fenilo eventualmente sustituido;

y en el caso en el que X represente un átomo de carbón:

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -NR5R6, -N(R5)₃, -NHCOR7, -CONHR5, -COR7, -NHCONH2, -OH o -CH2OH,

R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -(CH2)_p-fenilo eventualmente sustituido, -(CH2)_p-heteroarilo o -(CH2)_iNR7R8.

Aplicación en terapéutica para la preparación de un medicamento con el fin de prevenir o tratar los desordenes en los cuales está implicada la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 01/02556

A. CLASIFICACION DE MATERIA

CIB 7 C07D471/06 A61K31/4375 A61K31/55 C07D487/06 A61P9/00
/(C07D471/06, 235:00, 221:00), (C07D471/06, 235:00, 223:00)

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 646 583 A (SYNTHELABO) Abril 5, 1995 (1995-04-05) citado en la solicitud página 15, línea 36 - línea 45; reivindicaciones 1,3; ejemplos 16, 17 ---	1,9
A	WO 00 32579 A (BASF AG) Junio 8, 2000 (2000-06-08) reivindicaciones 1,5 ---	1,8
A	EP 0 732 334 A (SYNTHELABO) Septiembre 18, 1996 (1996-09-18) página 12, línea 37 - línea 45; reivindicación 1 ---	1,9

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Noviembre 28, 2001

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

11/12/2001

Nombre y dirección de correo de ISA/US

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Alfaro Faus, I

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 01/02556

12.
9

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	0646583	A	05-04-1995	FR	2710915	A1	14-04-1995
				AU	7432994	A	13-04-1995
				CA	2133491	A1	05-04-1995
				CN	1109471	A	04-10-1995
				CZ	9402419	A3	12-04-1995
				EP	0646583	A1	05-04-1995
				FI	944600	A	05-04-1995
				HU	71120	A2	28-11-1995
				JP	7179466	A	18-07-1995
				NO	943682	A	05-04-1995
				NZ	264596	A	27-11-1995
				PL	305288	A1	18-04-1995
				SK	119494	A3	10-05-1995
				US	5589476	A	31-12-1996
				ZA	9407710	A	10-08-1995
WO	0032579	A	08-06-2000	DE	19916460	A1	19-10-2000
				AU	3034300	A	19-06-2000
				BR	9915701	A	14-08-2001
				WO	0032579	A1	08-06-2000
				EP	1133477	A1	19-09-2001
				NO	20012570	A	13-07-2001
EP	0732334	A	18-09-1996	FR	2731708	A1	20-09-1996
				AU	4800896	A	26-09-1996
				CA	2171579	A1	14-09-1996
				CN	1140174	A	15-01-1997
				CZ	9600754	A3	16-10-1996
				EP	0732334	A1	18-09-1996
				HU	9600624	A2	28-01-1997
				JP	8269058	A	15-10-1996
				NO	961000	A	16-09-1996
				NZ	286164	A	26-11-1996
				PL	313204	A1	16-09-1996
				SK	34196	A3	01-10-1996
				ZA	9601994	A	03-09-1996

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire S056+70/CA	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 01/ 02556	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06/08/2001	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 08/08/2000
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☒ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 36.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.



Scan request

Do NOT use staples!

Please forward to

PHOENIX SCANNING

CENTRAL UNIT RECEIVING SECTION

The attached document should be indexed and scanned for PHOENIX
with number

XS SA361780 10 MA

DocCode ABSTMOD

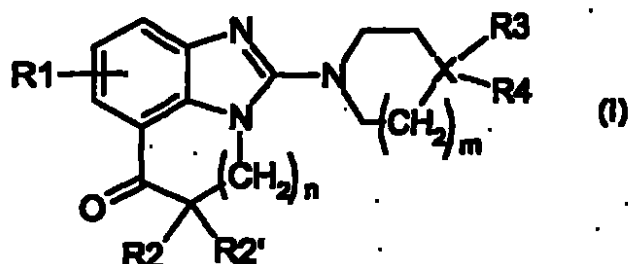
Group PCTISA

Sent by : John De Bruijn

Date request : 30/11/2001

Cadre III TEXTE DE L'ABREGÉ (suite du point 5 de la première feuille)

L'invention concerne des dérivés de benzimidazole de formule générale.



dans laquelle

X représente un atome d'azote ou un atome de carbone ;

et dans le cas où X représente un atome d'azote :

R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4)alkyle, ou n'existe pas pour donner des composés de formule (I) comportant une amine secondaire ou tertiaire ;

R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C8)alkyle, (C3-C7)cycloalkyle, (C3-C7)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, $-(CH_2)_p$ -hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, phénylcarbonyle, (C1-C8)alkylcarbonyle, $-(CH_2)_pCOOR$, phénylsulfonyl éventuellement substitué ou $-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué,

et dans le cas où X représente un atome de carbone :

R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-NR_5R_6$, $-N(R_5)_2$, $-NHCOR_7$, $-CONHR_5$, $-COR_7$, $-NHCONH_2$, $-OH$ ou $-CH_2OH$,

R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué, $-(CH_2)_p$ -hétéroaryle ou $-(CH_2)_pNR_7R_8$.

Application en thérapeutique pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement des désordres dans lesquels l'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase est impliquée.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/06 A61K31/4375 A61K31/55 C07D487/06 A61P9/00
//(C07D471/06,235:00,221:00),(C07D487/06,235:00,223:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 646 583 A (SYNTHELABO) 5 avril 1995 (1995-04-05) cité dans la demande page 15, ligne 36 - ligne 45; revendications 1,3; exemples 16,17	1,9
A	WO 00 32579 A (BASF AG) 8 juin 2000 (2000-06-08) revendications 1,5	1,8
A	EP 0 732 334 A (SYNTHELABO) 18 septembre 1996 (1996-09-18) page 12, ligne 37 - ligne 45; revendication 1	1,9



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 novembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/12/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPP RT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 01/02556

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0646583	A	05-04-1995	FR 2710915 A1	14-04-1995
			AU 7432994 A	13-04-1995
			CA 2133491 A1	05-04-1995
			CN 1109471 A	04-10-1995
			CZ 9402419 A3	12-04-1995
			EP 0646583 A1	05-04-1995
			FI 944600 A	05-04-1995
			HU 71120 A2	28-11-1995
			JP 7179466 A	18-07-1995
			NO 943682 A	05-04-1995
			NZ 264596 A	27-11-1995
			PL 305288 A1	18-04-1995
			SK 119494 A3	10-05-1995
			US 5589476 A	31-12-1996
			ZA 9407710 A	10-08-1995
WO 0032579	A	08-06-2000	DE 19916460 A1	19-10-2000
			AU 3034300 A	19-06-2000
			BR 9915701 A	14-08-2001
			WO 0032579 A1	08-06-2000
			EP 1133477 A1	19-09-2001
			NO 20012570 A	13-07-2001
EP 0732334	A	18-09-1996	FR 2731708 A1	20-09-1996
			AU 4800896 A	26-09-1996
			CA 2171579 A1	14-09-1996
			CN 1140174 A	15-01-1997
			CZ 9600754 A3	16-10-1996
			EP 0732334 A1	18-09-1996
			HU 9600624 A2	28-01-1997
			JP 8269058 A	15-10-1996
			NO 961000 A	16-09-1996
			NZ 286164 A	26-11-1996
			PL 313204 A1	16-09-1996
			SK 34196 A3	01-10-1996
			ZA 9601994 A	03-09-1996

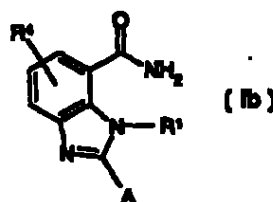
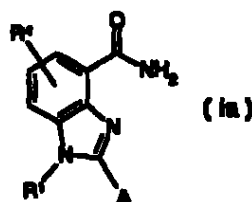
18
15

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentsklassifikation 7 : C07D 235/30, 401/04, 401/14, 403/04, A61K 31/4184, 31/454, 31/496, A61P 25/00, 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/32579 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 2000 (08.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09004 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. November 1999 (23.11.99) (30) Prioritätsdaten: 198 54 933.4 27. November 1998 (27.11.98) DE 199 16 460.6 12. April 1999 (12.04.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, D-67105 Schifferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenaustrasse 12, D-68535 Edingen-Neckarhausen (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr.-Eduard-Orth-Strasse 13, D-67346 Speyer (DE). GRANDEL, Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, D-69221 Dossenheim (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Thüringer Strasse 3, D-67105 Schifferstadt (DE).	(74) Gemeinnamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: **SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES AND THEIR USE AS PARP INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ALS PARP INHIBITOREN**



(57) Abstract

The invention relates to compounds of general formula (1a) or (1b) wherein R¹ and R⁴ are hydrogen or defined substituents, A is a saturated or monosubstituted heterocyclic ring with 4 to 8 members which contains one or two nitrogen atoms, wherein additionally one oxygen or sulfur atom can be present. Said ring can be further substituted. The invention also relates to their tautomer forms, possible enantiomer and diastereomer forms, their prodrugs, as well as possible physiologically acceptable salts. The invention also relates to the use of said compounds for treating diseases related to a pathologically increased activity of PARP.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der allgemeinen Formel (1a) oder (1b) worin R¹ und R⁴ Wasserstoff, oder bestimmte substituenten, A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der weiterhin substituiert sein kann, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze. Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäÙ dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SE	Schweden
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TC	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor and Application No
PCT/EP 99/09004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/30 C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 A61K31/4184
A61K31/454 A61K31/496 A61P25/00 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 13 February 1997 (1997-02-13) cited in the application the whole document	1
A	WO 98 33802 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LIMITED) 6 August 1998 (1998-08-06) the whole document	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2000

Date of mailing of the international search report

16/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter national Application No

PCT/EP 99/09004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 714873 B	13-01-2000
		AU 6624096 A	26-02-1997
		BR 9610051 A	21-12-1999
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		HU 9901092 A	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
WO 9833802 A	06-08-1998	AU 5873998 A	25-08-1998
		EP 0966476 A	29-12-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1999)

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

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

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

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

20

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

Außerdem ist PARP bei Diabetes mellitus involviert (V. Burkhardt et al., *Nature Medicine*, 1999, 5314-19).

Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden.

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

Benzimidazole, die in 2-Stellung ein Piperidin-Ring tragen, sind ebenfalls bereits beschrieben worden. So sind in *J. Het. Chem.* 1987, 24, 31 Derivate als Antihistaminika hergestellt worden. In *J. Het. Chem.* 1995, 32, 707 und *J. Het. Chem.* 1989, 26, 541 sind analoge Verbindungen mit der gleichen Verwendung

beschrieben worden. In EP 818454 sind 2-Piperidinylnbenzimidazole als Antihistaminika und in WO 9736554 als Mittel gegen Hepatitis erwähnt. Ebenfalls in CA 80, 146143, Fr. 2103639 und in Khim. Geterotsikl. Soedin 1974, 1, 104, sind Derivate aufgeführt.

5

Allerdings ist die Bedeutung von Substituenten am Phenylaromaten im Benzimidazolfragment nicht untersucht worden. Des weiteren sind solche Benzimidazole, die einen 4- bis 8-gliedrigen Heterozyklus, insbesondere einen Piperidin-Ring in 2-Stellung tragen, bisher nicht als PARP-Inhibitoren beschrieben worden.

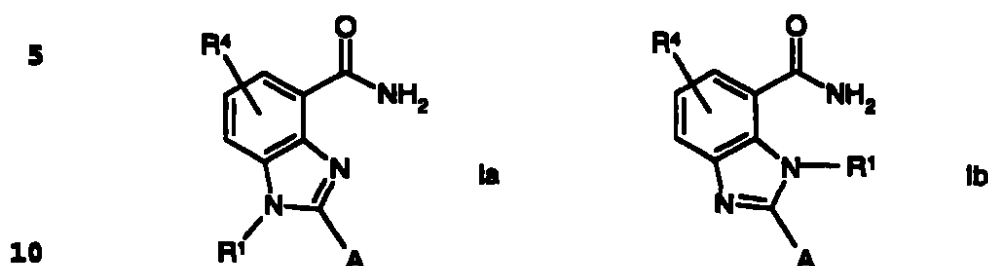
In der vorliegenden Anmeldung wird nun der überraschende Befund beschrieben, daß, wenn man ein Carbonsäureamid-Rest am Benzimidazol-Aromaten einführt, Benzimidazole erhält, die neuartige und gut wirksame PARP-Inhibitoren darstellen, sofern sie in 2-Stellung mit einem gesättigten Heterozyklus substituiert sind.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B: pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring einen Piperidin-Ring tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen und die durch den Einbau des aliphatischen Amin-Restes eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen, das dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen und somit die Herstellung einer Infusionslösung ermöglicht.

In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazole-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen. Wird von Verbindungen der Formel I gesprochen, werden darunter die Verbindungen der Formel Ia und Ib verstanden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formel I:



worin

- 15 R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR⁵ (wobei R⁵ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet), oder ein C-Atom in der Kette auch eine =O-Gruppe oder eine Gruppe NR⁸R⁹ tragen kann, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl
- 20 bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei die C-Ketten in R⁸ bzw. R⁹ oder der durch NR⁸R⁹ gebildete Ring noch einen Rest R⁶ tragen kann, der unabhängig von R² dieselben Bedeutung wie R² annehmen kann und
- 25 R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR⁸R⁹, NH-CO-R¹⁰, OR⁸, wobei R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR⁸R⁹ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis
- 30 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R⁴¹, COOR⁴¹ und Phenyl) tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R⁴¹ dieselben Bedeutungen wie R²¹ annehmen kann,
- 35 A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch
- 40 die Substituenten R² und R³ substituiert ist, wobei
- R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, das noch mit R²³ substituiert sein kann und ein C-Atom der Kette eine =O-Gruppe tragen kann, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl,
- 45 -CO-(NH)_{0,1}-R²¹, COOR²¹ und Phenyl bedeuten kann, wobei R²¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, Phen-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl

19

und Phenyl bedeuten kann und jeder Rest noch $(CH_2)_{0-2}-R^{23}$ tragen kann, und der jeweilige Phenylring seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl, Nitro, CF_3 , Cyano, $-(CH_2)_{0-2}-NR^{24}R^{25}$, $NH-CO-R^{10}$, OR^{10} , $COOR^{10}$, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, SO_2Ph , SO_2NH , $NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $NHSO_2Ph$ und CF_3 , wobei R^{24} und R^{25} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und $NR^{24}R^{25}$ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalk- C_1-C_4 -Alkyl, $CO-R^{22}$, $COOR^{22}$ (mit R^{22} gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalk- C_1-C_4 -Alkyl, Phen- C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R^{23} $NR^{26}R^{27}$ bedeutet, wobei R^{26} und R^{27} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_0-C_4 -Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring noch mit bis zu 3 Resten Cl, F, Br, J, C_1-C_4 -Alkyl, CF_3 , CN, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, SO_2 -Phenyl, NO_2 , NH_2 , $NHCO-C_1-C_4$ -Alkyl, $NHCO$ -Phenyl, OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und $NR^{26}R^{27}$ auch ein cyclisches Amin mit 3 bis 8 Gliedern darstellen kann, wobei zusätzlich noch ein weiteres Heteroatom wie O, N und S enthalten sein kann und der Ring noch mit einem Rest R^{28} substituiert sein kann, wobei R^{28} C_1-C_4 -Alkyl und C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl sein kann,

R^3 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_8 -Alkyl, gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl substituiertes C_3-C_7 -Cycloalk- C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl substituiertes C_3-C_7 -Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl, Nitro, CF_3 , Cyano, $(CH_2)_{0-2}-NR^{32}R^{33}$, $NH-CO-R^{10}$, OR^{10} , $COOR^{10}$, $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, SO_2Ph , CH_3 , SO_2NH , $NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $NHSO_2Ph$ und CF_3 , wobei R^{32} und R^{33} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und $NR^{32}R^{33}$ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalk- C_1-C_4 -Alkyl, $CO-R^{31}$, $COOR^{31}$ und Phenyl tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R^{31} die selbe Bedeutung wie R^{21} annehmen kann,

43

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

- 5 Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 Wasserstoff bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^2 Wasserstoff bedeutet.

10

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^4 Wasserstoff bedeutet.

- 15 Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 an den Stickstoff von A gebunden ist.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^3 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeutet.

- 20 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R^1 , R^2 und R^4 Wasserstoff und A Piperidin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist, sind und R^3 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Benzyl und Phenethyl bedeutet und in 1-Stellung am Piperidin-Ring gebunden ist.

25

Die jeweiligen Bedeutungen von R^5 bis R^{10} sind in den Resten R^1 bis R^4 unabhängig voneinander.

- 30 Die bevorzugte Bedeutung von NR^8R^9 , $NR^{24}R^{25}$ und $NR^{32}R^{33}$ als zyklisches Amin sind Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin und Homopiperazin. Bevorzugterweise kann bei Piperazin und Homopiperazin der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, $CO-R^7$ und Phenyl tragen.

- 35 Die bevorzugte Bedeutung von A ist Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A Piperazin oder Piperidin bedeutet.

40

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten

- 45 optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung

mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Die gesättigten oder einfach ungesättigten Zyklen A können als 5 cis-Isomere, trans-Isomere oder deren Gemische vorliegen.

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

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-

15 Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

20

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

25

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazole I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheschema 1 skizziert wurde.

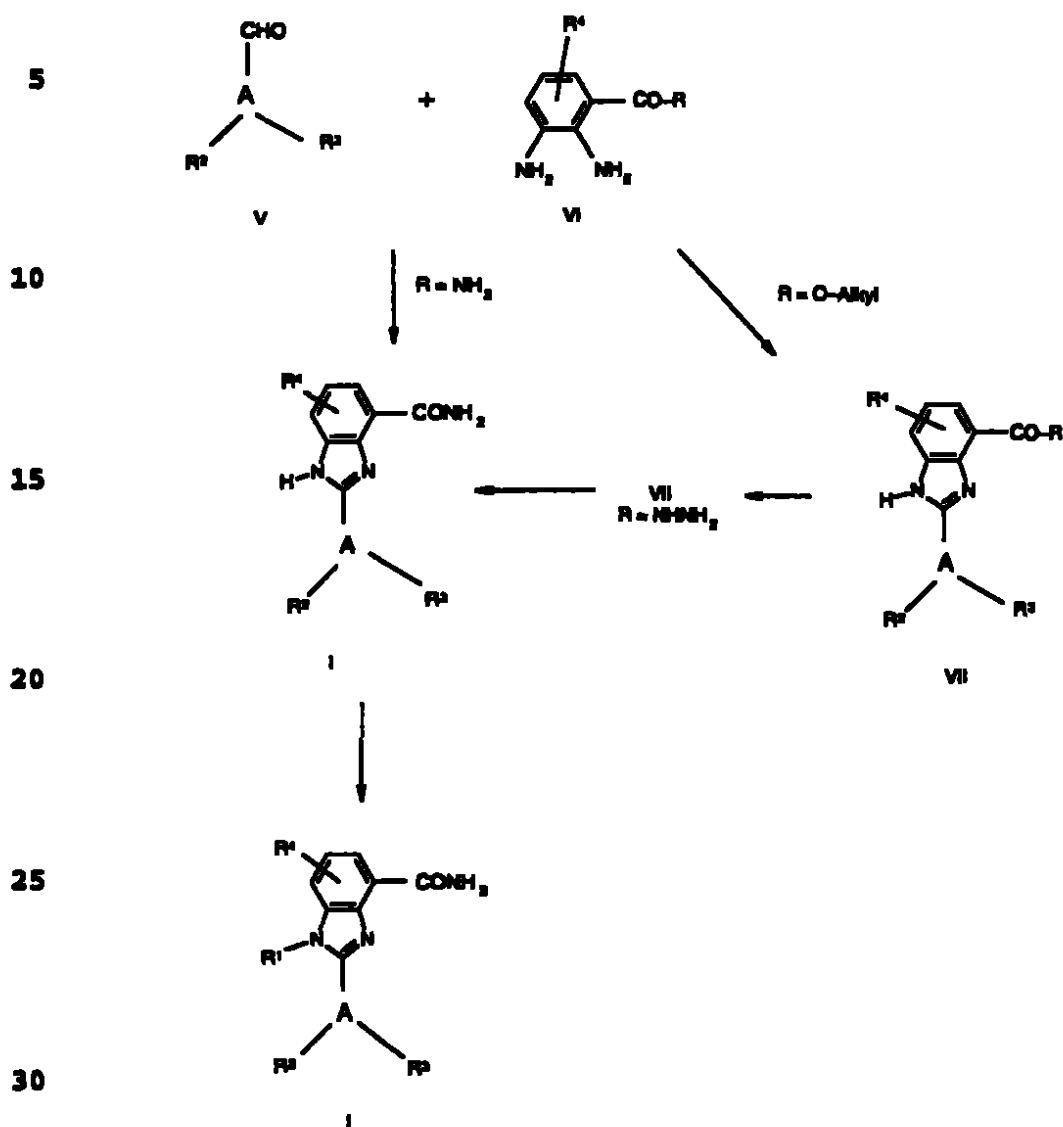
30

35

40

45

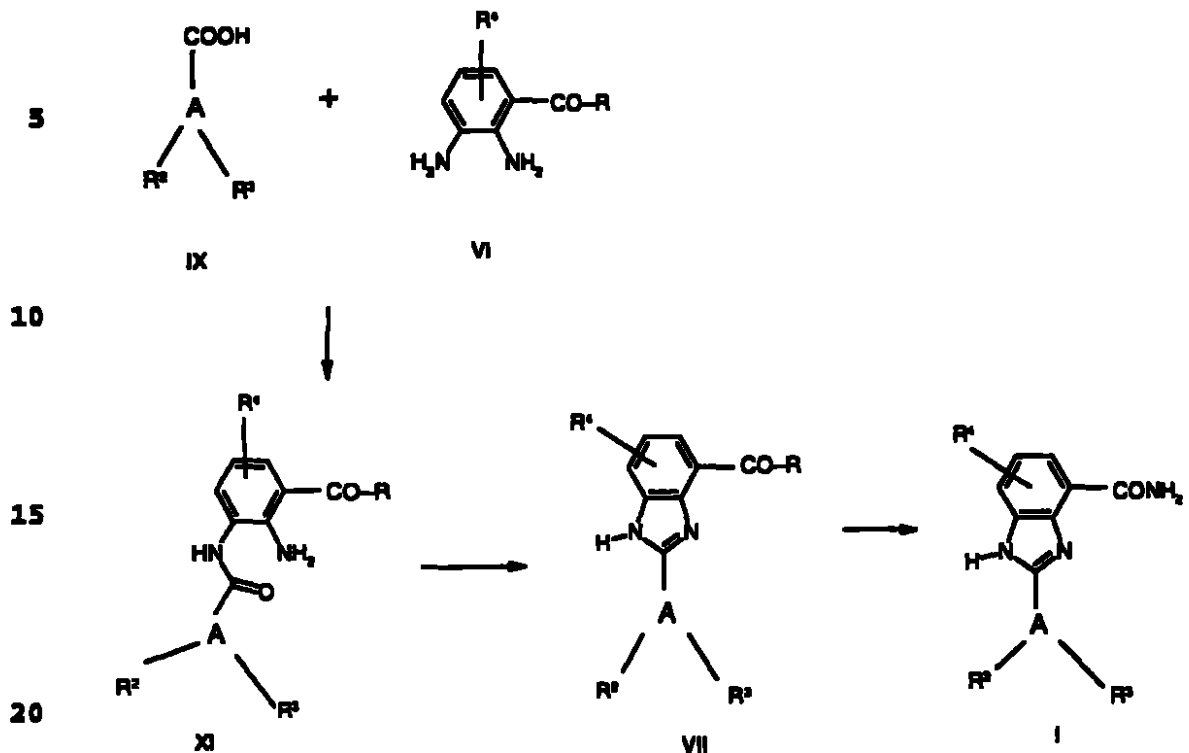
Syntheschema 1



Durch Kondensation des Aldehyds V mit Phenyldiaminen VI erhält
 35 man das Benzimidazol I bzw. VII, wobei man bevorzugt in polaren
 Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von
 Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der
 Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von
 40 schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige
 Lösung zugesetzt werden.

