

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 358**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01) A61K 31/454	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01) A61K 31/496	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01) A61K 31/501	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)	
A61K 31/422	(2006.01)	
A61K 31/428	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06780997 .0**
96 Fecha de presentación: **12.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1911755**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **COMPUESTO DE BENZOIMIDAZOL CAPAZ DE INHIBIR PROSTAGLANDINA D SINTETASA.**

30 Prioridad:
13.07.2005 JP 2005204957
22.09.2005 JP 2005275919

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
1-27, KANDANISHIKI-CHO, CHIYODA-KU
TOKYO 101-0054, JP

72 Inventor/es:
URADE, Yoshihiro;
TANAKA, Yoshiki;
YAMANE, Keiko y
TOGAWA, Michinori

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 371 358 T3

DESCRIPCIÓN

Compuesto de benzoimidazol capaz de inhibir prostaglandina D sintetasa.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un agente farmacéutico que tiene un nuevo compuesto de bencimidazol o una sal del mismo como ingrediente activo, y en particular a un agente farmacéutico que tiene un nuevo compuesto de bencimidazol o una sal del mismo como ingrediente activo útil para la prevención y/o tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias, y como inhibidor para la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, debido a su actividad inhibidora de prostaglandina D sintasa.

10 Antecedentes de la invención

Una serie de mediadores lipídicos, denominados eicosanoides, tales como prostaglandinas y leucotrienos, se pueden sintetizar genéricamente mediante la cascada del ácido araquidónico partiendo de ácido araquidónico, que se escinde por diversos estímulos de los fosfolípidos membranosos. En particular, los prostanoides son un tipo de metabolitos del ácido araquidónico sintetizados con prostaglandina H₂, como un intermedio generado por

15 ciclooxigenasa en el ácido araquidónico. Se sabe que prostaglandina D₂, prostaglandina E₂, prostaglandina F₂ α, prostaglandina I₂, y tromboxano A₂, también son sintetizados por tal ruta biosintética.

- Los prostanoides actúan como transmisores químicos locales como hormonas activas, y generalmente se sintetizan en respuesta a estímulos tales como daño tisular local, hormonas, péptidos bacterianos, antígenos, y mediadores inflamatorios tales como citocinas. Estos prostanoides manifiestan diversos efectos en diferentes tejidos, uniéndose
- 20 a receptores específicos sobre las superficies celulares. Además de regular la secreción de ácido gástrico y el flujo de sangre, se sabe que tienen una considerable influencia sobre las respuestas inflamatorias y el sistema inmunitario en el cuerpo.

Las sintasas que generan prostaglandina D₂ se denominan como prostaglandina D sintasas. Se sabe que existen dos tipos diferentes, la sintasa hematopoyética y la de tipo lipocalina.

- 25 Las sintasas hematopoyéticas humanas están distribuidas por toda la placenta, pulmón, hígado del feto, nódulos linfáticos, cerebro, corazón, timo, médula espinal, y bazo. Además, a nivel celular, se ha dado a conocer que son expresadas en microneuroglías en el cerebro, megacariocitos y células de Langerhans en la piel; células de Kupffer en el hígado; macrófagos; y muchas células que presentan antígenos, tales como células dendríticas, mastocitos, y células Th₂.

- 30 Por otro lado, las sintasas de tipo lipocalina están distribuidas principalmente en el sistema nervioso central del cerebro y la médula espinal, el corazón, el epitelio de los testículos, y los testículos. Se sabe que no sólo la prostaglandina D₂ producida por la sintasa de tipo lipocalina actúa como un regulador humoral del sueño, y mediador del control del sistema nervioso craneal vía la membrana aracnoide, el control de la nocicepción según se tipifica por alodinia, y el control de la espermatogénesis, sino también que las propias enzimas de tipo lipocalina
- 35 tienen una función como proteínas transportadoras de compuestos lipófilos de bajo peso molecular.

- Se conocen dos tipos de receptores específicos de prostaglandina D₂, DP₁ y DP₂ (también denominados como DRTH₂). Se da a conocer que DP₁ es expresado en tejidos tales como médula ósea, cerebro, retina y órganos digestivos, células epiteliales respiratorias, músculo liso vascular, plaquetas y células tales como vasófilos, mientras que DP₂ es expresada en tejidos tales como médula ósea, cerebro, timo y corazón, células Th₂, y eosinófilos,
- 40 basófilos y monocitos. La prostaglandina D₂ producida principalmente de forma local por sintasas hematopoyéticas debido a diversos estímulos, que se une con estos receptores, tiene diversas acciones tales como la inhibición de la agregación plaquetaria, vasodilatación, potenciación de la permeabilidad vascular, producción incrementada de moco, contracción del músculo liso de las vías respiratorias, y movilización y activación de células presentadoras de antígenos, células Th₂, y eosinófilos. En particular, se piensa que participa en el comienzo y exacerbación de
- 45 enfermedades alérgicas y enfermedades inflamatorias.