45

Syntheseschema 2



Wenn in dem Benzimidazol VII $R = NH_2$ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls $R = O\text{-Alkyl}$ ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester VII mit Hydrazin in polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C , umsetzen, wobei ein Hydrazid VII ($R = NHNH_2$) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden kann.

Eine Einführung des Restes R_1 am Benzimidazol-Rest in I ($R_1 = H$) gelingt unter üblichen Alkylierungsbedingungen. Dabei werden Benzimidazole I mit $R^1 - L$, wobei L eine Abgangsgruppe darstellt, unter Benutzung einer Base bei 25 bis 150°C , vornehmlich aber bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 130°C , alkyliert, wobei das neue Produkt I mit $R^1 \neq \text{Wasserstoff}$ entsteht. Dabei wird in Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Alkohole, z.B. Ethanol, Ketonen, z.B. Methyläthylketon, Aceton, aliphatischen Ethern, z.B. Tetrahydrofuran, und Kohlenwasserstoffen, z.B. Toluol, gearbeitet, wobei man auch Gemische einsetzen kann. Als Base können zum Beispiel Alkoholate, z.B. Natriumethanolat und Kalium-tert.-butanolat, Karbonate, z.B. Kaliumkarbonat, Hydride, z.B. Natriumhydrid, und Hydroxide, z.B.

Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, eingesetzt werden. Zudem kann man auch verschiedene Kronenether wie 18-crown-6 in katalytischen Mengen zugeben. Weiterhin kann man unter Phasentransferbedingungen arbeiten (Methoden siehe R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 1989, S. 445f.). Als Abgangsgruppe L kann man Halogenide, z.B. Brom, Chlor und Jod, oder auch zum Beispiel Tosylate oder Mesylate einsetzen.

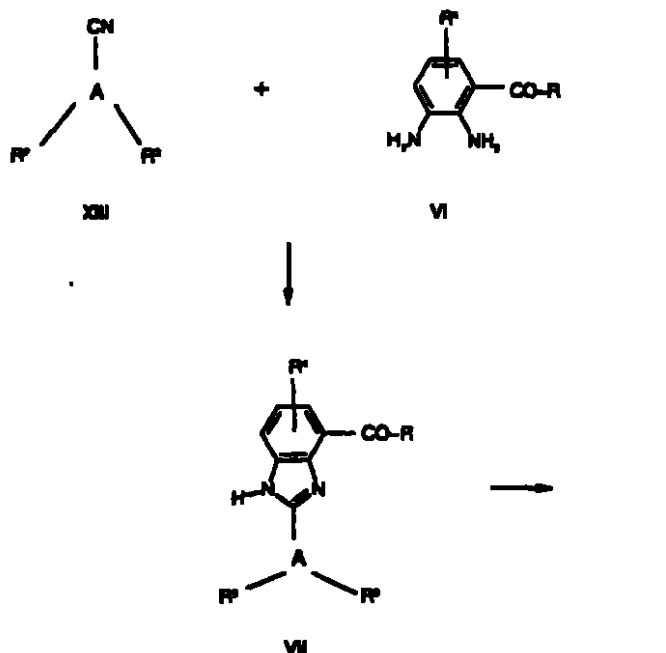
Syntheschema 3

10

15

20

25



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

Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren bei

erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017, beschrieben sind.

5

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Benzimidazole I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

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

15

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

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

Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie z.B. während der Cyclosporin-Therapie oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser

oder Rotablator) und von Mikroinfarkten wie z.B. während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzimidazole I zur Behandlung einer Revascularisation kritisch verengter Koronarien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis dienen. Außerdem können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen oder zur Behandlung von Sepsis und Multiorganversagen, wie z.B. während des septischen Schocks und "adulte respiratory distress-syndrom" (ARDS, Schocklunge).

15

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

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

25

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

30 verabreicht werden.

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

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

7

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

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

15 Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind folgende Verbindungen besonders bevorzugt und können gemäß den genannten Herstellungsvorschriften synthetisiert werden:

- 20 1. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2. 2-(N-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 4. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
5. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
6. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 7. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
8. 2-(N-(2(4-Fluorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
9. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 10. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
11. 2-(N-(2(4-Iodphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 12. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
13. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
14. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 15. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

16. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
17. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 18. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
19. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 21. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
22. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 23. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
24. 2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25. 2-(N-iso-Propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
26. 2-(N-Cyclohexyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 27. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
28. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 29. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-Pyrrolidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
32. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 33. 2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
34. 2-(N-iso-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35. 2-(N-Cyclohexyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 36. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
37. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 39. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 41. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

42. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
43. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 44. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
46. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 47. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
48. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 49. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
50. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
51. 2-Pyrrolidin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 52. 2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
53. 2-(N(0-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
54. 2-(N-Methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
55. 2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 56. 2-(N-iso-Propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
57. 2-(N-Cyclohexyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
58. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 59. 2-(N-Benzyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
60. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
61. 2-(N-(2(4-Fluorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 62. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
63. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 64. 2-(N-(2(4-Iodphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
65. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
66. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 67. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

68. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
69. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 70. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
71. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
72. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 73. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
74. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 75. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
76. 2-Homopiperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
77. 2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 78. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
79. 2-(N-Methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
80. 2-(N-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 81. 2-(N-iso-Propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
82. 2-(N-Cyclohexyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 83. 2-(N-(trans-4-Propyl-cyclohex-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
84. 2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
85. 2-(N-(2-Phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 86. 2-(N-(2(4-Fluorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
87. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 88. 2-(N-(2(4-Bromphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
89. 2-(N-(2(4-Iodphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
90. 2-(N-(2(4-Nitrophenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 91. 2-(N-(2(4-Cyanphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

92. 2-(N-(2(4-(Trifluormethyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
93. 2-(N-(2(4-Methylphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 94. 2-(N-(2(4-Hydroxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
95. 2-(N-(2(4-Methoxyphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
96. 2-(N-(2(4-(N',N'-Dimethylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 97. 2-(N-(2(4-(N'-Acetylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
98. 2-(N-(2(4-(N'-Phenylsulfonylamino)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 99. 2-(N-(2(4-(Phenylsulfonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
100. 2-(N-(2(4-(Methoxycarbonyl)phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
101. 1-Methyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 102. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
103. 1-Methyl-2-(N-methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
104. 1-Methyl-2-(N-iso-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 105. 2-(N-Benzyl-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
106. 1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 107. 2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperidin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
108. 2-(N-Acetyl-piperidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
109. 1-Methyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 110. 2-(N-Acetyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
111. 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
112. 1-Methyl-2-(N-methyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 113. 1-Methyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
114. 1-Methyl-2-(N-iso-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 115. 2-(N-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 116.1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 117.2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-pyrrolidin-3-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 118.1-Methyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 119.2-(N-Acetyl-pyrrolidin-2-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 120.1-Methyl-2-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 121.2-(N-Acetyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 122.2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 123.1-Methyl-2-(N-methyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 124.1-Methyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 125.1-Methyl-2-(N-iso-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 126.2-(N-Benzyl-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 127.1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 128.2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-piperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 129.2-(Homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 130.2-(N-Acetyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 131.2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 132.1-Methyl-2-(N-methyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 133.1-Methyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 134.1-Methyl-2-(N-iso-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 135.2-(N-Benzyl-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 136.1-Methyl-2-(N-(2-phenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 137.2-(N-(2(4-Chlorphenyl)eth-1-yl)-homopiperazin-4-yl)-1-methyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 138.1-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 139.2-(Piperidin-4-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 140.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

141. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
142. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 143. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
144. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
145. 2-(Piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 146. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
147. 1-Ethyl-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
148. 2-(Piperidin-3-yl)-1-iso-propyl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 149. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
150. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 151. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
152. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
153. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 154. 2-(Piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
155. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 156. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
157. 1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
158. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 159. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
160. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
161. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 162. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
163. 2-(Pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 164. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
165. 1-Ethyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 166.1-iso-Propyl-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
167.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
5 168.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
169.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
170.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
10 171.1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
172.2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
15 173.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
174.1-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
175.1-iso-Propyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
20 176.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
177.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
178.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
25 179.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
180.2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30 181.2-(Piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
182.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
183.1-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35 184.1-iso-Propyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
185.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
186.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40 187.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
188.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
45 189.2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(piperidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 190.2-(Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 191.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 192.1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 193.1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 194.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 195.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 196.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 197.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 198.1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 199.2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 200.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 201.1-Ethyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 202.1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 203.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 204.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 205.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 206.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 207.1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 208.2-(N-Propyl-piperidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 209.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 210.1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 211.1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 212.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

213. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
214. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 215. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
216. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
217. 2-(N-Propyl-pyrrolidin-3-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 218. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
219. 1-Ethyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 220. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
221. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
222. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 223. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
224. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 225. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
226. 2-(Pyrrolidin-2-yl)-1-(2-(N-propyl-pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
227. 1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-pyrrolidin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 228. 1-Ethyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
229. 1-iso-Propyl-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 230. 1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
231. 1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
232. 1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 233. 1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
234. 1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 235. 2-(N-Propyl-piperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

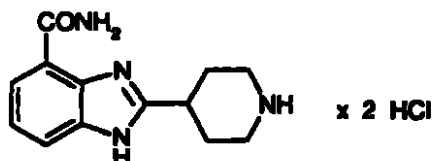
- 236.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 237.1-Ethyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 238.1-iso-Propyl-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 239.1-(2-(Hydroxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 240.1-(2-(Methoxy)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 241.1-(2-(Amino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 242.1-(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 243.1-(2-(Piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 244.2-(N-propyl-Homopiperazin-4-yl)-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)eth-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 245.1-(2-(2-Ethyl-piperidin-1-yl)eth-1-yl)-2-(N-propyl-homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 246.6-Chlor-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 247.6-Chlor-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 248.6-Chlor-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 249.6-Chlor-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 250.6-Chlor-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 251.6-Ethyl-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 252.6-Ethyl-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 253.6-Ethyl-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 254.6-Ethyl-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 255.6-Ethyl-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 256.6-Amino-2-(piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 257.6-Amino-2-(piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 258.6-Amino-2-(pyrrolidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 259.6-Amino-2-(piperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 260.6-Amino-2-(homopiperazin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 261.2-(Piperidin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 262.2-(Piperidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 263.2-(Pyrrolidin-3-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 264.2-(Piperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 265.2-(Homopiperazin-4-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 266.2-(3-Methyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

267. 2-(3-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 268. 2-(2-Cyclohexyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 5 269. 2-(3-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 270. 2-(4-Phenyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 271. 2-(2-(Hydroxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 272. 2-(2-(Ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 10 273. 2-(2-(Cyclohexyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 274. 2-(2-(Benzyloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
 15 275. 2-(2-(Phenylloxycarbonyl)-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Beispiel 1

2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

20



25

- a) N(2-Amino-3-ethoxycarbonyl)-1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-carbonsäureanilid

- 5,5 g (24 mMol) 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-carbonsäure und 4,3 g (24 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester wurden mit 6,0 g (60 mMol) Triethylamin und 3,2 g (24 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C wurden anschließend 4,6 g (24 mMol) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid zugegeben und alles für 1h gerührt. Danach wurde noch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit 5 %iger wäßriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 8,4 g des Produktes.

45

- b) 2(1-(tert.-Butyloxycarbonyl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

5 8,1 g der Zwischenverbindung 1a wurden in 100 ml konzentrierter Essigsäure für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die Essigester-Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum eingeeengt. Man
10 erhielt 4,6 g des Produktes.

- c) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureethylester x 2 HCl

15 3,7 g (9,9 mMol) der Zwischenverbindung 1b wurden in 50 ml 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan gegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit viel Ether verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

- 20 d) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,7 g (7,8 mMol) der Zwischenverbindung 1c und 2,7 g (54 mMol) Hydrazin wurden in 30 ml n-Butanol für 15 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 0,9 g des Produktes.

- 30 e) 2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Zu 0,8 g (3,1 mMol) der Zwischenverbindung 1d in 20 ml Dimethylformamid wurden ca. 2,4 g Raney-Nickel in 20 ml Wasser gegeben und alles für 8 Stunden auf 100°C erwärmt.
35 Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen und ein Rohprodukt durch Zugabe von Ether gefällt. Der Niederschlag wurde in Isopropanol gelöst und mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde
40 abgesaugt. Man erhielt 0,52 g des Produktes.

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

45

Beispiel 2

2-Piperidin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Das Beispiel wurde analog dem Beispiel 1 hergestellt.

5

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.7(1H), 1.9-2.2(4H), 2.75(1H), 3.8(1H), 7.2(1H), 7.6(1H), 7.8(1H) und 9.3(breit)ppm.

Beispiel 3

10 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

15 3.3 g (19,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäuremethylester wurden in 100 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur wurde eine Lösung aus 4,0 g (25,8 mMol) N-Acetylpiperidin-4-aldehyd in 100 ml Methanol zugetropft. Alles wurde für ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 5,2 g (25,8 mMol)

20 Kupfer-II-Azetat, das in 100 ml Wasser gelöst wurde, zuge- tropft und alles für 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gab man vorsichtig 25 ml konzentrierte Salzsäure zu und erwärmte erneut alles auf Rückfluß. Jetzt wurden 7,15 g (29,8 mMol) Natriumsulfid Nonahydrat, gelöst in 100 ml

25 Wasser, hinzuge- tropft und alles für weitere 10 Minuten ge- kocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Wasser disper- giert und filtriert. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natrium- hydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit

30 Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 4,5 g des Produktes.

b) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
35 hydrazid

4,3 g (14,9 mMol) des Zwischenproduktes 3a wurden mit 3,7 g (74,3 mMol) Hydrazin Hydrat in 100 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum

40 eingeengt, wobei man ein Rohrprodukt erhielt, das direkt im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt wurde.

45

c) 2-(N-Acetyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Zu einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 50 ml Wasser wurden 5 g Raney-Nickel gegeben. Bei Raumtemperatur wurden anschließend der Rückstand aus dem Reaktionsschritt 3b, gelöst mit Wasser, vorsichtig zugetropft, so daß die beobachtete Gasentwicklung kontrolliert werden kann. Danach wurde alles für 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in wenig Methylenchlorid aufgenommen und durch vorsichtige Zugabe von Ether wurde das Produkt ausgefällt. Man erhielt 3,2 g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.8-2.3(4H), 2.8-3.5(5H), 7.2(1H), 7.7(1H), 7.8(1H), 8.5(breit) und 9.2(Breit)ppm.

Beispiel 4

2-(N-Propyl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

0,25 g (1 mMol) des Produktes aus Beispiel 2, 59 mg (1 mMol) n-Propanal und 125 µL (2 mMol) Essigsäure wurden in 25 ml Ethanol gelöst. Danach wurden bei Raumtemperatur 64 mg (1 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und alles für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/Methanol = 4/1 gereinigt, wobei man 0,07 g des Produktes erhielt.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 0.9(3H), 1.5(2H), 1.9(2H), 2.3(2H), 2.9(2H), 3.3(1H), 7.25(1H), 7.6(1H), 7.8(1H), 9.3(1H) und 12.8(1H)ppm.

Beispiel 5

2-Piperidin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

1,3 g (3,8 mMol) des Produktes aus Beispiel 6 wurden in 20 ml Isopropanol gelöst und mit 50 ml isopropanolische Hydrochlorid-Lösung versetzt. Alles wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man 1,1 g des Produktes erhielt.

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1.95-2.3(3H), 2.45(1H), 3.2(1H), 3.5(1H), 3.9(1H), 7.6(1H) und 7.95(2H)ppm.

Beispiel 6

2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 5 a) 2-Amino-3(N(O-tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)amido-benzoesäureethylester

4 g (17,4 mMol) N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-carbonsäure und 4,8 ml (34,9 mMol) Triethylamin wurden in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei -10°C wurden anschließend 1,7 ml (17,4 mMol) Chlorameisensäureethylester, gelöst in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, zugetropft. Alles wurde noch für 1 h bei 0°C gerührt. Danach wurden wieder bei -10°C 2,9 g (17,4 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäuremethylester zugefügt und alles für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde noch mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 5,5 g des Produktes.

- 25 b) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

5,4 g (14,3 mMol) des Produktes aus 6a wurden in 100 ml Essigsäure für 75 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch mit dem Fließmittel Essigester/Heptan = 1/1 gereinigt. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

- 30 c) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

35 2,3 g (6,4 mMol) des Produktes aus 6b wurden mit 1,6 g (32 mMol) Hydrazin Hydrat in 20 ml Ethanol für 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde alles im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser behandelt, wobei ein Niederschlag anfällt, der abgesaugt und getrocknet wurde. Man erhielt 1,6 g des Produktes.

45

- d) 2-(N(O-tert.-Butyloxycarbonyl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 1,6 g des Produktes aus 6c wurden analog der Vorschrift aus 3c umgesetzt. Man erhielt 1,3 g des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.4(1\text{H}), 1.5(1\text{H}), 2.9(1\text{H}), 3.1(1\text{H}), 3.9(1\text{H}), 4.2(1\text{H}), 7.3(1\text{H}), 7.7(1\text{H}), 7.8(1\text{H}), 9.1(\text{breit})$ und $\text{ca. } 13(\text{breit})\text{ppm}$.

10 Analog den Beispielen 1 bis 6 wurden die in den folgenden Beispielen genannten Substanzen hergestellt:

Beispiel 7

2(N-Benzylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,6-1,8(3\text{H}), 2,1(2\text{H}), 2,3(1\text{H}), 2,8(1\text{H}), 3,1(1\text{H}), 3,2(1\text{H}), 3,5(2\text{H}), 7,2-7,4(6\text{H}), 7,6(2\text{H}), 7,8(2\text{H})$ und $9,2(\text{breit})\text{ ppm}$.

Beispiel 8

- 20 2(N-Methylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 2,1(2\text{H}), 2,3(1\text{H}), 2,5(1\text{H}), 3,1(3\text{H}), 3,2(1\text{H}), 3,5(1\text{H}), 3,7(1\text{H}), 4,0(2\text{H}), 7,7(1\text{H})$ und $8,0(2\text{H})\text{ppm}$.

Beispiel 9

- 25 2-Piperazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,5(4\text{H}), 3,3(4\text{H}), 7,2(1\text{H}), 7,6-7,7(2\text{H}), 7,8(1\text{H})$ und $9,3(1\text{H})\text{ ppm}$.

Beispiel 10

- 30 2(N-Propylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9(3\text{H}), 1,5(2\text{H}), 1,9(2\text{H}), 2,0(4\text{H}), 2,3(2\text{H}), 2,9(3\text{H}), 7,2(1\text{H}), 7,6(2\text{H}), 7,8(1\text{H})$ und $9,3(\text{breit})\text{ ppm}$.

Beispiel 11

- 35 2(N(3-Phenylprop-1-yl)-piperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2HCl

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,0-2,5(6\text{H}), 2,8(2\text{H}), 3,1(1\text{H}), 3,2-3,4(3\text{H}), 3,7(1\text{H}), 3,8-4,0(2\text{H}), 7,3-7,5(5\text{H}), 7,7(1\text{H})$ und $8,0(2\text{H})\text{ ppm}$.

40

45

Beispiel 12

2(N-Benzoylpiperidin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

 $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): $\delta = 1,9(1\text{H}), 2,6(1\text{H}), 3,8(1\text{H}), 3,9-4,2(4\text{H}), 4,3(1\text{H}), 4,8(1\text{H})$ und $7,5-8,2(8\text{H})$ ppm.

5

Beispiel 13

2(N-Benzylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 2,3(2\text{H}), 2,6(2\text{H}), 3,3(2\text{H}), 3,8(3\text{H}), 4,5(2\text{H})$ und $7,5-8,0(8\text{H})$ ppm.

10

Beispiel 14

2(1(1-Methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,4(2\text{H}), 1,6-2,0(6\text{H}), 2,0-2,4(7\text{H}), 2,7-3,0(6\text{H}), 7,2(1\text{H}), 7,7(2\text{H}), 7,8(1\text{H})$ und $9,4(\text{breit})$ ppm.

15

Beispiel 15

2(N-n-Pentylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9(3\text{H}), 1,2-1,5(6\text{H}), 1,7-2,1(6\text{H}), 2,3(2\text{H}), 2,8-3,0(4\text{H}), 7,3(1\text{H}), 7,6-7,8(3\text{H}), 9,4(1\text{H})$ und $12,8(\text{breit})$ ppm.

20

Beispiel 16

2(N-Isobut-1-yl-piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9(6\text{H}), 1,8-2,1(10\text{H}), 2,9(2\text{H}), 7,2(1\text{H}), 7,6(2\text{H}), 7,8(1\text{H}), 9,2(1\text{H})$ und $12,5(\text{breit})$ ppm.

25

Beispiel 17

2(N-n-Butylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x HCl

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9(3\text{H}), 1,3(2\text{H}), 1,7(2\text{H}), 2,2-2,4(4\text{H}), 3,0-3,2(4\text{H}), 3,4-3,6(3\text{H}), 7,5(1\text{H}), 7,8-8,0(2\text{H}), 8,0(1\text{H}), 8,7(\text{breit})$ und $10,9(\text{breit})$ ppm.

30

Beispiel 18

2(N-(3-Methyl-but-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x HCl

 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,9(6\text{H}), 1,7(3\text{H}), 2,2-2,4(4\text{H}), 3,1(4\text{H}), 3,3(1\text{H}), 3,7(2\text{H}), 7,5(1\text{H}), 7,8-8,0(3\text{H}), 8,7(\text{breit})$ und $10,5(\text{breit})$ ppm.

40

45

32

Beispiel 19

2(1,4-Dimethylpiperazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2 HCl

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,5 (3H), 2,9 (3H), 3,3-3,8 (5H), 3,9 (1H),
5 5,0 (1H), 7,4 (1H), 7,7 (1H), 7,8 (1H), 7,9 (1H) und 8,6 (breit)
ppm.

Beispiel 20

2-Piperazin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

10 1,83 g (3,67 mmol) des Produktes aus Beispiel 23 wurden in 250 ml
Methanol mit 1 g 10 % Palladium auf Kohle vorgelegt und mit ca.
165 ml Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und
das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Isopro-
panol gelöst und mit 50 ml isopropanolischer Hydrochlorid-Lösung
15 versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, wobei man
1,1 g des Produktes erhielt.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3,2-3,7(5H), 4,0(1H), 5,2(1H), 7,4(1H),
7,8(1H), 7,9(1H) und 10,2(breit) ppm.

20 Beispiel 21

2(N-Isopropylpiperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x HCl

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,25(6H), 2,3(4H), 3,1(1H), 3,4-3,6(4H),
3,7(1H), 7,5(1H), 7,7-8,0(3H), 8,7(1H) und 10,7(breit) ppm.

25

Beispiel 22

2(4-(2-Ethyl-prop-1-yl)piperidin-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

30 Beispiel 23

2(1,4-Dibenzylpiperazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2 HCl

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,95-3,7 (7H), 3,8-4,9 (4H), 7,1-7,55 (8H),
7,65 (2H), 7,85 (2H), 7,94 (1H), 8,7 (breit) und 12,2 (breit)

35 ppm.

Beispiel 24

2(N-Benzylpiperidin-4-yl)-1-(1-benzylpiperidin-4-ylcarbonyl)-
benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,7(2H), 1,8-2,0(6H), 2,1(4H), 2,5-2,7(2H),
2,8-3,0(4H), 3,5(4H), 7,2-7,5(11H), 7,7(1H), 8,6(1H), 9,5(1H) und
12,3(breit) ppm.

45

46

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

Eine 96 well Mikrotiterplatte (Falcon) wird mit Histonen
5 (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden
dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO₃; pH 9,4) zu einer
Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikro-
titerplatte werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung
inkubiert. Anschließend wird die Histon Lösung entfernt und die
10 einzelnen Wells mit 200 µl einer 1 %igen BSA (Bovine Serum Albu-
mine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur
inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer
(0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden
je Well 50 µl der Enzymreaktionslösung (5 µl Reaktions-Puffer
15 (1M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT,) 0,5 µl PARP
(c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml
in Wasser), 40,5 µl H₂O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für
10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von
40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-Puffer (s.o.), 8 µl
20 NAD-Lösung (100 µM in H₂O), 28 µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit
ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch drei-
maliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.) gestoppt. Anschließend
folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem
spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper durchgeführt. Als
25 Antikörper wurden ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Anti-
körpern "10H" (Biomol SA-276) verwendet.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-
Puffer (1%BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach drei-
30 maligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation
bei Raumtemperatur mit dem sekundärem Antikörper. Hier wurden für
den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Per-
oxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper
ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) je-
35 weils in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet.
Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion
unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertig-
mix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion
wird durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort
40 gemessen (450 gegen 620 nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader"
EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich. Aus den Inhibitions-
kurven bei verschiedenen Substratkonzentrationen kann man auf
übliche Weise den K_i bestimmen.

5

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH 5 bis 6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Falls die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid $\leq 1\%$), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Das erfindungsgemäße Beispiel 1 zeigte hier eine Löslichkeit $> 0,5\%$ aufweist.

15

20

25

30

35

40

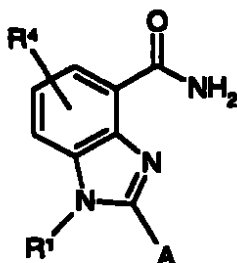
45

Patentansprüche

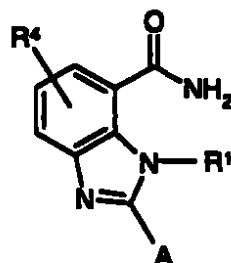
1. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia oder Ib

5

10



Ia



Ib

15

worin

20

25

R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^5 (wobei R^5 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet), oder ein C-Atom in der Kette auch eine =O-Gruppe oder eine Gruppe NR^8R^9 tragen kann, wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und NR^8R^9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei die C-Ketten in R^8 bzw. R^9 oder der durch NR^8R^9 gebildete Ring noch einen Rest R^6 tragen kann, der unabhängig von R^2 dieselben Bedeutung wie R^2 annehmen kann und

30

35

R^4 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR^8R^9 , $NH-CO-R^{10}$, OR^6 , wobei R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und NR^8R^9 zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch einen Rest (verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalk- C_1 - C_4 -Alkyl, $-CO-R^{41}$, $COOR^{41}$ und Phenyl) tragen kann, und R^{10} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten kann und R^{41} dieselben Bedeutungen wie R^{21} annehmen kann,

40

A einen gesättigten oder einfach ungesättigten heterozyklischen, 4- bis 8-gliedrigen Ring, der ein oder zwei Stickstoff-Atome enthält, wobei zusätzlich noch ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom eingebaut sein kann, der durch die Substituenten R^2 und R^3 substituiert ist, wobei

45

- 5 **R²** Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl, das noch mit R²³ substituiert sein kann und ein C-Atom der Kette eine =O-Gruppe tragen kann, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, -CO-(NH)_{0,1}-R²¹, COOR²¹ und Phenyl bedeuten kann, wobei R²¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, Phen-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl und Phenyl bedeuten kann und jeder Rest noch (CH₂)₀₋₂-R²³ tragen kann, und der jeweilige Phenylring seinerseits noch mit 1, 2 oder
 10 3 der folgenden Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, Cyano, -(CH₂)₀₋₂-NR²⁴R²⁵, NH-CO-R¹⁰, OR¹⁰, COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Ph, SO₂NH, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂Ph und CF₃, wobei R²⁴ und R²⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR²⁴R²⁵ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ring-
 15 atomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R²², COOR²² (mit R²² gleich Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, Phen-C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl und Phenyl) und Phenyl tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und
 20
- 25 **R²³** NR²⁶R²⁷ bedeutet, wobei R²⁶ und R²⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₀-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Phenylring noch mit bis zu 3 Resten Cl, F, Br, J, C₁-C₄-Alkyl, CF₃, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Phenyl, NO₂, NH₂, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-Phenyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl,
 30 O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl substituiert sein kann, und NR²⁶R²⁷ auch ein cyclisches Amin mit 3 bis 8 Gliedern darstellen kann, wobei zusätzlich noch ein weiteres Heteroatom wie O, N und S enthalten sein kann und der Ring noch mit einem Rest R²⁸ substituiert sein kann,
 35 wobei R²⁸ C₁-C₄-Alkyl und C₁-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann,
- 40 **R³** Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₈-Alkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiertes C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl substituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei ein C-Atom des Restes noch einen Phenyl-Ring tragen kann, der seinerseits noch mit 1, 2 oder 3 der folgenden
 45 Resten substituiert sein kann: Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, Cyano, (CH₂)₀₋₂-NR³²R³³, NH-CO-R¹⁰, OR¹⁰, COOR¹⁰, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Ph, CH₃, SO₂NH, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂Ph und CF₃, wobei R³² und R³³ unabhängig voneinander

- Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und NR³²R³³ zusammen ein zyklisches Amin mit 4 bis 8 Ringatomen sein kann, wobei der Ring noch ein Rest verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalk-C₁-C₄-Alkyl, CO-R³¹, COOR³¹ und Phenyl tragen kann, und R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R³¹ die selbe Bedeutung wie R²¹ annehmen kann,
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei R¹, R² und R⁴ Wasserstoff darstellen und A Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin, Morpholin oder Homopiperazin ist und R³ an den Stickstoff von A gebunden ist.
3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei A Piperidin, das mit der 4-Stellung am Benzimidazol gebunden ist und R³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Benzyl und Phenylethyl sein kann und in 1-Stellung am Piperidin-Ring steht, bedeuten.
4. Arzneimittel enthaltend neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.
5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
7. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
8. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
9. Verwendung nach Anspruch 6 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 5 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen
- 10 Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen
- 15 Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen
- 20 Ischämien und Schädigungen, die durch Reperfusion von verengten bzw. verschlossenen Gefäßen verursacht werden.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten.
- 25 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien.
- 30 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
- 35 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 40 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des Multiorganversagens.
- 45

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.

5

20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

10

15

20

25

30

35

40

45

57

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 14 de 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/12239 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 471/06, A61K 31/4375,
31/55, C07D 487/06, A61P9/00// (C07D 471/06, 235:00,
221:00) (C07D 487/06, 235:00, 223:00)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/FR01/02556

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 6 de 2001 (06.08.2001)

(25) Idioma de registro: Francés

(26) Idioma de Publicación: Francés

(30) Información de Prioridad:

0010419 Agosto 8 de 2000 (08.08.2000) FR
0014696 Noviembre 15 de 2000 (15.11.2000) FR

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto (Estados Unidos de América): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente):
BARTH, Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint-Georges d'Orques (FR). BICHON, Daniel [FR/FR]; 9 Rue de Nazareth, F-34000 Montpellier (FR). BOLKENIUS, Frank [DE/DE]; Bierkellerstrasse 15B, 7640 Kehl (DE). VAN DORSSELAER, Viviane [FR/FR]; 8, Rue, de la-Croisau, F-67100 Strasbourg (FR).

(74) Agente: THOURET-LEMAITRE, Elzabeth; Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Burundica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gules sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título:

"DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"

(57) Resumen: La invención se refiere a derivados de benzimidazol de fórmula general (I) en la cual

X representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono;

y en el caso en que X representa un átomo de nitrógeno:

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C4), o no existe, para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan una amina secundaria o terciaria;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C7), heterocicloalquilo (C3-C7) eventualmente sustituido, heteroarilo-(CH₂)_r, heteroarilcarbonilo, fenilcarbonilo, alquilcarbonilo (C1-C6), -(CH₂)_rCOOR, fenilsulfonilo eventualmente sustituido;

y en el caso en que X representa un átomo de carbono:

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -NR₅R₆, -N(R₅)₂⁺, -NHCOR₇, -CONHR₅, -COR₇, -NHCONH₂, -OH o CH₂OH,

R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -(CH₂)_r fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo-(CH₂)_r o -(CH₂)_rNR₇R₈.

La invención es utilizada en terapia para preparar una medicina para prevenir o tratar trastornos en donde la polimerasa poli(ADP-ribosa) está involucrada.

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 février 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/12239 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/06, A61K 31/4375,
31/55, C07D 487/06, A61P 9/00 // (C07D) 471/06, 235:00,
221:00; (C07D) 487/06, 235:00, 223:00)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02556

(22) Date de dépôt international : 6 août 2001 (06.08.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00 10419 8 août 2000 (08.08.2000) FR
00 14696 15 novembre 2000 (15.11.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH,
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680
Saint-Georges d'Orques (FR). BICHON, Daniel [FR/FR];
9, rue de Nazareth, F-34000 Montpellier (FR). BOLKE-
NIUS, Frank [DE/DE]; Bierkellerstrasse 15B, 7640 Kehl

(DE). VAN DORSELAER, Viviane [FR/FR]; 8, rue
de-la-Croissau, F-67100 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : THOURET-LEMAITRE, Elisabeth;
Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GI, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE BENZIMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract: The invention concerns benzimidazole derivatives of general formula (I) wherein: X represents a nitrogen atom or a carbon atom, and when X represents a nitrogen atom: R3 represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group, or does not exist to produce compounds of formula (I) comprising a secondary or tertiary amine: R4 represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocycloalkyl group optionally substituted, -(CH₂)_p-heteroaryl, heteroarylcarbonyl, phenylcarbonyl, C₁-C₆ alkylcarbonyl, -(CH₂)_pCOOR, phenylsulphonyl group optionally substituted; and when X represents a carbon atom: R3 represents a hydrogen atom or a -NR₅R₆, -N(R₅)₂⁺, -NHCOR₇, -CONIR₅, -COR₇, -NHCONIR₅, -OH or CH₂OH group, R4 represents a hydrogen atom or a -(CH₂)_p-phenyl group optionally substituted, -(CH₂)_p-heteroaryl or -(CH₂)_pNR₇R₈ group. The invention is useful in therapeutics for preparing a medicine for preventing or treating disorders wherein the poly(ADP-ribose) polymerase is involved.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de benzimidazole de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'azote ou un atome de carbone; et dans le cas où X représente un atome d'azote: R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4)alkyle, ou n'existe pas pour donner des composés de formule (I) comportant une amine secondaire ou tertiaire; R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C6)alkyle, (C3-C7)cycloalkyle, (C3-C7)hétérocycloalkyle éventuellement substitué, -(CH₂)_p-hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, phénylcarbonyle, (C1-C6)alkylcarbonyle, -(CH₂)_pCOOR, phénylsulfonyl éventuellement substitué ou -(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué, et dans le cas où X représente un atome de carbone: R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe -NR₅R₆, -N(R₅)₂⁺, -NHCOR₇, -CONIR₅, COR₇, -NHCONIR₅, -OH ou -CH₂OH, R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe -(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué, -(CH₂)_p-hétéroaryle ou -(CH₂)_pNR₇R₈. Application en thérapeutique pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement des désordres dans lesquels l'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase est impliquée.



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

41

38

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente S056+70/CA	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/FR01/02556	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/08/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/08/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D471/06		
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.	
2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	

Fecha de presentación de la demanda 18/02/2002	Fecha de terminación de este reporte 30.07.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Ousset, J-B Teléfono No. +49 892399 8271

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-43 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-10 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación Nos. 8.

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. (método de tratamiento) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos.8 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja anexa

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

44

41

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-7,9,10
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-7,9,10
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-7, 9, 10
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL- Solicitud internacional No.PCT/FR01/02556
HOJA SEPARADA

SECCION III

- 1) La reivindicación 8 no es clara porque, aunque la inhibición de enzimas es un efecto farmacéutico, en principio no tienen ningún uso terapéutico.

SECCION V

1. Los siguientes son los documentos más relevantes de la técnica anterior:

D1: EP-A-0 646 583 (SYNTHELABO) 5 de Abril de 1995 (1995-04-05) citado en la solicitud.

D2: WO 00 32579 A (BASF AG) 8 de Junio de 2000 (2000-06-08)

D3: EP-A-0 732 334 (SYNTHELABO) 18 de Septiembre de 1996 (1996-09-18)

2. No solo los ejemplos de D1 no caen únicamente dentro del alcance reivindicado, sino que el campo genérico definido en D1 también cubre parcialmente el alcance reivindicado en la presente solicitud, el cual es considerado carente de novedad.

Los dos compuestos excluidos así como también todos los compuestos incluidos en el área de superposición entre D1 y la presente solicitud no se consideran novedosos.

La novedad sobre D3 se reconoce sobre la base de la presencia del grupo carbonilo, y la novedad sobre D2 se reconoce porque D2 no describe ningún compuesto que tenga un anillo imidazo[5,4,1-ij]quinolino.

La solicitud no es novedosa.

3. D3 es el estado de la técnica más cercado porque describe compuestos que tienen una actividad cardiovascular.

El problema a ser resuelto por la presente solicitud parece ser el de proporcionar compuestos alternativos que tienen las mismas propiedades cualitativas como los compuestos de la técnica anterior.

46

43

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL- Solicitud internacional No.PCT/FR01/02556
HOJA SEPARADA

El protocolo experimental proporcionado en la descripción muestra que el problema ha sido resuelto.

La solución propuesta por el solicitante se considera inventiva porque D3 no proporciona indicación que pudiera guiar a una persona versada en la materia a deducir que los compuestos tricíclicos de la solicitud podrían tener una actividad cardiovascular.

Por lo tanto, el nivel inventivo es reconocido.

4. No se presenta ninguna con respecto a la aplicación industrial.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Sanofi 43
C- Sanofi 056

44

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

Thouret-Lemaître, E.
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

01 AOUT 2002

JN 542-8-02

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 30.07.2002

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
S056+70/CA

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR01/02556

Date du dépôt international (jour/mois/année)
06/08/2001

Date de priorité (jour/mois/année)
08/08/2000

Déposant
SANOFI-SYNTHELABO

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau International pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Afin de décider si l'invention est brevetable ou non, l'office élu peut appliquer des critères additionnels ou différents de ceux sur lesquels se fonde le rapport d'examen préliminaire international (voir articles 27.5, 33.5). Ces critères additionnels peuvent inclure par exemple des exceptions à la brevetabilité, et les exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications, et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen
préliminaire international

Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

MORANCHO, N

Tél. +49 89 2399-2718



RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire S056+70/CA	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR01/02556	Date du dépôt international (jour/mois/année) 08/08/2001	Date de priorité (jour/mois/année) 08/08/2000
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D471/06		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		
1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT). Ces annexes comprennent feuilles.		
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants: - I ☒ Base du rapport - II ☐ Priorité - III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle - IV ☐ Absence d'unité de l'invention - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration - VI ☐ Certains documents cités - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 18/02/2002	Date d'achèvement du présent rapport 30.07.2002	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Ousset, J-B N° de téléphone +49 89 2399 6271 	

46

49

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR01/02556

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)):

Description, pages:

1-43 version initiale

Revendications, N°:

1-10 version initiale

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n° :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR01/02556

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale.

☒ les revendications n° 8.

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications n° en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n° 8 en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
voir feuille séparée

☐ les revendications, ou les revendications n° en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n° en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR01/02556

Nouveauté	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-7,9,10
Activité inventive	Oui : Revendications	1-7,9,10
	Non : Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-7,9,10
	Non : Revendications	

2. Citations et explications
voir feuille séparée

SECTION III

1). La revendication 8 n'est pas claire car l'inhibition d'une enzyme est certes un effet pharmaceutique mais ne présente a priori aucune application thérapeutique.

SECTION V

1). Les documents suivants représentent l'art antérieur le plus pertinent:

D1: EP-A-0 646 583 (SYNTHELABO) 5 avril 1995 (1995-04-05) cité dans la demande

D2: WO 00 32579 A (BASF AG) 8 juin 2000 (2000-06-08)

D3: EP-A-0 732 334 (SYNTHELABO) 18 septembre 1996 (1996-09-18)

2). Non seulement les exemples de D1 tombent dans le domaine revendiqué mais également le domaine générique défini dans D1 qui recouvre partiellement le domaine revendiqué par la présente demande est considéré comme manquant de nouveauté.

Non seulement les deux composés exclus mais tous les composés inclus dans le recouvrement des domaines décrits dans D1 et dans la présente demande sont considérés comme non nouveaux. non. T7/86

La nouveauté par rapport à D3 est reconnue sur la base de la présence du groupement carbonyle et par rapport à D2 car ce document ne décrit aucun composé ayant un noyau imidazo[5,4,1-ij]quinoléinique.

La demande n'est pas nouvelle.

3). D3 représente l'art antérieur le plus proche car il décrit des composés ayant une activité cardiovasculaire.

Le problème qui est à la base de la présente demande apparaît comme étant la mise à disposition de composés alternatifs ayant les mêmes propriétés qualitatives que les composés de l'art antérieur.

83
50

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR01/02556

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

Le protocole expérimental donnée dans la description montre que le problème est résolu.

La solution proposée par le demandeur est considérée comme inventive car rien dans D3 ne permettait à l'homme du métier déduire que les composés tricycliques de la demande auraient une activité cardiovasculaire.

L'activité inventive est donc reconnue.

4). Il n'y a aucune objection en ce qui concerne l'application industrielle.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

51

To: Thouret-Lemaitre, E. SANOFI-SYNTHELABO 174 avenue de France 75013 PARIS FRANCIA		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 05/07/2002	
Registro de referencia del solicitante o agente S056+70/CA		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/FR 01/02556	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/08/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08/08/2000	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D471/06			
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO			

1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 08/12/2002

Nombre y dirección de correo de IPEA/ Oficina de Patentes Europea D-90298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado/Examinador Ouasset, J-B Funcionario para Formalidades (incl. Extensión de límites de tiempo) MORANCHO, N Tel (+49-89) 2399 7718
--	--

PIÑON ESCRITA**I. Bases de la Opinión**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-43 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-10 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

56
53

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ reivindicaciones Nos. 8,

Porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. 8 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
Ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un opinión escrita no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

SECCIÓN III

- 1). La reivindicación 8 no es clara porque, aunque la inhibición de una enzima es un efecto farmacéutico, en principio no tiene ninguna aplicación terapéutica.

SECCIÓN V

- 1). Los siguientes son los documentos más relevantes de la técnica anterior:

D1: EP-A-0 646 583 (SYNTHELABO) 5 de abril de 1995 (1995-04-05) mencionado en la solicitud

D2: WO 00 32579 A (BASF AG) 8 de junio del 2000 (2000-06-08)

D3: EP-A-0 732 334 (SYNTHELABO) 18 de septiembre de 1996 (1996-09-18)

- 2). No solo los ejemplos de D1 caen en el campo reivindicado, también se considera que el campo genérico definido en D1, el cual cubre parcialmente el campo reivindicado por la presente solicitud, carece de novedad.

Se reconoce la novedad con respecto a D3 con base en la presencia de la agrupación carbonilo y con respecto a D2 ya que este documento no describe ningún compuesto con un núcleo imidazol[5,4,1-ij] quinoleínico.

La solicitud no es nueva.

3). D3 representa el arte anterior más cercano ya que describe compuestos con una actividad cardiovascular.

El problema a ser resuelto por la presente solicitud parece ser el de proporcionar compuestos alternativos que tienen las mismas propiedades cualitativas como los compuestos de la técnica anterior.

El protocolo experimental dado en la descripción muestra que el problema está resuelto.

Se considera inventiva la solución propuesta por el solicitante ya que nada en D3 permitía a la persona versada en la materia deducir que los compuestos tricíclicos de la solicitud tuvieran una actividad cardiovascular.

Por consiguiente, se reconoce la actividad inventiva.

4). No existe ninguna objeción en cuanto a la aplicación industrial.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: l'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

08 JUL. 2002

PCT

Destinataire:

Thouret-Lemaître, E.
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

OPINION ECRITE

(règle 66 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

05.07.2002

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
S056+70/CA

DELAI DE REPONSE 3 mois à compter
de la date d'expédition indiquée ci-dessus

Demande internationale n°
PCT/FR01/02556

Date du dépôt international (jour/mois/année)
06/08/2001

Date de priorité (jour/mois/année)
06/08/2000

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB

C07D471/06

Déposant

SANOFI-SYNTHELABO

1. La présente opinion écrite est la première opinion de cette nature rédigée par l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

2. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants:

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

3. Le déposant est invité à répondre à la présente opinion.

Quand? Voir le délai indiqué plus haut. Le déposant peut, avant l'expiration de ce délai, en demander la prorogation à l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 66.2.d).

Comment? En présentant une réponse par écrit, accompagnée le cas échéant, de modifications, conformément à la règle 66.3. Pour la forme et la langue des modifications, voir les règles 66.8 et 66.9.

En outre: Pour une possibilité additionnelle de présenter des modifications, voir la règle 66.4. Pour l'obligation faite à l'examinateur de prendre en considération des modifications ou des arguments, voir la règle 66.4 bis. Pour une communication officielle avec l'examinateur, voir la règle 66.6.

En l'absence de réponse, le rapport d'examen préliminaire international sera établi sur la base de la présente opinion.

4. La date limite d'établissement du rapport d'examen préliminaire international conformément à la règle 69.2 est le: 08/12/2002.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523655 opmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé / Examinateur

Ousset, J-B

Agent des formalités (y compris prolongation de délais)

MORANCHO, N

N° de téléphone +49 89 2399 2718



OPINION ECRITE

Demande internationale n° PCT/FR01/02556

I. Base de l'opinion

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale *(les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans la présente opinion, comme "initialement déposées")* :

Description, pages:

1-43 version initiale

Revendications, N°:

1-10 version initiale

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n° :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été et ne sera pas examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendication n° 8,

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications n° en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☒ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n° 8 en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*):
voir feuille séparée

☐ les revendications, ou les revendications n° en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ Il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n° en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion écrite:

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

60 63

OPINION ECRITE

Demande internationale n° PCT/FR01/02556

V. Déclaration motivée selon la règle 68.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration		
Nouveauté (N)	Revendications	1-7,9,10
Activité Inventive (IS)	Revendications	
Possibilité d'application industrielle (IA)	Revendications	

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

SECTION III

1). La revendication 8 n'est pas claire car l'inhibition d'une enzyme est certes un effet pharmaceutique mais ne présente a priori aucune application thérapeutique.

SECTION V

1). Les documents suivants représentent l'art antérieur le plus pertinent:

D1: EP-A-0 646 583 (SYNTHELABO) 5 avril 1995 (1995-04-05) cité dans la demande

D2: WO 00 32579 A (BASF AG) 8 juin 2000 (2000-06-08)

D3: EP-A-0 732 334 (SYNTHELABO) 18 septembre 1996 (1996-09-18)

2). Non seulement les exemples de D1 tombent dans le domaine revendiqué mais également le domaine générique défini dans D1 qui recouvre partiellement le domaine revendiqué par la présente demande est considéré comme manquant de nouveauté.

la nouveauté par rapport à D3 est reconnue sur la base de la présence du groupement carbonyle et par rapport à D2 car ce document ne décrit aucun composé ayant un noyau imidazo[5,4,1-i] quinoléinique.

La demande n'est pas nouvelle.

3). D3 représente l'art antérieur le plus proche car il décrit des composés ayant une activité cardiovasculaire.

Le problème qui est à la base de la présente demande apparaît comme étant la mise à disposition de composés alternatifs ayant les mêmes propriétés qualitatives que les composés de l'art antérieur.

Le protocole expérimental donnée dans la description montre que le problème est résolu.

La solution proposée par le demandeur est considérée comme inventive car rien dans

62 68

OPINION ECRITE
FEUILLE SEPAREE

Demande internationale n° PCT/FR01/02556

D3 ne permettait à l'homme du métier déduire que les composés tricycliques de la demande auraient une activité cardiovasculaire.

L'activité inventive est donc reconnue.

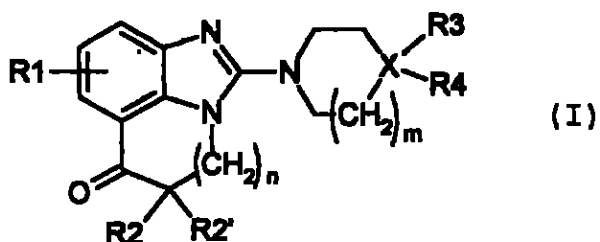
4). Il n'y a aucune objection en ce qui concerne l'application industrielle.

DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, SU PREPARACIÓN Y
SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

SANOFI-SYNTHELABO

Resumen descriptivo

La invención se refiere a derivados de benzimidazol de fórmula general:



en la cual

X representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono;

y en el caso en que X representa un átomo de nitrógeno :

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4), o no existe, para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan una amina secundaria o terciaria;

R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C6), cicloalquilo(C3-C7), heterocicloalquilo(C3-C7) eventualmente substituido, heteroarilo-(CH₂)_p-,

heteroarilcarbonilo, fenilcarbonilo, alquilcarbonilo(C1-C6),
-(CH₂)_pCOOR, fenilsulfonilo eventualmente substituido o -
(CH₂)_p-fenilo eventualmente substituido,

y en el caso en que X representa un átomo de carbono:

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -NR₅R₆,
-N(R₅)₃, -NHCOR₇, -CONHR₅, -COR₇, -NHCONH₂, -OH o -CH₂OH,

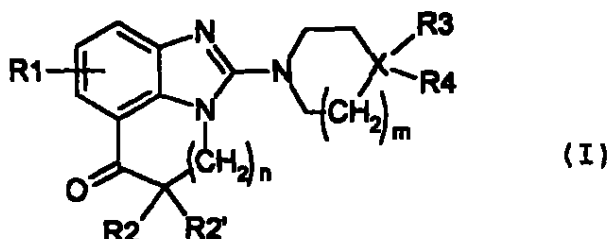
R4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -(CH₂)_p-
fenilo eventualmente substituido, heteroarilo-(CH₂)_p- o -
(CH₂)_pNR₇R₈.

Procedimiento de preparación y aplicación en
terapéutica.

DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención tiene como objeto derivados de benzimidazol, su preparación y su aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



en la cual :

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo alcoxi(C1-C4),

R2 y **R2'** representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

X representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1 o 2,

y en el caso en que **X** representa un átomo de nitrógeno :

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4) para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan un amonio cuaternario o que incluso no existe,

para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan una amina secundaria o terciaria,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo cicloalquilo(C3-C7),

un grupo heterocicloalquilo(C3-C7) eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -COOR, donde **R** representa un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo heteroarilo-(CH₂)_p-, donde **p** puede variar de 0 a 4 y donde el grupo heteroarilo se elige entre los grupos piridilo, aminopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo y tienilo, y eventualmente dicho grupo heteroarilo está substituido por un grupo alquilo(C1-C4),

un grupo heteroarilcarbonilo, el grupo heteroarilo se elige entre los grupos furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y imidazolilo,

un grupo fenilcarbonilo, el grupo fenilo está eventualmente substituido por un átomo de halógeno,

un grupo alquilcarbonilo(C1-C6),

un grupo -(CH₂)_pCOOR donde **p** puede variar de 0 a 4 y donde **R** representa un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo fenilsulfonilo eventualmente substituido en el núcleo fenilo por un átomo de halógeno, un grupo

trifluorometilo, un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro o un grupo alcoxi(C1-C4), o bien

un grupo $-(CH_2)_p$ -fenilo, donde p puede variar de 0 a 4 y donde el grupo fenilo está eventualmente substituido, en posición orto y /o meta y /o para, por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí entre: un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro, un grupo amino, un grupo hidroxí, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4), un grupo alcoxi-fenilo(C1-C4), un grupo alquilamino(C1-C4), un grupo dialquilamino(C1-C4), un grupo -NHCHO o un grupo -NHCOR', donde R' representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo alquilo(C1-C4), ese grupo alquilo(C1-C4) puede ser substituido por un grupo dimetilamino,

y en el caso en que X representa un átomo de carbono:

R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NR5R6, un grupo -N(R5)₃⁺, un grupo -NHCOR7, un grupo -CONHR5, un grupo -COR7, un grupo -NHCONH₂, un grupo -OH o un grupo -CH₂OH,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo- $(CH_2)_p$ -, donde p puede variar de 0 a 4 y donde el grupo fenilo está eventualmente substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí entre: un

grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi(C1-C4),

un grupo heteroarilo-(CH₂)_p-, donde puede variar de 0 a 4 y donde el grupo heteroarilo se elige entre un grupo imidazolilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4), un grupo piridilo, un grupo aminopiridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo, o bien

un grupo -(CH₂)_tNR₇R₈, donde t es igual a 0 o 1,

siempre que cuando R₄ representa un grupo -NR₇R₈, R₃ sea diferente a los grupos -NR₅R₆, -NHCOR₇, -NHCONH₂, y -OH,

R₅ y R₆ representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

R₇ y R₈ representan independientemente entre sí un grupo alquilo(C1-C4) o alcoxi(C1-C4), o forman juntos un ciclo saturado, que presenta de 5 a 7 eslabones y que comprende eventualmente un átomo de nitrógeno suplementario, para formar por ejemplo un grupo piperidin-1-ilo, un grupo pirrolidin-1-ilo o un grupo piperazin-1-ilo, y ese ciclo puede ser substituido, en un átomo de carbono o bien en un átomo de nitrógeno, incluido el átomo de nitrógeno en el cual están enlazados los grupos R₇ y R₈ para formar un amonio cuaternario, por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -

COOR'', donde R'' representa un grupo fenilo o alquilfenilo(C1-C4),

a excepción de los dos compuestos para los cuales $R1 = R2 = R2' = R3 = H$, $X = C$, $n = m = 1$ y $R4$ representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo.

Esos dos compuestos han sido divulgados en la solicitud de patente EP 646 583, como compuestos n°16 y 17 del cuadro, como ligandos de los receptores serotoninérgicos de tipos 5-HT₃ y 5-HT₄.

Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden por lo tanto existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Esos enantiómeros, diastereoisómeros, así como también sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en estado de bases o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición también forman parte de la invención.

Dentro del marco de la presente invención:

- se entiende por un grupo alquilo(Cq-Cr), un grupo alifático saturado lineal o ramificado que presenta de q a r

átomos de carbono, y en la cual q y r son números enteros; también se pueden citar especialmente los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-propilo, butilo, isobutilo, terbutilo, n-butilo, pentilo, etc.;

- se entiende por un átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

- se entiende por un grupo cicloalquilo(C3-C7), un grupo alquilo cíclico que presenta de 3 a 7 átomos de carbono; se pueden citar especialmente los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;

- se entiende por un grupo heterocicloalquilo(C3-C7), un grupo alquilo cíclico que presenta de 3 a 7 átomos de carbono así como también uno o varios heteroátomos, por ejemplo un átomo de nitrógeno; también se pueden citar especialmente los grupos piperidilos;

- se entiende por un grupo alcoxifenilo(C1-C4), un grupo de fórmula fenilo-O-(CH₂)_x-, donde x puede variar de 1 a 4.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la presente invención se pueden citar los compuestos preferidos para los cuales:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo alcoxí(C1-C4),

71

R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

R2' representa un átomo de hidrógeno,

X representa un átomo de nitrógeno,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1 o 2,

R3 representa un átomo de hidrógeno para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan un amonio cuaternario o incluso no existe, para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan una amina secundaria o terciaria,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo cicloalquilo(C3-C7),

un grupo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4),

un grupo heteroarilcarbonilo, eligiéndose el grupo heteroarilo entre un grupo furilo o un grupo piridilo,

un grupo fenilcarbonilo, y el grupo fenilo puede eventualmente ser substituido por un átomo de halógeno

un grupo alquilcarbonilo(C1-C6),

un grupo $-(CH_2)_pCOOR$ donde p puede variar de 0 a 4 y donde **R** representa un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo fenilsulfonilo,

un grupo fenilo substituido por uno a tres grupos

75
72

elegidos independientemente entre sí entre: un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4), un grupo alcoxifenilo(C1-C4), un grupo dialquilamino(C1-C4), un grupo -NHCHO o un grupo -NHCOR', donde R' representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo alquilo(C1-C4), y ese grupo alquilo(C1-C4) puede ser substituido por un grupo dimetilamino,

un grupo fenilo-(CH₂)_p-, donde p puede variar de 0 a 4,

un grupo piridilo-(CH₂)_p-, donde p puede variar de 0 a 4,

un grupo tienilo-(CH₂)_p-, donde p puede variar de 0 a 4,

un grupo heterocicloalquilo(C3-C7) eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -COOR, donde R representa un grupo alquilo(C1-C6),

o incluso también los compuestos preferidos para los cuales:

R1 representa un átomo de hidrógeno,

R2 y R2' representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

X representa un átomo de carbono,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1,

R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NR5R6,

un grupo $-N(R5)_2$, un grupo $-NHCOR7$, un grupo $-CONHR5$, un grupo $-NHCONH_2$, un grupo $-OH$ o un grupo $-CH_2OH$,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo bencilo (es decir un grupo fenilo- $(CH_2)_p$ - en el cual p es igual a 1),

un grupo fenilo eventualmente substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí entre: un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi(C1-C4),

un grupo heteroarilo elegido entre un grupo imidazolilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4), o un grupo pirídilo,

un grupo $-NR7R8$,

a condición de que cuando **R4** representa un grupo $-NR7R8$, **R3** sea diferente a los grupos $-NR5R6$, $-NHCOR7$, $-NHCONH_2$, y $-OH$,

R5 y **R6** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

R7 y **R8** representan independientemente entre sí un grupo alquilo(C1-C4) o alcoxi(C1-C4), o forman juntos, un ciclo saturado, que presenta de 5 a 7 eslabones y comprende eventualmente un átomo de nitrógeno suplementario; ese ciclo puede ser substituido, en un átomo de carbono o bien un

77
74

átomo de nitrógeno, incluido el átomo de nitrógeno sobre el cual están enlazados los grupos R7 y R8 para formar un amonio cuaternario, por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -COOR'', donde R'' representa un grupo fenilo o alquilfenilo(C1-C4),

a excepción de los dos compuestos para los cuales R1 = R2 = R2' = R3 = H, X = C, n = m = 1 y R4 representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo.

Entre esos últimos compuestos preferidos, se prefieren muy particularmente los compuestos de fórmula (I) para los cuales:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi,

R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R2' representa un átomo de hidrógeno,

X representa un átomo de nitrógeno,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1 o 2,

R3 representa un átomo de hidrógeno para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan un amonio cuaternario o que no existe, para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan una amina secundaria o terciaria,

R4 representa

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo(C1-C4),
- un grupo cicloalquilo(C6-C7),
- un grupo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4),
- un grupo heteroarilcarbonilo, el grupo heteroarilo se elige entre un grupo furilo o un grupo piridilo,
- un grupo fenilcarbonilo, y el grupo fenilo puede eventualmente ser substituido por un átomo de halógeno
- un grupo alquilcarbonilo(C3-C5),
- un grupo $-(CH_2)_pCOOR$ donde p es igual a 0 o 1 y donde R representa un grupo alquilo(C1-C4),
- un grupo fenilsulfonilo,
- un grupo fenilo substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí, entre: un grupo metilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo alcoxi-fenilo(C1-C4), un grupo dimetilamino, un grupo $-NHCHO$ o un grupo $-NHCOR'$, donde R' representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo alquilo(C1-C4); ese grupo alquilo(C1-C4) puede ser substituido por un grupo dimetilamino,
- un grupo fenilo- $-(CH_2)_p-$, donde p es igual a 1, 2, 3 o 4,
- un grupo $-(CH_2)_p$ -piridilo, donde p puede variar de 1 a 3,

un grupo tienilo- $(CH_2)_p$ -, donde p es igual a 2,
un grupo heterocicloalquilo(C6-C7) eventualmente
substituido por un grupo metilo o un grupo -COOR, donde R
representa un grupo alquilo(C1-C4),

o incluso también se prefieren muy particularmente los
compuestos de fórmula (I) para los cuales:

R1 representa un átomo de hidrógeno,

R2 y R2' representan independientemente entre sí, un
átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

X representa un átomo de carbono,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1,

R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NR5R6,
un grupo -N(CH₃)₃', un grupo -NHCOR7, un grupo -CONHR5, un
grupo -NHCONH₂, un grupo -OH o un grupo -CH₂OH,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo bencilo,

un grupo fenilo eventualmente substituido por uno a
tres grupos elegidos independientemente entre sí, entre un
átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo,

un grupo heteroarilo elegido entre un grupo
imidazolilo, eventualmente substituido por un grupo metilo,
o un grupo piridilo,

un grupo -NR7R8,

a condición de que cuando R4 representa un grupo -NR7R8, R3 sea diferente a los grupos -NR5R6, -NHCOR7, -NHCONH₂, y -OH,

R5 y R6 representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

R7 y R8 representan independientemente entre sí, un grupo alquilo(C1-C4) o forman juntos un ciclo saturado, que presenta de 5 a 7 eslabones y que comprenden eventualmente un átomo de nitrógeno suplementario; ese ciclo puede ser substituido, en un átomo de carbono o bien un átomo de nitrógeno, inclusive en el átomo de nitrógeno sobre el cual están enlazados los grupos R7 y R8 para formar un amonio cuaternario, por un grupo metilo o un grupo -COOR'', donde R'' representa un grupo alquilfenilo(C1-C4),

a excepción de los dos compuestos para los cuales R1 = R2 = R2' = R3 = H, X = C, n = m = 1 y R4 representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo.

En adelante, se entiende por « grupo de partida » un grupo que puede ser fácilmente clivado de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con pérdida de un par electrónico. Ese grupo puede también ser reemplazado fácilmente por un otro grupo durante por ejemplo, una

87
78

reacción de sustitución. Dichos grupos de partida son, por ejemplo, los halógenos, o un grupo hidroxil activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc.. Los ejemplos de grupos de partida así como las referencias para su preparación se dan en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

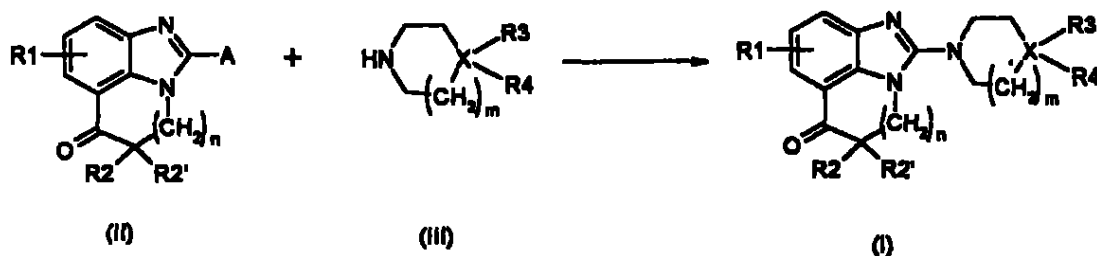
Para preparar los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención, se procede de acuerdo con el esquema de síntesis 1 que sigue a continuación. De acuerdo con ese procedimiento, se hace reaccionar un derivado de fórmula (II), en la cual R₁, R₂, R₂' y n son tal como se los ha definido precedentemente y A representa un grupo de partida, preferentemente un halógeno, en presencia de una amina de fórmula (III), en la cual X, R₃, R₄ y m son tal como se los ha definido precedentemente, en un solvente que puede ser un alcohol, tal como alcohol isoamílico, un éter tal como tetrahidrofurano o TGME (triethylenglicol monometiléter) o bien un hidrocarburo tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente, para obtener el compuesto de fórmula (I). La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como 2,6-dimetil lutidina o terbutilato de sodio, en presencia de halogenuros de metal alcalino tal como fluoruro de potasio o en presencia de

92
79

catalizadores a base de paladio o de níquel, tal como se describe por ejemplo en la solicitud de patente EP 646 583 o en *J. Med. Chem.* (1986) **29** 1178-1183, *Tetrahedron Letters* (1997) **32** 5607-5610, *Tetrahedron Letters* (1999) **55** 12829-12842 y *Tetrahedron Letters* (1999) **40** 6875-6879.

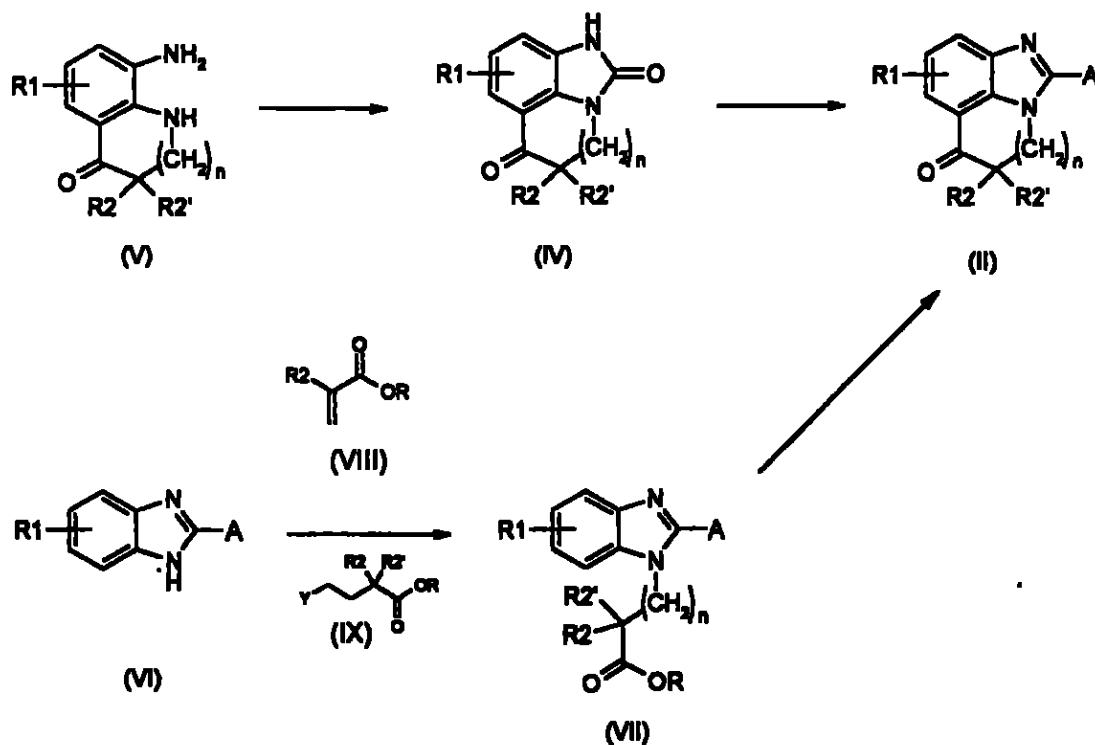
Cuando el compuesto de fórmula (I) presenta una función amina primaria o secundaria libre, también puede obtenerse por reacción de un derivado de fórmula (II) con una amina de fórmula (III) en la cual dicha función amina está protegida por un grupo clásico de protección de amina tal como un *ter*butilcarbamato (BOC). El compuesto de fórmula (I) de función amina protegida obtenido de esa forma, se trata luego de acuerdo con uno de los métodos conocidos para obtener el compuesto (I) de función amina libre deseado. Se citan ejemplos de grupos protectores de amina y métodos de desprotección, principalmente en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, « *Protective Groups in Organic Synthesis* », J. Wiley, Ed., 1991.

Esquema 1 :



Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2 siguiente, de acuerdo con las condiciones operatorias conocidas por el hombre de oficio, en particular por reacción de un compuesto de fórmula (IV), en la cual R_1 , R_2 , n y R_2' son tal como se los ha definido precedentemente, con un agente de halogenación tal como cloruro de fosforilo.

Esquema 2 :



Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en el Esquema de síntesis 2 presentado anteriormente. De acuerdo con una variante de ese procedimiento, una diamina de fórmula (V), en la cual R1, R2, R2' y n son tal como se los ha definido precedentemente, se condensa con un derivado defosgeno tal como carbonilo diimidazol (CDI). De acuerdo con otra variante, un derivado de fórmula (VI), en la cual R1 es tal como se ha definido precedentemente, se alquila por un agente de alquilación de fórmula (VIII, R= alquilo(C1-C4)) en la cual R2 es tal como se ha definido precedentemente

para obtener los productos de fórmula (VII) donde $n=1$ y $R2'=H$, o por un agente de fórmula (IX, $R=$ alquilo(C1-C4)) e Y es un grupo de partida), en la cual R2 y R2' son tal como se los ha definido precedentemente, para obtener los productos de fórmula (VII) donde $n=2$. Los compuestos (VII) así obtenidos se transforman luego en ácidos carboxílicos (VII, $R=H$) o en derivados de ácidos tales como cloruros de ácido (VII, $R=Cl$) luego se ciclizan de acuerdo con condiciones operatorias conocidas por el hombre de oficio para obtener directamente los intermediarios de fórmula (II). Se describe un enfoque similar a esta segunda variante, en la solicitud de patente JP 55111406 o en *Tetrahedron Letters* (1995) 36 1387-1390.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) en los cuales R2 y R2' no representan átomos de hidrógeno pueden prepararse a partir de los compuestos (II) correspondientes en los cuales R2' representa un átomo de hidrógeno por alquilación con un reactivo de tipo $R2'Z$ en el cual Z representa un grupo de partida, preferentemente yodo. Esta reacción puede efectuarse en un solvente de tipo dimetilformamida, éter o tetrahidrofurano en presencia de una base, de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio.

Los compuestos de fórmulas (III), (V), (VI), (VIII) y (IX) están disponibles en el comercio o pueden prepararse de

acuerdo con las condiciones operatorias conocidas por el hombre de oficio.

La presente invención también tiene por objeto los intermediarios de síntesis de fórmula (II) que son nuevos.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los del cuadro que se presenta más adelante, que ilustra las estructuras químicas de algunos compuestos conformes a la invención.

Ejemplo 1 : Preparación de intermediarios de fórmula (II).

1.1 Preparación de 2-cloro-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-il]quinoleín-6-ona (A = Cl, R1 = H, R2 = R2' = H, n = 1)

Ese compuesto se obtiene a partir del compuesto 4H-imidazo[4,5,-ij]-quinoleín-2,6-(1H,5H)diona (IV), descrito en la patente Japonesa: JP 55111406. En un tricol de 250 ml, equipado con un sistema de reflujo, se hace reaccionar a reflujo 10 g de compuesto (IV) con 38,6 ml de oxiclóruo de fósforo y 6,3 g de cloruro de amonio, durante 1,5 hora. Luego se enfría la mezcla reaccionante, y se vierte sobre hielo al cual se agrega una solución de amoníaco al 20%, bajo fuerte agitación, hasta la obtención de un pH=9. Se

extrae la mezcla 2 veces con 250 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y evapora. Se obtienen 9,81 g de un sólido blanco que se utiliza tal cual en la etapa siguiente. RMN ^1H (200 MHz, d ppm) DMSO D6 : 7,8 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 4,5 (t, 2H), 3,0 (t, 2H).

1.2 Preparación de 1-cloro-8,9-dihidro-7H-2,9a-diaza-benzo[cd]azulen-6-ona (A = Cl, R1 = H, R2 = R2' = H, n = 2)

1.2.1 : Éster etílico del ácido 3-(2-cloro-benzimidazol-1-il) butírico

En un tricol de 1L con agitación magnética, ampolla de adición y refrigerante, se introduce bajo atmósfera de nitrógeno hidruro de sodio al 60% en dispersión en aceite (2,88 g, 72 mmoles), se lo lava 2 veces con pentano, se agrega un poco de dimetilformamida, luego una solución de 4-bromobutirato de etilo (14,78 g, 72 mmoles) en dimetilformamida anhidra (200 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agrega a la mezcla 2-cloro-1H-benzimidazol (10,0 g, 65,5 mmoles) en solución en dimetilformamida anhidra (200 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C durante 8 horas, luego se la conserva a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de la dimetilformamida, se retoma el residuo con

acetato de etilo, se lava la fase orgánica con cloruro de sodio saturado, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y concentra. Una cromatografía flash sobre gel de sílice (750 g) del bruto (22 g) con un gradiente de elución de 10 a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo, permite obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (16,58 g, 95%). RMN ^1H (300 MHz, d ppm) CDCl_3 : 1,25 (t, 3H), 2,15 (quint., 2H), 2,40 (t, 2H), 4,15 (cuad., 2H), 4,25, (t, 2H), 7,20- 7,40 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H).

1.2.2 : Ácido 3-(2-cloro-benzimidazol-1-il)butírico, sal de litio.

En un balón de un solo cuello de 1L con agitación magnética, se introduce éster etílico (16,58 g, 62,2 mmoles) en solución en tetrahidrofurano (180 ml) luego se agrega una solución acuosa de hidróxido de litio (1,49 g, 24 mmoles, 100 ml de agua destilada). Se deja reaccionar durante la noche a temperatura ambiente, se evapora el tetrahidrofurano y el agua, luego se retoma el residuo en éter etílico (2L) y se agita durante 2 horas. Se filtra el precipitado blanco obtenido, se lo lava con éter etílico luego se lo seca muy cuidadosamente al vacío en una bomba de paletas sobre pentóxido de fósforo para obtener el compuesto esperado en forma de cristales blancos (14 g, 92%). El compuesto se utiliza tal cual en la etapa siguiente. RMN ^1H (300 MHz, d

89
86

ppm) DMSO D₆ + e D₂O: 1,85 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H). LC-MS: MH⁺ = 239 (ácido).

1.2.3 : 1-cloro-8,9-dihidro-7H-2,9a-diaza-benzo[cd]azulen-6-ona.

En un tricol de 2L bajo atmósfera de argón, con agitación mecánica, refrigerante y ampolla de adición, se introduce sal de litio (11,95 g, 49,7 mmoles) luego se agrega 1,2-dicloroetano recién destilado sobre pentóxido de fósforo (1L). Se agrega rápidamente bajo agitación cloruro de oxalilo (8,55 ml, 102 mmoles) y se calienta la mezcla reacciante durante 15 min, cerca de 40°C. Se agrega cloruro de ácido intermediario así obtenido, cloruro de aluminio (19,54 g, 154,5 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se deja enfriar, luego se vierte sobre una mezcla hielo/sal y se extrae con 1,2-dicloroetano, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, luego se evapora el solvente. Una cromatografía flash del bruto (10,6 g) sobre gel de sílice (800 g) con elución por medio de 20% de acetato de etilo en diclorometano, permite obtener el producto esperado en forma de cristales blancos (7,06 g, 65 %). RMN ¹H (300 MHz, d ppm) CDCl₃: 2,40 (quint., 2H),

3,15 (t, 2H), 4,40, (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,05 (d, 1H). LC-MS: $MH^+ = 221$.

1.3 Preparación de 2-cloro-5-metil-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-i] quinoleín-6-ona (A = Cl, R1 = H, R2 = CH₃, R2' = H, n = 1)

1.3.1 : Éster metílico del ácido 1-metil-3-(2-cloro-benzimidazol-1-il) propiónico.

En un tricol de 1L bajo atmósfera de nitrógeno con agitación magnética, ampolla de adición y refrigerante, se introduce 2-cloro-1H-benzimidazol (15,25 g, 100 mmoles) en solución en cloroformo (100 ml). Se agrega luego Triton B (47 ml, 110 mmoles) y metacrilato de metilo (107 ml, 1 mol). Se mantiene la reacción a reflujo durante 2 horas, se deja enfriar luego se evapora el cloroformo. Se retoma le residuo por medio de acetato de etilo, se lava la fase orgánica 3 veces con agua y 1 vez con una solución saturada de cloruro de sodio. Una cromatografía flash del bruto (16,0 g) sobre gel de sílice (1 kg) con un gradiente de elución 30 a 70 % de acetato de etilo en éter de petróleo permite obtener el producto esperado en forma de cristales blancos (10,1 g, 40%). RMN ¹H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 1,15, (d, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 4,25 (dd, 1H), 4,50 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,60 (m, 2H).

1.3.2 : Ácido 1-metil-3-(2-cloro-benzimidazol-1-il) propiónico, sal de litio.

Se obtiene ese compuesto de acuerdo con el método descrito en la preparación en el punto 1.2 tratando el éster metílico del ácido 1-metil-3-(2-cloro-benzimidazol-1-il) propiónico por medio de hidróxido de litio. RMN ^1H (300 MHz, d ppm) DMSO D6 + e D₂O: 1,35 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H). LC-MS: MH⁺ = 239 (ácido).

1.3.3 : 2-cloro-5-metil-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona.

Se obtiene ese compuesto a partir de sal de litio de acuerdo el método descrito en el punto 1.2, tratándola sucesivamente por medio de cloruro de oxalilo que permite preparar el cloruro de ácido intermediario, y por medio de cloruro de aluminio. RMN ^1H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 1,40 (d, 3H), 3,20 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,85 (d, 1H). LC-MS: MH⁺ = 221.

1.4. Preparación de 2-cloro-4,5-dihidro-9-metil-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (A = Cl, R1 = 9-CH₃, R2 = R2' = H, n = 1)

1.4.1. 2-hidroxí-4-metil-benzimidazol.

13

En un bicol de 250 ml bajo atmósfera de argón con agitación magnética, se introduce sucesivamente 2,3-diaminotolueno (5 g, 41 mmoles), 1,1-carbonil-diimidazol (7,3 g, 45 mmoles) y 50 mL de DMF anhidra. Después de calentar la mezcla a 90-95°C durante 4h, el solvente se destila al vacío y el residuo obtenido se retoma por medio de agua (250 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x250 ml). El insoluble formado durante la extracción se recupera (4,8 g) y las fases orgánicas juntas se vuelven a lavar con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtran y se concentran, y permiten así recuperar 1,2 g de producto deseado suplementario (6 g, cuantitativo). RMN ¹H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,27 (s, 3H), 6,72 (m, 2H), 6,82 (m, 1H).

1.4.2. 2-cloro-4-metil-benzimidazol.

En un bicol de 250 ml bajo atmósfera de argón con agitación magnética, se introduce 2-hidroxí-4-metil-benzimidazol (5,92 g, 40 mmoles) y 40 ml de cloruro de fosforilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas y se evapora el cloruro de fosforilo al vacío. Se retoma el sólido obtenido con agua (250 ml), se neutraliza hasta pH=8 con de amoniaco a 28% y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3x250 ml). Después del tratamiento habitual, se obtiene el producto del título con un

rendimiento de 93% (6,23 g). RMN ^1H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,47 (s, 3H), 7,01 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,32 (d, 1H).

1.4.3. Éster metílico del ácido 1-metil-3-(2-cloro-4-metil-benzimidazol-1-il)propiónico.

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1.3.1. (7,85 g, 94%). RMN ^1H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,48 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,49 (t, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,44 (d, 1H).

1.4.4. Ácido 1-metil-3-(2-cloro-4-metil-benzimidazol-1-il)propiónico, sal de litio.

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1.3.2. (6,94 g, 94%). RMN ^1H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,3 (dd, 2H), 2,48 (s, 3H), 4,32 (dd, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,41 (d, 1H) (ácido).

1.4.5. 2-cloro-4,5-dihidro-9-metil-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona.

El compuesto del título se prepara de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1.3.3. (4,72 g, 76%). RMN ^1H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,58 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 7,19, d, 1H), 7,52 (d, 1H).

91 74

Ejemplo 2 : 1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-2-il)-4-piperidinopiperidina (R1 = R2 = R2' = R3 = H, R4 = piperidin-1-il, X = C, n = m = 1) (compuesto n° 45)

Se hace reaccionar 400 mg de derivado clorado de fórmula (II) descrito en el punto 1.1, 5 ml de dimetilformamida, 70 mg de fluoruro de potasio, 0,2 ml de 2,6 lutidina y 500 mg de 4-piperidinopiperidina, durante 2 horas a 140°C. Después de la evaporación del solvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (elución: diclorometano + 8% metanol). Se obtienen 375 mg de producto en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (200 MHz, d ppm) DMSO D6: 1,2-2,2 (m, 12H) 3,0 (m, 3H), 3,2-3,4 (m, 4H), 4,2 (d, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,6, (d, 1H), 7,8 (d, 1H) .

Ejemplo 3 : Cloruro de 1-metil-1-[1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-2-il)-4-piperidinil]-piperidinio (R1 = R2 = R2' = R3 = H, R4 = N-metil-piperidin-1-il, X = C, n = 1, m = 1) (compuesto n° 48)

3.1 : 4-(N-piperidino) Boc piperidina

En un balón tricol bajo nitrógeno, se mezcla 3,98 g de 4-oxo-N Boc piperidina, 1,7 g de piperidina, 7,1 g de Ti (IV) isopropóxido y se deja bajo agitación durante una hora

a temperatura ambiente. Se agrega luego 20 ml de etanol absoluto y 850 mg de NaBH_3CN . Se deja reaccionar 17 horas a temperatura ambiente, se agregan 5 ml de agua, se deja agitar 5 minutos y se filtra sobre papel Whatman. Se evapora la solución rosa, se retoma con 100 ml de acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora. El residuo obtenido se cromatografía sobre 100 g de sílice y se eluciona por medio de acetona. Se obtienen 2,2 g de aceite, que cristaliza, cuyo espectro RMN corresponde a la estructura esperada y se utiliza posteriormente, tal cual.

3.2 : Cloruro de *N*-Boc-4-(*N*-metil-piperidinio) piperidina

El compuesto obtenido anteriormente (2,2 g) se pone bajo agitación con 5 ml de CH_3I durante 17 horas protegido de la luz, luego se evapora. Se obtienen 3,10 g de cristales blancos, utilizados tal cual en la etapa siguiente.

3.3 : Cloruro de 4-(*N*-metil-piperidinio)piperidina

Los cristales obtenidos anteriormente se ponen en suspensión en 20 ml de diclorometano al que se agregan 5 ml de una solución saturada de ácido clorhídrico en éter. Se vuelve a disolver el precipitado gomoso obtenido en 20 ml de metanol, se evapora a seco y se vuelve a tomar con 5 ml de metanol. Se enfría a 0°C y se agrega 1,35 ml de metanolato de sodio (al 30 % en metanol), se deja agitar 15 minutos, se

96
93

filtra y se evapora con bomba al vacío. La amina obtenida se utiliza tal cual para el acoplamiento siguiente.

3.4 : Cloruro de 1-metil-1-[1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-2-il)-4-piperidinil]-piperidinio

En un tricol, bajo argón, se agrega 400 mg de 2-cloro-4,5-dihidro-6H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona en 5 ml de dimetilformamida, 70 mg de fluoruro de potasio, 0,2 ml de 2,6 lutidina, 1,6 g de cloruro de 4-(N-metil-piperidinio) piperidina, y se deja bajo agitación 5 horas a 140°C. Se evapora con bomba al vacío y se cromatografía el residuo obtenido con 70 g de sílice H (Merck) (se procede a la elución con diclorometano con 10% de metanol y 0,5% de trietilamina). Se obtienen 50 mg de producto puro cuyo espectro RMN corresponde a la estructura buscada.

Ejemplo 4 : 2-[4-(4-dimetilaminofenil)piperazin-1-il]4,5-dihidro-imidazo-[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (R1 = R2 = R2' = H, R3 = -, R4 = para-dimetilaminofenilo, X = N, n = m = 1) (compuesto n° 58)

4.1 : 1-(terbutoxicarbonil)-4-(4-dimetilaminofenil) piperazina

Se introduce sucesivamente en un balón bajo atmósfera de nitrógeno, provisto de un refrigerante con agitación

magnética, 1-bromo-4-*N,N*-dimetilanilina (0,85 g, 4,25 mmoles), acetato de paladio (0,039 g, 0,17 mmol) 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) (0,17 g, 0,25 mmol) y KOtBu (0,67 g, 5,95 mmoles). Se purga el balón 3 veces con nitrógeno, se introduce tolueno (25 ml) y *N*-terbutoxicarbonilpiperazina (0,95 g, 5,1 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 horas. Después de volver a temperatura ambiente, se agrega acetato de etilo y se lava la fase orgánica 2 veces con agua. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar, se obtiene un residuo (1,38 g) que se cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de diclorometano/acetato de etilo: 9/1 a 1/1). El compuesto del título se obtiene con un rendimiento del 50% (0,67 g). RMN ¹H (300 MHz, d ppm) CDCl₃: 1,47 (s, 9H), 2,99 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 6,72 (d, 2H), 6,89 (d, 2H).

4.2 : *N*-1-(4-dimetilaminofenil)piperazina

El producto descrito en el ejemplo 1.1 (0,67 g, 2,2 mmoles) se disuelve en ácido trifluoroacético (ácido trifluoroacético, 20 ml) y se guarda bajo agitación magnética durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después de evaporar el ácido trifluoroacético, se retoma el residuo por medio de una solución saturada de carbonato de sodio y se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Las

fases orgánicas juntas se lavan hasta neutralizar por medio de una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. Después de cromatografiar el residuo sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/NH₄OH : 95/5/0,1), se obtiene el producto del título con un rendimiento del 69% (0,31 g, R_f : 0,1).

4.3 : 2-[4-(4-dimetilaminofenil)-piperazin-1-il]4,5-dihidroimidazo-[4,5,1-il]quinoleín-6-ona.

Se introduce sucesivamente en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario clorado descrito en el punto 1.1 (0,2 g, 0,969 mmol), 1 ml de trietilenglicol monometiléter (TGME), lutidina (0,125 ml, 1,07 mmol), fluoruro de cesio (0,148 g, 0,969 mmol) y una solución del derivado del ejemplo 1.2 (0,219 g, 1,07 mmol) en TGME (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 1,5 horas, se deja enfriar, se agrega agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra. Se cromatografía el residuo (0,38 g) sobre gel de sílice (acetato de etilo) y se retoma el aceite obtenido (0,246 g) en un poco de diclorometano y cristaliza por adición de éter. Se filtra el sólido blanco que corresponde al compuesto esperado (0,208 g, 57%). LC-MS: MH⁺ = 376. RMN ¹H (360 MHz, d ppm) DMSO D₆: 2,79 (s, 6H),

3,0 (t, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,47 (t, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

Ejemplo 5 : 2-[4-(4-terbutoxicarbonilaminofenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-i]quinoleín-6-ona (R1 = R2 = R2' = H, R3 = -, X = N, R4 = 4-terbutiloxicarbonilaminofenilo, n = m = 1) (compuesto n° 57)

5.1 : 1-[2-(trimetilsilil)etilcarbonil]-4-(4-nitrofenil)piperazina

Se mantiene bajo agitación magnética bajo reflujo durante 3 horas, luego a temperatura ambiente durante 20 horas, una solución de 1-(4-nitrofenil)piperazina (10 g, 48,31 mmoles) y de 2-(trimetilsilil)etil-p-nitrofenilcarbonato (14,4 g, 50,73 mmoles) en tetrahidrofurano (220 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se vuelve a tomar con diclorometano y se lava 4 veces la fase orgánica con soda 1N y 2 veces con agua. Luego, se seca la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtra y concentra; el residuo aceitoso obtenido se utiliza tal cual en la etapa siguiente (12 g, rendimiento 71%). RMN ¹H (300 MHz, d ppm) CDCl₃: 0,04 (s, 9H), 1,02 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 8,13 (d, 2H).

146
97

5.2 : 1-[2-(trimetilsilil)etilcarbonil]-4-(4-aminofenil)piperazina.

Se mantiene bajo atmósfera de hidrógeno, a presión ambiente, durante 18 horas y bajo fuerte agitación magnética una mezcla del derivado nitrado descrito precedentemente (12 g, 34,2 mmoles) y de 4 a 5 espátulas de Níquel de Raney en 300 ml de etanol. Después de la filtración y concentración, el residuo obtenido se utiliza tal cual en la etapa siguiente: el producto esperado, presente aproximadamente en un 50% según RMN y la LC-MS, es difícil de purificar. RMN ^1H (300 MHz, d ppm) CDCl_3 : 0,04 (s, 9H), 1,03 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 4,18 (m, 2H), protones aromáticos no atribuibles, debido a la presencia de impurezas.

5.3: 1-[2-(trimetilsilil)etilcarbonil]-4-(4-terbutoxicarbonil-aminofenil) piperazina

En un balón provisto de un refrigerante, se agrega sucesivamente el bruto reaccionante de la etapa precedente (evaluado en 31 mmoles) y diterbutil dicarbonato (7,5 g, 34,1 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y se calienta bajo reflujo durante 44 horas. Se evapora el tetrahidrofurano, se retoma el residuo en una mezcla agua/acetato de etilo, se lava 2 veces la fase orgánica con agua. La fase orgánica se concentra, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y

el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo: 1/1). El producto impuro obtenido, se utiliza tal cual para la etapa siguiente. LC-MS : $MH^+ = 422$.

5.4 : 1-(4-terbutoxicarbonilaminofenil)piperazina

Se introduce sucesivamente en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario descrito en el punto precedente (3 g, considerado en 7,12 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (3,37 g, 10,68 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml). Se calienta bajo reflujo durante 2 horas, se concentra la mezcla reaccionante y se retoma con agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 2 veces con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtiene el compuesto del título (0,99 g, 50% en 3 etapas) después de proceder a la cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano / metanol / NH_4OH : 90/10/0,1). RMN ^1H (300 MHz, d ppm) $CDCl_3$: 1,50 (s, 9H), 3,04 (m, 8H), 6,60 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,23 (d, 2H).

5.5 : 2-[4-(4-terbutoxicarbonilaminofenil)piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-i] quinoleín-6-ona

Se introduce sucesivamente en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario

clorado descrito en el punto 1.1. (0,7 g, 3,39 mmoles), TGME (7 ml), lutidina (0,43 ml, 3,73 mmoles), fluoruro de cesio (0,514 g, 3,39 mmoles) y 1-(4-terbutoxicarbonilaminofenil) piperazina (1,03 g, 3,73 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 2 horas, se deja enfriar, se agrega agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra. Una cromatografía del residuo sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/acetato de etilo: 75/25 a 1/1) brinda el compuesto esperado, que luego se cristaliza en una mezcla diclorometano/éter para dar un sólido blanco (1,1 g, 73%). LC-MS: MH⁺ = 448. RMN ¹H (500 MHz, d ppm) DMSO D6 1,45 (s, 9H), 3,00 (t, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,47 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

Ejemplo 6 : 2-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-ij] quinoleín-6-ona, diclorhidrato (R1 = R2 = R2' = H, R3 = -, R4 = para-aminofenilo, X = N, n = m = 1) (compuesto n° 50)

Se agrega una solución de ácido clorhídrico gaseoso en etanol al compuesto del ejemplo 5 (0,22 g, 0,497 mmoles) y se guarda la mezcla reaccionante bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra y el

703
100

compuesto esperado se obtiene después de triturar en éter en forma de sólido blanco (0,155 g, 80%). RMN ^1H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 3,06 (t, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,65 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 10,06 (pico ancho, 2H).

Ejemplo 7 : 2-[4-(4-acetamidofenil)piperazin-1-il]4,5-dihidro-imidazo [4,5,1-ij]quinoleín-6-ona ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_2' = \text{H}$, $\text{R}_3 = -$, $\text{R}_4 = \text{para-acetamidofenilo}$, $\text{X} = \text{N}$, $n = m = 1$) (compuesto n° 60)

Se agrega el compuesto del ejemplo 6 (0,20 g, 0,48 mmol) y trietilamina (80 μL , 0,572 mmol) a la solución de ácido acético (27 μL , 0,468 mmol) y carbonildiimidazol (0,152 g, 0,936 mmol) en DMF (4 ml). Se guarda la mezcla reaccionante bajo agitación magnética a 70°C durante 20 horas. Después de la evaporación de la DMF al vacío, se retoma el residuo con agua, se tritura y filtra el sólido obtenido. El lavado del sólido con un mínimo de diclorometano, luego con éter, brinda el compuesto esperado (0,12 g, 64%) RMN ^1H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 1,99 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,48 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 9,70 (s, 1H).

Ejemplo 8 : 2-(4-n-propil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-

imidazo[4,5,1-ij] quinoleín-6-ona, diclorhidrato (R1 = R2 = R2' = R4 = H, X = N, R3 = n-propilo, n = m = 1) (compuesto n° 26)

Se introduce sucesivamente en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario de fórmula (II) del punto 1.1 (0,2 g, 0,969 mmol), 1 mL de trietilenglicol monometiléter (TGME), lutidina (0,37 mL, 3,30 mmoles), fluoruro de cesio (0,148 g, 0,969 mmol) y una solución de N-propilpiperazina, 2HBr (0,296 g, 1,18 mmol) en TGME (1mL). Se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 2 horas y 15 minutos, se deja enfriar, se agrega una solución saturada de carbonato de sodio y cloruro de sodio sólido y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra. Se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/NH₄OH: 95/5/0.5) y se sintetiza la sal de diclorhidrato del aceite obtenido (0,203 g) disolviéndolo en un poco de diclorometano y agregando una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter anhidro. Se filtra el sólido blanco que corresponde al compuesto esperado (0,23 g). LC-MS: MH⁺ = 299. RMN ¹H (360 MHz, d ppm) DMSO D6: 0,94 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,62 (3, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (d, 1H),

125
102

11,66 (s, 1H).

Ejemplo 9 : 2-(4-terbutiloxycarbonil-piperazin-1-il)-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (R1 = R2 = R2' = H, R3 = - , X = N, R4 = terbutiloxycarbonilo, n = m = 1) (compuesto n° 12)

Se introduce sucesivamente en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario descrito en el punto 1.1 (0,25 g, 1.2mmol), TGME (1,5 mL), lutidina (0,155 mL, 1,33 mmoles), fluoruro de cesio (0,184 g, 1,21 mmol) y una solución de terbutil-1-piperazina carboxilato (0,237 g, 1,28 mmol) en TGME (1,5 mL). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 3 horas, se deja enfriar, se agrega agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo: 1/1) para obtener el compuesto esperado en forma de sólido blanco (0,315g, 73%). LC-MS: MH+ = 357. RMN ¹H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 1,51 (s, 9H), 3,07 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 4,52 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

Ejemplo 10: 2-(piperazin-1-il)-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona, diclorhidrato (R1 =



$R2 = R2' = R3 = R4 = H$, $X = N$, $n = m = 1$) (compuesto n° 13)

Se agrega una solución saturada de ácido clorhídrico gaseoso en éter anhidro al compuesto del ejemplo 9 (0,1 g, 0,28 mmol) previamente disuelto en un mínimo de metanol y se guarda bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra y cristaliza el residuo en una mezcla metanol/diclorometano. El compuesto esperado se obtiene en forma de sólido blanco (0,07g). LC-MS: $MH^+ = 257$. RMN ^1H (500 MHz, d ppm) DMSO D_6 : 3,12 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 4,66 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 9,63 (s, 2H).

Ejemplo 11: 2-(4-acetil-piperazin-1-il)-4,5-dihidroimidazo[4,5,1-ij] quinoleína-6-ona, diclorhidrato ($R1 = R2 = R2' = H$, $R3 = -$, $R4 = COCH_3$, $X = N$, $n = m = 1$) (compuesto n° 15)

Se agrega el compuesto del ejemplo 10 (0,085 g, 0,26 mmol) y trietilamina (75 μL , 0,52 mmol) a la solución de ácido acético (20 μL , 0,349 mmol), hidroxibenzotriazol (0,055 g, 0,349 mmol) y diisopropil azodicarboxilato (55 μL , 0,349 mmol) en diclorometano (5 mL). Se guarda la mezcla reaccionante bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante la noche y se la diluye con acetato de etilo y una solución de ácido clorhídrico 1N. La obtención del producto bruto se hace por extracción ácido-básico y lavados acuosos

habituales seguidos de secado de las fases orgánicas con sulfato de sodio y evaporación. Una cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/etanol: 95/5) brinda el compuesto esperado (0,04 g). LC-MS: MH⁺ = 299. RMN ¹H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,13 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,54 (t, 2H), 7,23 (t, 1H) 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

Ejemplo 12 : 2-[4-(4-piridil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-i]quinoleín-6-ona, dihidrocloruro (R1 = R2 = R2' = H, R3 = -, R4 = 4-piridilo, X = N, n = m = 1) (compuesto n° 23)

Se introduce sucesivamente en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario descrito en el punto 1.1 (0,2 g, 0,969 mmol), TGME (1mL), lutidina (125 µL, 0,969 mmoles), fluoruro de cesio (0,148 g, 0,969 mmol) y una solución de 1-(4-piridil)piperazina (0,238 g, 1,02 mmol) en TGME (1mL). Se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 1 hora y 50 minutos, se deja enfriar, se agrega una solución saturada de carbonato de sodio y cloruro de sodio sólido y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio, se filtra y concentra. Se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice

(diclorometano/metanol/ NH_4OH : 95/5/0.5) para obtener el compuesto esperado en forma de sólido blanco (0,071 g). LC-MS: $\text{MH}^+ = 334$. RMN ^1H (360 MHz, d ppm) DMSO D_6 : 3,01 (t, 2H), 3,58 (m, 8H), 4,51 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,20 (d, 2H).

Ejemplo 13 : 2-(4-bencil-piperidin-1-il)-4,5-dihidr -imidazo[4,5,1-ij] quinoleín-6-ona, diclorhidrato ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_2' = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{bencilo}$, $\text{X} = \text{C}$, $n = m = 1$) (compuesto n° 1).

Se introduce sucesivamente en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, el intermediario descrito en el punto 1.1 (0,206 g, 1 mmol) en solución en tolueno anhidro (8 mL), terbutilato de potasio (0,157 mg, 1,4 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,04 g, 0,06 mmol), acetato de paladio(II) (0,009 g, 0,04 mmol) y una solución de N-bencilpiperazina (0,21 g, 1,2 mmol) en tolueno (2 mL). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C durante la noche, se deja enfriar, se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua (3 veces) y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio, se filtra y concentra. Se cromatografía el residuo (0,24 g, diclorometano/acetato de etilo: 8/2) para obtener el producto esperado (0,075 g). LC-MS: $\text{MH}^+ = 346$. RMN ^1H (360.

MHz, d ppm) DMSO D6: 1,37 (m, 1H), 1,67 (d large, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,84-3,00 (t, 2H y m, 1H), 3,81 (d large, 1H), 4,40 (t, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,26-7,37 (m, 1H y d, 1H), 7,5 (d, 1H).

Ejemplo 14 : 1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-i]quinoleín-2-il)-4-fenil-4-piperidincarboxamida (R1 = R2 = R2' = H, R3 = CONH₂, R4 = fenilo, X = C, n = m = 1) (compuesto n° 43).

14.1 : Compuesto de fórmula (III): 4-fenilpiperidin-4-carboxamida.

El compuesto se obtiene de acuerdo con la síntesis descrita en la literatura: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7(19), 1997, 2531-2536.

14.2: 1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-i]quinoleín-2-il)-4-fenil-4-piperidincarboxamida.

En un tricol de 50 ml, bajo nitrógeno, se introduce 300 mg de compuesto (II), descrito en el punto 1.1, 5 ml de dimetilformamida, 70 mg de fluoruro de potasio, 0,2 ml de 2,6 lutidina, y 510 mg de compuesto (IV), descrito anteriormente. La mezcla se agita 4 horas a 140°C, y luego se evapora al vacío extremo. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice (70-200 micrones) con una mezcla de 2% de metanol en diclorometano. El producto obtenido se cristaliza luego en un mínimo de acetona en

caliente. Se obtienen 270 mg de cristales blancos. Señales del espectro RMN correspondiente al producto esperado: RMN¹H (200 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 4,45 (t, 2H), 7,0-7,5 (m, 10H).

Ejemplo 15 : 1-(6-oxo-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-2-il)-4-fenil-4-aminopiperidine, diclorhidrat (R1 = R2 = R2' = H, R3 = NH₂, R4 = fenilo, X = C, n = m = 1) (compuesto n° 46).

Se agrega 4 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico concentrado al compuesto 42 del cuadro (0,53 g, 1,21 mmol), fabricado de acuerdo con los métodos descriptos anteriormente, previamente disuelto en 5 ml de metanol y se lo guarda bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentra al vacío y se retoma el residuo con etanol absoluto, luego se vuelve a evaporar a seco. El compuesto esperado se obtiene en forma de sólido blanco (0,45 g). RMN ¹H (200 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,4-2,8 (m, 4H), 3,1 (t, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,8 (t, 2H), 7,4-7,8 (m, 8H), 9,0 (s, 2H).

Ejemplo 16 : 2-[4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo [4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (R1 = R2 = R2' = H, R3 = - , X = N, R4 = 4-hidroxifenilo, n = m = 1) (compuesto n° 71).

16.1. 2-cloro-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona, etileno cetal.

Se introduce sucesivamente, en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, una solución del intermediario descrito en el punto 1.1 (0,6 g, 2,9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 mL), etilenglicol (0,216 g, 3,49 mmoles), ácido p-tolueno sulfónico (0,01 g), trimetilortoformato (0,372 g, 3,49 mmoles) y se completa con 13 mL de 1,2-dicloroetano. Se calienta bajo reflujo durante 24 horas, se agregan las mismas cantidades de reactivos (etilenglicol, ácido p-tolueno sulfónico, trimetilortoformato) y se calienta durante otras 18 horas. Después de la evaporación del solvente, se retoma con acetato de etilo, se lava con una solución diluida de carbonato de sodio, luego con agua, se seca la fase orgánica y se seca. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (gradiente diclorometano puro a diclorometano / acetato de etilo : 96 / 4) para obtener el compuesto del título (0,54 g, 74%). $MH^+ = 251$.

16.2. Preparación de 2-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona, etileno cetal

Se introduce sucesivamente, en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario descrito en el punto 16.1. (0,54 g, 2,16 mmoles), TGME (3

ATL
100

mL), la lutidine (277 μ L, 2,38 mmoles), fluoruro de cesio (0,328 g, 2,16 mmoles) y de 1-(4-benciloxifenil)piperazina (0,725 g, 2,38 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 3 horas, se agrega lutidina (300 μ L, 2,57 mmoles) y se calienta a 120°C durante 8 horas. Se deja enfriar, se agrega agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo obtenido por medio de 2 cromatografías sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano / acetato de etilo: 90 / 10 a diclorometano / acetato de etilo: 40 / 60, luego gradiente de acetato de etilo a acetato de etilo / metanol: 95 / 5) para obtener el compuesto esperado contaminado por aproximadamente el 50% de cetona proveniente de la hidrólisis de la función cetal (0,365 g). LC-MS: MH⁺ = 483, MH⁺ = 439.

16.3. Preparación de 2-[4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona, etileno cetel.

Se introduce en un balón la mezcla de compuestos del ejemplo 16.2. (0,365g), etanol (60 mL), diclorometano (aproximadamente 0,5 mL) y paladio sobre carbón al 10% (0,04 g) y se guarda bajo agitación magnética y bajo atmósfera de hidrógeno durante 17 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración y evaporación del solvente, se cromatografía el residuo sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol: 94 / 6) para obtener el producto del título (0,132 g). RMN ¹H (300 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,2 (t, 2H), 3,13 (m, 4H), 3,46 (m, 3H), 4,08-4,20 (m, 4H), 4,21 (t, 2H), 6,68 (dd, 2H), 6,86 (dd, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 8,91 (s, 1H).

16.4. Preparación de 2-[4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo [4,5,1-ij]quinoleín-6-ona.

Se disuelve 2-[4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-imidazo[4,5,1-ij] quinoleín-6-ona, etileno cetel (0,055 g, 0,14 mmol) en 11 mL de tetrahidrofurano y se agrega 3,6 mL de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 5%. Se deja la mezcla bajo agitación magnética durante 16 horas a temperatura ambiente, luego a 50°C durante 2 horas. Después de diluir con agua, se alcaliniza con bicarbonato de sodio, se extrae 2 veces con acetato de etilo y se secan las

fases orgánicas con sulfato de sodio. Después del tratamiento habitual, se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol: 94 / 6) para obtener el producto del título (0.027 g, 55%). RMN ^1H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,99 (t,2H), 3,13 (m,4H), 3,53 (m,4H), 4,47 (t,2H), 6,67 (d,2H), 6,85 (d,2H), 7,15 (t,1H), 7,34 (d,1H), 7,60 (d,1H), 8,88 (s,1H).

Ejemplo 17 : 2-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-9-metil-imidazo[4,5,1-i]quinoleín-6-ona (R1= 9-CH₃, R2 = R2' = H, R3 = - , X = N, R4 = 4-fluorofenilo, n = m = 1) (compuesto n° 84).

Se introduce sucesivamente, en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, el intermediario descrito en el punto 1.4 (0,2 g, 0,907 mmol), TGME (2 mL), lutidina (0,116 mL, 0.998 mmoles), fluoruro de cesio (0,138 g, 0,907 mmol) y 4-fluorofenil-piperazina (0,180 g, 0,998 mmol). Se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 3 horas, se deja enfriar, se agrega agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas 2 veces con agua, se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra. Se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano puro a diclorometano / metanol: 98 / 2) para obtener el compuesto esperado en forma

de sólido blanco (0,206 g, 62%). RMN ^1H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,50 (s,3H), 2,97 (t,2H), 3,28 (m,4H), 3,54 (m,4H), 4,45 (t,2H), 7,05 (m,5H), 7,29 (d,1H).

Ejemplo 18 : 1-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-3-metil-8,9-dihidro-7H-2,9a-diazabenz[cd]azulen-6-ona (R1 = 3-CH₃, R2 = R2' = H, R3 = - , X = N, R4 = 4-fluorofenilo, n = 2, m = 1) (compuesto n° 85).

Se introduce sucesivamente, en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, 1-cloro-3-metil-8,9-dihidro-7H-2,9a-diazabenz[cd] azulen-6-ona (0,2 g, 0,852 mmol), TGME (2 mL), lutidina (0,109 mL, 0,937 mmoles), fluoruro de cesio (0,130 g, 0,852 mmol) y 4-fluorofenil-piperazina (0,169 g, 0,937 mmol). Se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 3,5 horas, se deja enfriar, se agrega agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Después del tratamiento habitual, se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano puro a diclorometano / acetato de etilo: 60 / 40) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,137g, 42%). RMN ^1H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,20 (m,2H), 2,53 (s,3H), 3,04 (m,2H), 3,30 (m,4H), 3,40 (m,4H), 4,25 (m,2H), 7,07 (m,5H), 7,61 (d,1H).

Ejemplo 19 : 2-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-4,5-

dihidro-7-metil-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (R1= 7-CH₃, R2 = R2' = H, R3 = - , X = N, R4 = 4-fluorofenilo, n = m = 1) (compuesto n° 83).

Se introduce sucesivamente, en un balón provisto de un refrigerante con agitación magnética, 2-cloro-4,5-dihidro-7-metilimidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (0,245 g, 1,1 mmol), TGME (2,5 mL), lutidina (0,161 mL, 1,21 mmoles), fluoruro de cesio (0,167 g, 1,1 mmol) y 4-fluorofenil-piperazina (0,219 g, 1,1 mmol). Se calienta la mezcla reaccionante a 140°C durante 2,5 horas, se deja enfriar, se agrega agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Después del tratamiento habitual, se cromatografía el residuo obtenido sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/ acetato de etilo: 80 / 20 a diclorometano / acetato de etilo: 40 / 60) para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco (0,26 g, 65%). RMN ¹H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,59 (s,3H), 2,98 (t,2H), 3,26 (m,4H), 3,49 (m,4H), 4,42 (t,2H), 6,94 (d,1H), 7,05 (m,4H), 7,50 (d,1H).

Ejemplo 20: 2-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-8-metilimidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (R1= 8-CH₃, R2 = R2' = H, R3 = - , X = N, R4 = 4-fluorofenilo, n = m = 1) (compuesto n° 82).

El compuesto del título se obtiene a partir de una mezcla 1/2 de 2-cloro-4,5-dihidro-8-metilimidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona y de 2-cloro-4,5-dihidro-7-metilimidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona utilizando las condiciones descriptas en el ejemplo 19. Después cromatografía sobre gel de sílice, 2 cristalizaciones sucesivas han permitido obtener el isómero deseado contaminado solamente por el 4% del otro isómero (0,053 g, rendimiento calculado sobre el isómero bueno: 48%). RMN ¹H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,40 (s,3H), 2,98 (t,2H), 3,26 (m,4H), 3,55 (m,4H), 4,45 (t,2H), 7,06 (m,4H), 7,18 (s,1H), 7,44 (s,1H).

Ejemplo 21: 2-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-4,5-dihidro-7-metoxi-imidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona (R1= 7-OCH₃, R2 = R2' = H, R3 = - , X = N, R4 = 4-fluorofenilo, n = m = 1) (compuesto n° 81).

El compuesto del título se obtiene a partir de 2-cloro-piperazin-1-il-4,5-dihidro-7-metoxiimidazo[4,5,1-ij]quinoleín-6-ona utilizando las condiciones descriptas en el ejemplo 19 (29%). RMN ¹H (500 MHz, d ppm) DMSO D6: 2,89

(t,2H), 3,26 (m,4H), 3,44 (m,4H), 3,81 (s,3H), 4,36 (t,2H), 6,79 (d,1H), 7,06 (m,4H), 7,58 (d,1H).

El cuadro siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de la invención que responden a la fórmula general (I). Siendo que $n = 1$ o 2 en esta fórmula, dos compuestos de fórmula (I) han sido representados en adelante para cada uno de ellos, con la numeración de los átomos del núcleo benzimidazol.

En ese cuadro:

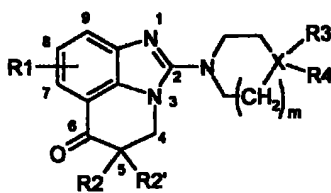
- HCl representa un clorhidrato y $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ representa una sal de trifluoroacetato, mientras que « - » representa un compuesto en forma libre,

- Me, y , n-Pr y tBu representan respectivamente grupos metilo, etilo, n-propilo y terbutilo,

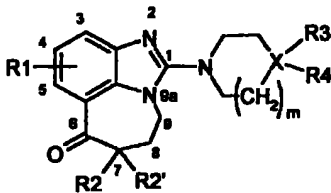
- Bn y Ph representan respectivamente grupos bencilo y fenilo,

- salvo mención en contrario, los análisis RMN corresponden a RMN del protón y las mediciones se han efectuado en DMSO D6. * y ** significan que las mediciones se efectúan, respectivamente, a 360 MHz y a 500 MHz. Si no se brinda ninguna indicación de ese tipo, la medición se efectúa a 200 MHz.

Cuadro



(I) con n = 1

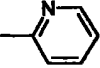
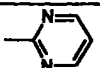


(II) con n = 2

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
1	H	H	H	H	Bn	C	1	1	-	1,37 (m, 1H), 1,67 (d ancho, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,84-3,00 (t, 2H y m, 1H), 3,81 (d large, 1H), 4,40 (t, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,26-7,37 (m, 1H y d, 1H), 7,5 (d, 1H)*

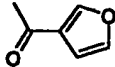
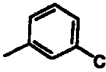
53

419

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
2	H	H	H	-	Ph	N	1	1	-	3,0 (t, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 4,5 (t, 2H), 6,82 (t, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)*
3	H	H	H	-		N	1	1	-	3,03 (t, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 4,51 (t, 2H), 6,69 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,15 (d, 1H)*
4	H	H	H	-		N	1	1	-	3,02 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 4,50 (t, 2H), 6,69 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,41 (d, 2H)*

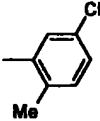
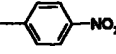
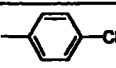
x

410

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
5	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,88 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,89 (s, 1H)*
6	H	H	H	-		N	1	1	-	2,31 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (d, 1H)*
7	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)*

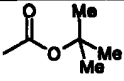
55

127

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
8	H	H	H	-		N	1	1	-	2,35 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,11 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 4,56 (t, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 1H)**
9	H	H	H	-		N	1	1	-	3,09 (t, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,75 (m, 4H), 4,58 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,17 (d, 2H)**
10	H	H	H	-		N	1	1	-	3,08 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 4,56 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,69 (d, 1H)**

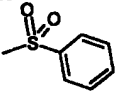
56

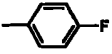
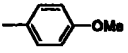
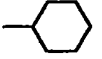
121

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
11	H	H	H	-	Bn	N	1	1	-	2,63 (m, 4H), 3,05 (t, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,63 (s, 1H), 4,93 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,65 (d, 1H)**
12	H	H	H	-		N	1	1	-	1,51 (s, 9H), 3,07 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 4,52 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 1H)**
13	H	H	H	H	H	N	1	1	2HCl	3,12 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,94 (m, 4H), 4,66 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 9,63 (s, 2H)**

57

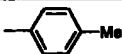
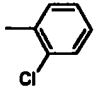
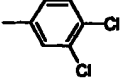
123

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
14	H	H	H	-		N	1	1	-	3,00 (t, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 4,44 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,84 (m, 3H)**
15	H	H	H	-	-COMe	N	1	1	-	2,13 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 4,54 (t, 2H), 7,23 (t, 1H) 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 1H)**
16	H	H	H	-	-CH ₂ COOEt	N	1	1	-	1,2 (t, 3H), 2,7 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 4,43 (t, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,59 (d, 1H)*

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
17	H	H	H	-		N	1	1	-	3,1 (t, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 4,50 (t, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,17 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)*
18	H	H	H	-		N	1	1	-	3,05 (t, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)*
19	H	H	H	-		N	1	1	-	1,13 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 2,31 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 3,40 (m, 4H), 4,42 (t, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,68 (d, 1H)*

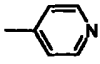
59

AS

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
20	H	H	H	-		N	1	1	-	2,21 (s, 1H), 3,01 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 1H)*
21	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 4,50 (t, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)*
22	H	H	H	-		N	1	1	-	3,02 (t, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 4,52 (t, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)*

8

126

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
23	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t, 2H), 3,58 (m, 8H), 4,51 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,20 (d, 2H)*
24	H	H	H	H	Me	N	1	1	2HCl	2,84 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,59 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,42 (s, 1H)*
25	H	H	H	H	Et	N	1	1	2HCl	Presencia de 2 conformeros, -70/30: 1,32 (t, 3H), 2,31 (t, 0,6H), 3,08 (t, 1,4H), 3,19 (t, 2H), 3,60, 3,74, 3,89, 4,12, 4,24 (varios multipletes, 8H), 4,35 (t, 0,6H), 4,55 (t, 1,4H), 7,36 (m, 1,4H), 7,50 (m, 0,9H), 7,73 (d, 0,7H), 11,28 (s, 0,7H), 11,55 (s, 0,3H)*

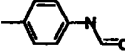
2

124

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
26	H	H	H	H	n-Pr	N	1	1	2HCl	0,94 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,62 (3, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 11,66 (s, 1H)*
27	H	H	H	-		N	2	1	-	1,30-1,60 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,90 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,65 (d, 2H), 4,20 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H)*

8

128

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
28	H	H	H	H		C	2	1	-	1,10 (d, 1H), 1,20 (m, 4H), 1,60 (d, 1H), 1,80 (d, 4H), 2,20 (s, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,70 (m, 4H), 3,05 (dd, 2H), 3,20 (s, 4H), 4,20 (s, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (d, 1H)*
29	H	H	H	H	Me	N	1	2	-	1,96 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 3,73 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,43 (d, 1H)*
30	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t, 2H), 3,29 (s ancho, 4H), 3,58 (s ancho, 4H), 4,49 (t, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 9,98 (s, 1H)*

63

126
637

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
31	H	H	H	-	-COMe	N	1	2	-	Presencia de 2 conformeros, ~60/40: 1,86 (m, 0,8H), 1,54 (m, 1,2H), 2,03 (s, 3H), 3,04 (t ancho, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,6 (m, 1H)*
32	H	Me	H	-	Ph	N	1	1	-	1,23 (d, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 4,11 (t, 1H), 4,63 (dd, 1H), 6,81 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,61 (d, 1H)*

2

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
33	H	Me	H	-		N	1	1	-	1,22 (d, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 4,12 (t, 1H), 4,62 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,6 (t, 1H) 8,14 (d, 1H) *
34	H	H	H	-		N	1	1	-	3,02 (t, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 4,51 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,39 (s, 1H) *

65

137

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
35	H	H	H	-	Ph	N	2	1	-	2,2 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 6,8 (t, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,65 (d, 1H)*
36	H	H	H	H	H	C	1	1	-	1,6 (s, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,35 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,55 (d, 1H)
37	H	H	H	H	Ph	C	1	1	-	1,95 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 4,0 (d, 2H), 4,5 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 7H), 7,65 (d, 1H)

8

135

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
38	H	H	H	-CONH,	H	C	1	1	-	1,75 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 3,80 (d, 2H), 4,4 (t, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,55 (d, 1H)
39	H	H	H	-OH	Ph	C	1	1	-	1,6 (d, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 4,4 (t, 2H), 5,05 (s, 1H), 7-7,6 (m, 8H)
40	H	H	H	-NHCOMe	Ph	C	1	1	-	1,8 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,90 (m, 2H) 4,70 (t, 2H), 7-7,6 (m, 8H)

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
41	H	H	H	-CH ₂ OH	Ph	C	1	1	-	2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,3-3,5 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,2-7,8 (m, 8H)
42	H	H	H	- NHCOTBu	Ph	C	1	1	-	1,1 (s, 9H), 2 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,4 (t, 2H), 7,1-7,4 (m, 8H), 7,55 (d, 1H)
43	H	H	H	-CONH ₂	Ph	C	1	1	-	2,0 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 4,45 (t, 2H), 7,0-7,5 (m, 10H)

82

124

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
44	H	H	H	- NHCONH ₂	Ph	C	1	1	-	2,0-2,6 (m, 4H), 3,1 (t, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,8 (d, 2H), 4,5 (t, 2H), 5,5 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 7H), 7,7 (d, 1H)
45	H	H	H	H		C	1	1	-	1,2-2,2 (m, 12H) 3,0 (m, 3H), 3,2-3,4 (m, 4H), 4,2 (d, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,6, (d, 1H), 7,8 (d, 1H)
46	H	H	H	-NH ₂	Ph	C	1	1	2HCl	2,4-2,8 (m, 4H), 3,1 (t, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,8 (t, 2H), 7,4-7,8 (m, 8H), 9,0 (s, 2H)

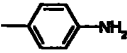
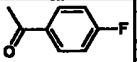
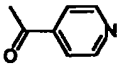
2

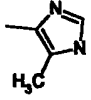
135

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
47	H	H	H	H		C	1	1	-	1,5-2,0 (m, 8H), 3,0 (m, 4H), 3,2-3,6 (m, 5H), 4,1 (d, 2H), 4,6 (t, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (d, 1H)
48	H	H	H	H		C	1	1	-	1,5-2,0 (m, 10H), 2,1 (d, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,1-3,6 (m, 3H), 4,1 (m, 2H), 4,6 (t, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,7 (d, 1H)
49	H	Me	Me	-	Ph	N	1	1	-	1,19 (s, 6H), 3,33 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 (d, 1H)**

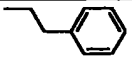
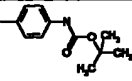
70

206

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
50	H	H	H	-		N	1	1	2HCl	3,06 (t, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,84 (m, 4H), 4,65 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 10,06 (pic large, 2H)**
51	H	H	H	-		N	1	1	-	3,0 (t, 2H), 3,71 (m, 8H), 4,47 (t, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H); ¹⁹ F: 51,6 (m, 1F)*
52	H	H	H	-		N	1	1	-	3,0 (t, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,47 (d, 2H)*

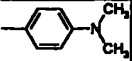
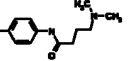
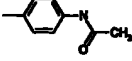
N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
53	H	H	H	-		N	1	1	-	0,88 (t, 3H), 1,30 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 4,47 (t, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H)*
54	H	Me	H	H		C	1	1	-	Presencia de 2 conformeros. 1,21 (d, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,14 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,13 (m, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 11,57 (m, 1H)*

72

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
55	H	H	H	H		C	2	1	-	Presencia de 2 conformeros. 1,75 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,12 (2s 40/60, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,79, (2m 40/60, 1H), 3,05 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 11,54 (2s, 40/60, 1H)*
56	H	H	H	-		N	1	1	-	2,58 (t, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,42 (m, 4H), 4,43 (t, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,33 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)**
57	H	H	H	-		N	1	1	-	1,45 (s, 9H), 3,00 (t, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,47 (t, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,61 (d, 1H)**

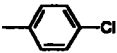
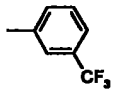
73

129

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
58	H	H	H	-		N	1	1	-	2,79 (s, 6H), 3,0 (t, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,47 (t, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H)**
59	H	H	H	-		N	1	1	-	1,69 (tt, 1H), 2,13 (s, 6H), 2,22 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,48 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,61 (d, 1H) 9,68 (s, 1H)**
60	H	H	H	-		N	1	1	-	1,99 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,48 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 9,70 (s, 1H)**

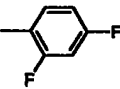
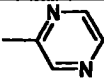
74

746

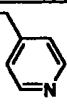
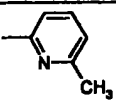
N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	PMN
61	H	H	H	-OH		C	1	1	-	1,5-1,7 (d,2H), 2,0-2,1 (d,2H), 2,9 (t,2H), 3,3-3,5 (t,2H), 2,7-2,8 (d,2H), 4,4 (t,2H), 5,2 (s,1H), 7,0-7,6 (m,7H)
62	H	H	H	-OH		C	1	1	-	1,6-1,8 (m,2H), 2,1-2,3 (m,2H), 2,9 (t,2H), 3,3-3,5 (t,2H), 3,6-3,8 (d, 2H), 4,4 (t,2H) 5,4 (s,1H), 7,0-8,0 (m,7H)
63	H	H	H	H	Ph	C	1	2	-	1,6-2,2 (m,6H), 2,6-4 (m, 8H), 4,8 (m, 1H), 7,1-7,3 (m,5H), 7,4 (t,1H), 7,6 (m,2H)
64	H	H	H	-CONH ₂		C	1	1	.2 CF ₃ CO ₂ H	1,2-2,4 (m,8H), 2,6-3,7 (m,10H), 4,2 (d,2H), 4,7 (t, 2H), 7,4 (t,1H), 7,6 (d,1H), 7,8 (d,1H), 8,2 (d, 2H)

75

247

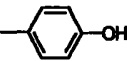
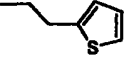
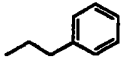
N	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
65	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t,2H), 3,20 (m,4H), 3,59 (m,4H), 4,48 (t,2H), 7,01 (m,1H), 7,14 (m,4H), 7,36 (d,1H), 7,62 (d,1H)
66	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t,2H), 3,15 (m,4H), 3,58 (m,4H), 4,48 (t,2H), 7,03 (m,1H), 7,15 (m,2H), 7,24 (m,1H), 7,36 (d,1H), 7,62 (d,1H)
67	H	H	H	-		N	1	1	-	3,01 (t,2H), 3,54 (m,4H), 3,76 (m,4H), 4,49 (t,2H), 7,15 (t,1H), 7,35 (d,1H), 7,61 (d,1H), 7,88 (d,1H), 8,12 (d,1H), 8,39 (s,1H)

247

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sol	RMN
68	H	H	H	-		N	1	1	-	2,56 (m, 4H), 2,96 (t, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,52 (d, 2H)
69	H	H	H	-		N	1	1	-	2,32 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,61 (d, 1H)
70	H	H	H	-		N	1	1	-	1,43 (m, 2H), 1,50 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,62 (m, 4H), 2,97 (t, 2H), 3,37 (m, 4H), 4,41 (t, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,57 (d, 1H)

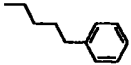
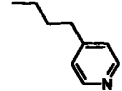
77

413

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
71	H	H	H	-		N	1	1	-	2,99 (t,2H), 3,13 (m,4H), 3,53 (m,4H), 4,47 (t,2H), 6,67 (d,2H), 6,85 (d,2H), 7,15 (t,1H), 7,34 (d,1H), 7,60 (d,1H), 8,88 (s,1H)
72	H	H	H	-		N	1	1	-	2,62 (m,6H), 2,99 (m,4H), 3,422 (m,4H), 4,43 (t,2H), 6,92 (m,2H), 7,14 (t,1H), 7,32 (m,2H), 7,58 (d,1H)
73	H	H	H	-		N	1	2	-	2,34 (m,2H), 3,12 (m,4H), 3,67 (m,8H), 4,20 (m,2H), 4,67 (m,2H), 7,30 (m,6H), 7,53 (m,1H), 7,68 (m,1H), 11,37 (m,1H)

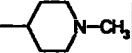
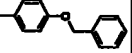
78

144

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
74	H	H	H	-		N	1	1	-	1,47 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 4,42 (t, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,16-7,30 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 7,58 (d, 1H)
75	H	H	H	-		N	1	1	-	1,79 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,41 (m, 4H), 4,42 (t, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,45 (d, 2H)
76	H	H	H	-NH ₂	H	C	1	1	HCl	1,6-2,2 (m,4H), 3,0 (t,2H), 3,5 (m,3H), 4,1 (d,2H), 4,6 (t,2H), 7,4 (t,1H), 7,6 (d,1H), 7,75 (d,1H), 8,5 (s,2H)

79

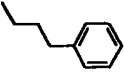
245

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
77	H	H	H	H		C	1	1	-	1,92 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 5H), 4,0 (d, 2H), 4,45 (t, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,3 (m, 4H), 7,6 (d, 1H), 8,5 (d, 2H)
78	H	H	H	-		N	1	1	-	1,39 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 4,41 (t, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)
79	H	H	H	-		N	1	1	-	3,00 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,47 (t, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,94 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,60 (d, 1H)

80

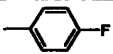
246

144

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
80	H	H	H	-		N	1	1	-	1,76 (m, 2H), 2,34 (t, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 4,42 (t, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,57 (d, 1H)
81	7-OMe	H	H	-		N	1	1	-	2,89 (t, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,36 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,06 (m, 4H), 7,58 (d, 1H)
82	8-Me	H	H	-		N	1	1	-	2,40 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 4,45 (t, 2H), 7,06 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,44 (s, 1H)

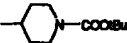
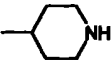
81

145

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
83	7-Me	H	H	-		N	1	1	-	2,59 (s,3H), 2,98 (t,2H), 3,26 (m,4H), 3,49 (m,4H), 4,42 (t,2H), 6,94 (d,1H), 7,05 (m,4H), 7,50 (d,1H)
84	9-Me	H	H	-		N	1	1	-	2,50 (s,3H), 2,97 (t,2H), 3,28 (m,4H), 3,54 (m,4H), 4,45 (t,2H), 7,05 (m,5H), 7,29 (d,1H)
85	3-Me	H	H	-		N	2	1	-	2,20 (m,2H), 2,53 (s,3H), 3,04 (m,2H), 3,30 (m,4H), 3,40 (m,4H), 4,25 (m,2H), 7,07 (m,5H), 7,61 (d,1H)

83

748

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
86	H	H	H	-N(Me) ₃ ⁺ Cl ⁻	H	C	1	1	-	2,2 (m,2H), 2,4 (m,2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (s,9H), 3,4 (m,2H), 3,5 (m,1H), 4,5 (m, 2H), 4,7 (m,2H), 7,5 (t,1H), 7,75 (d,1H), 7,9 (d,1H)
87	H	H	H	-		N	1	1	-	1,10 (m,2H), 1,30 (s,9H), 1,65 (m,2H), 2,4 (m, 1H), 2,60 (m,6H) 3,0 (t,2H), 3,4 (m, 4H), 3,95 (m,2H), 4,4 (t,2H), 7,1 (t,1H), 7,25 (d,1H), 7,6 (d,1H)
88	H	H	H	-		N	1	1	-	2,0 (m,2H), 2,4 (m,2H) 3,0-3,3 (m, 2H), 3,5 (m, 3H) 4,0 (m,2H), 4,7 (m,2H), 7,45 (t,1H), 7,60 (d,1H), 7,8 (d,1H)

83

149

N°	R1	R2	R2'	R3	R4	X	n	m	Sal	RMN
89	H	H	H	-NHMe	H	C	1	1	2 CF ₃ CO ₂ H	1,8 (m,2H), 2,30 (m,2H), 2,75 (s,3H), 3,2 (m,2H), 3,5 (m,1H), 3,45 (m,2H), 4,2 (m,2H), 4,75 (m,2H), 7,5 (t,1H), 7,65 (d,1H), 7,8 (d,1H)
90	H	H	H	-N(Me) ₂	H	C	1	1	2 CF ₃ CO ₂ H	1,75 (m,2H), 2,10 (m,2H), 2,65 (s,6H), 3,4 (m,1H), 3,25 (m,2H), 4,15 (m,2H), 4,60 (t,2H), 7,6 (t,1H), 7,5 (d,1H), 7,7 (d,1H)
91	H	H	H	-OH		C	1	1	-	1,65 (d,2H), 2,4 (m,2H), 3,10 (t,2H), 3,5 (m,2H), 3,8 (m,2H), 4,5 (t,2H), 5,45 (s,1H), 7,1-7,4 (m,3H), 7,6-7,9 (m,3H), 8,6 (d,1H)

84

150

Los compuestos de la invención han sido objeto de pruebas farmacológicas que permiten determinar su efecto inhibidor de la PARP o poli(ADP-ribosa)polimerasa.

Los compuestos de la invención han sido sometidos a la siguiente prueba:

Efectos de los compuestos sobre la actividad enzimática de la PARP.

La PARP-1 humana recombinante (hPARP-1) se produce por las células Sf9 utilizando un sistema de expresión baculovirus (Giner y al., Gene (1992) 114 279-283). La enzima es parcialmente purificada a partir del extracto celular obtenido después de precipitar por medio de sulfato de amonio al 70%. La solución de hPARP-1 obtenida es capaz de generar 0,5-0,7 nmol de nicotinamida a partir de NAD⁺ en las condiciones de prueba estándar descriptas más adelante. Los compuestos a probar se ponen en solución en un medio de incubación que contiene 50 mM de tris-HCl, 10 mM de MgCl₂, 20 µM de acetato de zinc, 1,5 mM de ditiotreitól, 0,2 µg de histona y 0,1 µg de oligonucleótido (GGAATTCC) para 100 µl, en presencia de hPARP-1 parcialmente purificada tamponada pH 8. La reacción enzimática comienza por adición de NAD⁺ (0,2 mM) y continúa a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se detiene por adición de HClO₄ (1,2 M) a 4°C. Después de

centrifugar, los sobrenadantes se analizan en HPLC (columna Shandon Ultrabase C8). La elución isocrática se realiza por tampón fosfato (0,1 M) de pH 4,5 que contiene 6% de acetonitrilo, inyectado en 1,25 ml/min durante 6 minutos. La nicotinamida formada se detecta midiendo la absorbencia UV del elucionado en 265 nm y se cuantifica con respecto al pico formado por un estándar externo de nicotinamida (2 nmoles). La actividad hPARP-1 residual medida en presencia de concentraciones variables de compuestos de la invención se compara con la obtenida en su ausencia. Todas las mediciones se hacen al menos por duplicado y las CI_{50} se calculan utilizando la ecuación de la sigmoide del efecto-dosis.

Los compuestos más activos en esa prueba se caracterizan por las CI_{50} comprendidas entre 5 y 500 nM.

Por otra parte, los compuestos conformes a la invención también son activos con respecto a la PARP-2; los compuestos más activos con respecto a esta enzima se caracterizan también por CI_{50} comprendidas entre 5 y 500 nM.

Surge por lo tanto que los compuestos de la invención tienen una actividad inhibidora selectiva de la PARP, principalmente de la PARP-1 y de la PARP-2.

Los compuestos de la invención pueden por lo tanto ser utilizados para la preparación de medicamentos, en particular

medicamentos inhibidores de la PARP. Esos medicamentos encuentran su utilización en terapéutica principalmente en la prevención o el tratamiento del infarto de miocardio, de la isquemia cardíaca, de la insuficiencia cardíaca, de la aterosclerosis, de la restenosis después PTCA o de un by-pass, de la isquemia cerebral y del infarto cerebral, causados por una isquemia, un traumatismo o un accidente tromboembólico, las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la corea de Huntington, la insuficiencia renal aguda, en particular la de origen isquémico o posterior a un transplante renal, el transplante cardíaco: tratamiento del rechazo de injerto y de la aterosclerosis acelerada del injerto, las patologías inflamatorias, los desórdenes inmunológicos, las enfermedades reumatoides, la diabetes y las pancreatitis, el choque séptico, el síndrome de deficiencia respiratoria aguda, los tumores y las metástasis, las enfermedades autoinmunes, el SIDA, la hepatitis, la psoriasis, las vasculitis, las colitis ulcerosas, las esclerosis múltiples y la miastenia.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de los desórdenes en los cuales está implicada la enzima PARP.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención

tiene por objeto la utilización de los compuestos de fórmula (I) para los cuales $R_1 = R_2 = R_2' = R_3 = H$, $X = C$, $n = m = 1$ y R_4 representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de los desórdenes en los cuales está implicada la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP, tales como aquellos mencionados anteriormente.

Por último, la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto conforme a la invención. Esas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención, así como también, uno o varios excipientes farmacéuticos convenientes. Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) antes mencionado, su sal o hidrato eventual, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclando con excipientes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las

enfermedades antedichas. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas de geltaína, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intranasal, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y las formas de administración rectal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos conformes a la invención en cremas, pomadas o lociones.

La dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar 0,1 a 1000 mg/kg por vía oral, parenteral o rectal. Pueden haber casos particulares donde sean apropiadas dosis más elevadas o más leves; dichas dosis también pertenecen a la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente se determina por el médico de acuerdo con el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico, tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la gomme arabique o analogues. Se pueden recubrir los comprimidos con sacarosa, con un derivado celulósico, o con otras materias. Los comprimidos pueden realizarse por diferentes técnicas, tales como compresión

directa, granulación seca, granulación húmeda o fusión en caliente.

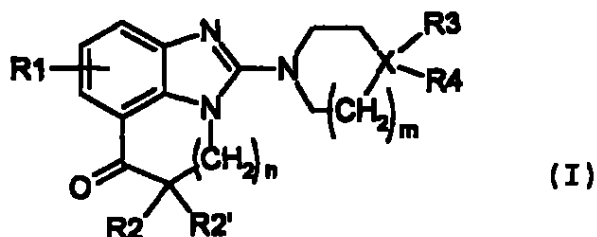
Se obtiene una preparación en forma de cápsulas de gelatina, mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas de gelatina blandas o duras.

Para una administración parenteral, se pueden utilizar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y /o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

La presente invención de acuerdo un otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías antes mencionadas, que comprende la administración de un compuesto conforme a la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula (I)



en la cual :

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un átomo de halógeno, un grupo nitro o un grupo alcoxi(C1-C4),

R2 y R2' representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

X representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1 o 2,

y en el caso en que X representa un átomo de nitrógeno:

R3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4) para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan un amonio cuaternario o que incluso no existe, para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan una amina secundaria o terciaria,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo cicloalquilo(C3-C7),

un grupo heterocicloalquilo(C3-C7) eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -COOR, donde R representa un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo heteroarilo-(CH₂)_p-, donde p puede variar de 0 a 4 y donde el grupo heteroarilo se elige entre los grupos piridilo, aminopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo y tienilo, y eventualmente dicho grupo heteroarilo está substituido por un grupo alquilo(C1-C4),

un grupo heteroarilcarbonilo, el grupo heteroarilo se elige entre los grupos furilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y imidazolilo,

un grupo fenilcarbonilo, el grupo fenilo está eventualmente substituido por un átomo de halógeno,

un grupo alquilcarbonilo(C1-C6),

un grupo -(CH₂)_pCOOR donde p puede variar de 0 a 4 y donde R representa un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo fenilsulfonilo eventualmente substituido en el núcleo fenilo por un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro o un grupo alcoxi(C1-C4), o bien

un grupo -(CH₂)_p-fenilo, donde p puede variar de 0 a 4 y donde el grupo fenilo está eventualmente substituido, en posición orto y /o meta y /o para, por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí entre: un grupo alquilo(C1-C4), un

grupo nitro, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4), un grupo alcoxi-fenilo(C1-C4), un grupo alquilamino(C1-C4), un grupo dialquilamino(C1-C4), un grupo -NHCHO o un grupo -NHCOR', donde R' representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo alquilo(C1-C4), ese grupo alquilo(C1-C4) puede ser substituido por un grupo dimetilamino,

y en el caso en que X representa un átomo de carbono:

R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NR5R6, un grupo -N(R5)3, un grupo -NHCOR7, un grupo -CONHR5, un grupo -COR7, un grupo -NHCONH2, un grupo -OH o un grupo -CH2OH,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo fenilo-(CH2)p-, donde p puede variar de 0 a 4 y donde el grupo fenilo está eventualmente substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí entre: un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi(C1-C4),

un grupo heteroarilo-(CH2)p-, donde puede variar de 0 a 4 y donde el grupo heteroarilo se elige entre un grupo imidazolilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4), un grupo piridilo, un grupo aminopiridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo o un grupo piridazinilo, o bien

un grupo -(CH2)tNR7R8, donde t es igual a 0 o 1,

siempre que cuando R4 representa un grupo -NR7R8, R3 sea diferente a los grupos -NR5R6, -NHCOR7, -NHCONH2, y -OH, R5 y R6 representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

R7 y R8 representan independientemente entre sí un grupo alquilo(C1-C4) o alcoxi(C1-C4), o forman juntos un ciclo saturado, que presenta de 5 a 7 eslabones y que comprende eventualmente un átomo de nitrógeno suplementario, para formar por ejemplo un grupo piperidín-1-ilo, un grupo pirrolidín-1-ilo o un grupo piperazín-1-ilo, y ese ciclo puede ser substituido, en un átomo de carbono o bien en un átomo de nitrógeno, incluido en el átomo de nitrógeno en el cual están enlazados los grupos R7 y R8 para formar un amonio cuaternario, por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -COOR'', donde R'' representa un grupo fenilo o alquilfenilo(C1-C4),

a excepción de los dos compuestos para los cuales R1 = R2 = R2' = R3 = H, X = C, n = m = 1 y R4 representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo,

en forma de enantiómeros, de diastereoisómeros o de mezclas de esas diferentes formas, incluidas las mezclas racémicas, así como también en estado de bases o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo la revendication 1, caracterizados porque:

R1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C1-C4)

o un grupo alcoxi(C1-C4),

R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

R2' representa un átomo de hidrógeno,

X representa un átomo de nitrógeno,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1 o 2,

R3 representa un átomo de hidrógeno para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan un amonio cuaternario o incluso que no existe, para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan una amina secundaria o terciaria,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo cicloalquilo(C3-C7),

un grupo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4),

un grupo heteroarilcarbonilo, donde el grupo heteroarilo se elige entre un grupo furilo o un grupo piridilo,

un grupo fenilcarbonilo, donde el grupo fenilo puede eventualmente ser substituido por un átomo de halógeno

un grupo alquilcarbonilo(C1-C6),

un grupo $-(CH_2)_pCOOR$ donde p puede variar de 0 a 4 y donde R representa un grupo alquilo(C1-C6),

un grupo fenilsulfonilo,

un grupo fenilo substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí, entre: un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4), un grupo alcóxifenilo(C1-C4), un grupo dialquilamino(C1-C4), un grupo -NHCHO o un grupo -NHCOR', donde R' representa un grupo alcoxi(C1-C4) o un grupo alquilo(C1-C4); ese grupo alquilo(C1-C4) puede ser substituido por un grupo dimetilamino,

un grupo -(CH₂)_p-fenilo, donde p puede variar de 0 a 4,

un grupo -(CH₂)_p-piridilo, donde p puede variar de 0 a 4,

un grupo -(CH₂)_p-tienilo, donde p puede variar de 0 a 4,

un grupo heterocicloalquilo(C3-C7) eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -COOR, donde R represente un grupo alquilo(C1-C6),

o incluso también:

R1 representa un átomo de hidrógeno,

R2 y R2' representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

X representa un átomo de carbono,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1,

R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NR5R6, un grupo -N(R5)₂, un grupo -NHCOR7, un grupo -CONHR5, un grupo

-NHCONH₂, un grupo -OH o un grupo -CH₂OH,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo bencilo,

un grupo fenilo eventualmente substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí, entre: un grupo alquilo(C1-C4), un grupo nitro, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi(C1-C4),

un grupo heteroarilo elegido entre un grupo imidazolilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4), o un grupo piridilo,

un grupo -NR₇R₈,

siempre que cuando **R4** representa un grupo -NR₇R₈, **R3** es diferente de los grupos -NR₅R₆, -NHCOR₇, -NHCONH₂, y -OH,

R5 y **R6** representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

R7 y **R8** representan independientemente entre sí, un grupo alquilo(C1-C4) o alcoxi(C1-C4), o forman juntos un ciclo saturado, que presenta de 5 a 7 eslabones y que comprende eventualmente un átomo de nitrógeno suplementario; ese ciclo puede ser substituido, en un átomo de carbono o bien un átomo de nitrógeno, incluido el átomo de nitrógeno sobre el cual están unidos los grupos **R7** y **R8**, para formar un amonio cuaternario, por un grupo alquilo(C1-C4) o un grupo -COOR'', donde **R''** representa un grupo fenilo o alquilfenilo(C1-C4),

a excepción de los dos compuestos para los cuales $R_1 = R_2 = R_2' = R_3 = H$, $X = C$, $n = m = 1$ y R_4 representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo,

en forma de enantiómeros, de diastereoisómeros o de mezclas de esas diferentes formas, incluidas las mezclas racémicas, así como también en estado de bases o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizados** porque :

R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo metoxi,

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

R_2' representa un átomo de hidrógeno,

X representa un átomo de nitrógeno,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1 o 2,

R_3 representa un átomo de hidrógeno para dar los compuestos de fórmula (I) que presentan un amonio cuaternario o incluso no existe, para dar los compuestos de fórmula (I) que presenta una amina secundaria o terciaria,

R_4 represente a

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo(C1-C4),

un grupo cicloalquilo(C6-C7),

un grupo piridilo, pirimidinilo o pirazinilo, eventualmente substituido por un grupo alquilo(C1-C4),

un grupo heteroarilocarbonilo, donde el grupo heteroarilo se elige entre un grupo furilo o un grupo piridilo,

un grupo fenilcarbonilo, donde el grupo fenilo puede eventualmente ser substituido por un átomo de halógeno,

un grupo alquilcarbonilo(C3-C5),

un grupo $-(CH_2)_pCOOR$ donde p es igual a 0 o 1 y donde R representa un grupo alquilo(C1-C4),

un grupo fenilsulfonilo,

un grupo fenilo substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí, entre: un grupo metilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo alcoxifenilo(C1-C4), un grupo dimetilamino, un grupo $-NHCHO$ o un grupo $-NHCOR'$, donde R' representa un grupo alcoxilo(C1-C4) o un grupo alquilo(C1-C4); ese grupo alquilo(C1-C4) puede ser substituido por un grupo dimetilamino,

un grupo $-(CH_2)_p$ -fenilo, donde p es igual a 1, 2, 3 o 4,

un grupo $-(CH_2)_p$ -piridilo, donde p puede variar de 1 a 3,

un grupo $-(CH_2)_p$ -tienilo, donde p es igual a 2,

un grupo heterocicloalquilo(C6-C7) eventualmente substituido por un grupo metilo o un grupo $-COOR$, donde R representa un

grupo alquilo(C1-C4),

o incluso también:

R1 representa un átomo de hidrógeno,

R2 y R2' representan independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

X representa un átomo de carbono,

n es igual a 1 o 2,

m es igual a 1,

R3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NR5R6, un grupo -N(CH₃)₃⁺, un grupo -NHCOR7, un grupo -CONHR5, un grupo -NHCONH₂, un grupo -OH o un grupo -CH₂OH,

R4 representa

un átomo de hidrógeno,

un grupo bencilo,

un grupo fenilo eventualmente substituido por uno a tres grupos elegidos independientemente entre sí, entre un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo,

un grupo heteroarilo elegido entre un grupo imidazolilo, eventualmente substituido por un grupo metilo o un grupo piridilo,

un grupo -NR7R8,

a condición de que cuando R4 representa un grupo -NR7R8, R3 es diferente de los grupos -NR5R6, -NHCOR7, -NHCONH₂, y -OH,

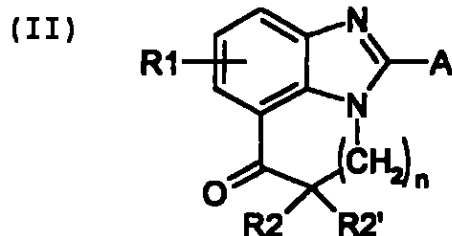
R5 y R6 representan independientemente entre sí, un átomo

de hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4),

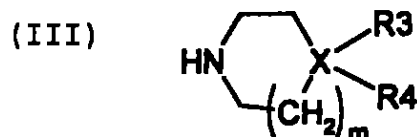
R7 y R8 representan independientemente entre sí, un grupo alquilo(C1-C4) o forman juntos, un ciclo saturado, que presenta de 5 a 7 eslabones y comprenden eventualmente un átomo de nitrógeno suplementario; ese ciclo puede ser substituido, en un átomo de carbono o bien un átomo de nitrógeno, incluso sobre el átomo de nitrógeno por el cual están unidos los grupos R7 y R8 para formar un amonio cuaternario, por un grupo metilo o un grupo -COOR'', donde R'' representa un grupo alquilfenilo(C1-C4),

a excepción de los compuestos para los cuales R1 = R2 = R2' = R3 = H, X = C, n = m = 1 y R4 representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo, en forma de enantiómeros, de diastereoisómeros o de mezclas de esas diferentes formas, incluidas las mezclas racémicas, así como también en estado de bases o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

4. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se hace reaccionar un derivado de fórmula (II) :



en la cual R1, R2, R2' y n sont tal como se los ha definido en la reivindicación 1 y A representa un grupo de partida, en presencia de una amina de fórmula (III):



en la cual X, R3, R4 y m son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, en un solvente que puede ser un alcohol, un éter o bien un hidrocarburo, para obtener un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y la reacción puede efectuarse en presencia de una base, en presencia de halogenuros de metal alcalino o en presencia de catalizadores a base de paladio o de níquel.

5. Compuestos de fórmula (II) tal como se la ha definido en la reivindicación 4, útiles como intermediarios de síntesis.

6. Medicamento, **caracterizado** porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

7. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, así como también uno o varios excipientes farmacéuticos convenientes.

8. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento

de los desórdenes en los cuales está implicada la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa.

9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento del infarto de miocardio, de la isquemia cardíaca, de la insuficiencia cardíaca, de la aterosclerosis, de la restenosis después de PTCA o de un by-pass, de la isquemia cerebral y del infarto cerebral, causados por una isquemia, un traumatismo o un accidente tromboembólico, las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la corea de Huntington, la insuficiencia renal aguda, en particular aquella de origen isquémico o posterior a un transplante renal, el transplante cardíaco: tratamiento del rechazo de injerto y de la aterosclerosis acelerada del injerto, las patologías inflamatorias, los desórdenes inmunológicos, las enfermedades reumatoides, la diabetes y las pancreatitis, el choque séptico, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, los tumores y las metástasis, las enfermedades autoinmunes, el SIDA, la hepatitis, la psoriasis, las vasculitis, las colitis ulcerosas, las esclerosis múltiples y la miastenia.

10. Utilización de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales $R1 = R2 = R2' = R3 =$

H, X = C, n = m = 1 y R4 representa o bien un grupo imidazol-4-ilo, o bien un grupo 5-metil-imidazol-4-ilo, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de los desórdenes en los cuales está implicada la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa.

171
168

TRADUCCIÓN OFICIAL No.063/03 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 29 DE ENERO DEL AÑO 2003 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de traspaso conferido en inglés y español por BARTH Francis, BICHON Daniel, BOLKENIUS Frank y VAN DORSSELAER Viviane domiciliados respectivamente en 5, Allée des Terres Rouges, FR – 34680 SAINT-GEORGES D'ORQUES; 9, rue de Nazareth, FR – 34000 MONTPELLIER; Bierrkellerstrasse 15B, DE – 77694 KEHL; y 8, rue de-la-Grossau, FR – 67100 ESTRASBURGO, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de "Derivados de Benzimidazol, su preparación y utilización terapéutica." Declaran asimismo ceder y transferir sin reserva ni limitación a SANOFI-SYNTHELABO, una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en 174, Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA, todos los derechos inherentes a dicha invención, y que la sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Firma ilegible de los Señores BARTH Francis, BICHON Daniel, BOLKENIUS Frank y VAN DORSSELAER Viviane.

Legalización de la firma de los Señores BARTH Francis, BICHON Daniel, BOLKENIUS Frank y VAN DORSSELAER Viviane, por Chantal Gaudry, Notario. Dado en Paris, el 14 de enero de 2003. Firma del Notario.

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

063/03

772
169

Sello: Chantal Gaudry – Notario asalariada en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por la Doctora Chantal Gaudry

3. - obrando en calidad de Notario

4. - Con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris

6. - El 16 de enero de 2003

7. - Por el Procurador General Ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 1746/2003

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – Procurador General – República Francesa.

10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

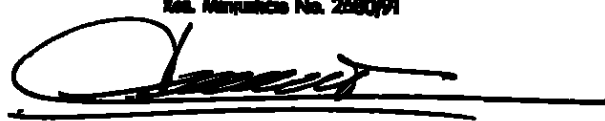
Traducción oficial No. 63/03.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 29 de enero del 2003.

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjunta No. 2480/91

063/03



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

7 409154
Jean Jacques Torp m
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JAN 31 A 11:19

ell
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

TRAPASO

The undersigned

- 1) BARTH Francis
- 2) BICHON Daniel
- 3) BOLKENIUS Frank
- 4) VAN DORSSELAER Viviane

domiciled in

- 1) 5, allée des Terres Rouges, FR - 34680 SAINT-GEORGES D'ORQUES
- 2) 9, rue de Nazareth, FR - 34000 MONTPELLIER
- 3) Bierkellerstrasse 15B, DE - 77694 KEHL
- 4) 8, rue de la-Grossau, FR - 67100 STRASBOURG

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES,
PREPARATION AND THERAPEUTIC USE
THEREOF,

state as well that they assign without reservation or limitation, in favour of
SANOFI-SYNTHELABO,

a corporation organized and existing under the laws of
France

domiciled in
174, Avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

all rights inherent to said Invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

Abajo firmado

- 1) BARTH Francis
- 2) BICHON Daniel *vu pour certification*
- 3) BOLKENIUS Frank *materielle de la signature*
- 4) VAN DORSSELAER *de M. F. BARTH et D. Bichon*
Domiciliado en / Viviane / F. Bolkenius
5 allée des Terres Rouges - 34680 SAINT-GEORGES D'ORQUES
FR-34680 SAINT-GEORGES D'ORQUES
apposée d... d... d...
PARIS le 14/01/03
- 2) 9, Rue de Nazareth, FR- 34000 MONTPELLIER
- 3) Bierkellerstrasse 15B, DE - 77694 KEHL
- 4) 8, Rue de la-Grossau, FR-67100 STRASBOURG

Decla bajo juramento ser unico y verdadero
Inventor de

DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN
EN TERAPÉUTICA

Declar asimismoo que ced y transf sin
reserva ni limitacion, a favor de la sociedad
SANOFI-SYNTHELABO,

Organizada y existente de conformidad con
las leyes de
FRANCIA

Domiciliada en
174, Avenue de France
75013 PARIS
FRANCIA

Todos los derechos inherentes a dicha
invencion y que la citatda sociedad queda
facultada para solicitar en su nombre la
patente correspondiente en la Republica de
Colombia

- 1) BARTH Francis

JB Barth Dec. 30th, 2002

- 2) BICHON Daniel

Daniel Bichon Jan. 07 - 2003

- 3) BOLKENIUS Frank

Fr. Bolkenius December 18th 2002

- 4) VAN DORSSELAER Viviane

Viviane Dorsseleer December 17th 2002

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

-
1. — République Française
Le présent acte public
 2. — a été signé par *M. Gaudy*.....
 3. — agissant en qualité de *Natale*.....
 4. — est revêtu du sceau de *son ETUDE*.....

ATTESTE

5. — à Paris le **16 JAN. 2003**

7. — Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
Sous No. *1746/2003*.....

Le..... signature



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT
PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

☒ 1
☒ 1
☒ 66
☐
☒ 243

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

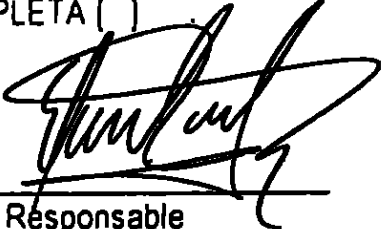
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03000796 00000000 Folios: 173
Fecha (AMB): 2003-02-05 17:17:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FINE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

175
172

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente N° 03-8796.

Fecha: 20 de junio de 2003.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999, del folio 109113 al folio 109119 del libro de Protocolo N° 382, obra el poder N1 19.670 conferido por SANOFI-SYNTHELABO domiciliado(a) en París - Francia al doctor JOSÉ LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO.

Representante en Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir Si.

Revisado_____.



2020
Bogotá DC

Folio 176

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	03-8796
	Solicitud Internacional	PCT/FR01/02556
	Fecha Inicio fase nacional	08/03/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	887
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 31 JUL 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202049