- En enfermedades alérgicas, tales como asma bronquial y rinitis alérgica, los mastocitos con activados por la unión de antígenos con inmunoglobulina E, después se producen diversos mediadores inflamatorios por la activación de una cascada del ácido araquidónico, que se piensa que desarrolla un papel importante en la elucidación de reacciones alérgicas. Entre estos, la prostaglandina D₂ es el mediador inflamatorio producido en mayores
- 50 cantidades, y es detectada en concentración elevada en el fluido broncoalveolar de los asmáticos (documentos 1 y 2 no de patente). Además, se dio a conocer que la broncoconstricción se indujo simultáneamente por inhalación de prostaglandina D₂ en pacientes asmáticos pero no sujetos sanos (documento 3 no de patente). Además, a partir de los hechos de que las sintasas hematopoyéticas están muy expresadas en mastocitos o células inflamatorias en la mucosa nasal en rinitis alérgica, o pólipos nasales en sinusitis crónica, DP₁ y DP₂ también se expresan en los
- 55 eosinófilos infiltrados, y DP₂ se expresa en células T (documento 4 no de patente), y que en dermatitis atópica la proporción de células positivas a antígenos (CLA) de mantenimiento linfocíticas de la piel positivas a DP₂ es elevada, dependiendo de la gravedad de los síntomas (documento 5 no de patente), se piensa que la prostaglandina

D2 producida por la enzima hematopoyética desempeña un papel importante en el comienzo y exacerbación de enfermedades alérgicas (documentos 6-8 no de patente).

Recientemente, se ha dado a conocer que, en ratones transgénicos de prostaglandina D sintasa, se promovieron respuestas alérgicas (documento 9 no de patente), mientras que los ratones a los que se les inactivó el gen del receptor de prostaglandina D2 no mostraron respuestas alérgicas (documento 10 no de patente). También se dio a conocer que, en ratones deficientes en sintasa hematopoyética, la expansión de mionecrosis o daño cerebral traumático es también menor.

Por lo tanto, la prostaglandina D2 producida por estos dos tipos de enzimas, sintasas hematopoyéticas y sintasas de tipo lipocalina, participa en el comienzo y exacerbación de diversas enfermedades, incluyendo alergia, y en los mecanismos reguladores del cuerpo, de manera que se considera que las preparaciones farmacéuticas que puedan mejorar el exceso de producción son muy eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades.

Por ejemplo, como un inhibidor de la sintasa hematopoyética, se ha dado a conocer HQL-79 (4-bencidrilo-1-((3-(1H-tetrazol-5-il)-propil))piperidina) (documentos 11 y 12 no de patente). Aunque HQL-79 es un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor de histamina H1, se da a conocer que inhibe la inflamación de las vías respiratorias, tal como supresión de la infiltración eosinofílica en las vías respiratorias y la respuesta asmática retrasada en modelos asmáticos experimentales, no se puede afirmar que tenga actividad suficiente. Se ha descrito otro inhibidor de la prostaglandina D sintasa (documentos 8 y 9 de patente), y su actividad inhibidora enzimática supera la de HQL-79, pero tampoco tiene actividad suficiente.

Los agentes antialérgicos usados actualmente para prevenir o tratar trastornos alérgicos incluyen antihistaminas, inhibidores de la liberación de mediadores químicos, antagonistas de receptores de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de tromboxano A2 y antagonistas de receptores, inhibidores de citocinas Th2, e inmunosupresores (documento 13 no de patente). Sin embargo, no se puede afirmar que estos fármacos antialérgicos tengan suficiente acción médica, y puesto que algunos de ellos tienen efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia y adormecimiento, o provocan síntomas digestivos tales como diarrea, o provocan inmunosupresión, tienen aspectos problemáticos y no fáciles de usar. Además, aunque a menudo se emplean esteroides para el tratamiento no sólo para enfermedades alérgicas sino también para muchas enfermedades inflamatorias debido a su acción antiinflamatoria poderosa, pueden conducir a una mayor susceptibilidad a infección, tener un efecto adverso sobre el hueso, interferir con el crecimiento, y también provocar un fenómeno de rebote después de que se discontinúa su uso, de forma que tampoco son fáciles de usar.

Por otro lado, es de esperar que un inhibidor de prostaglandina D sintasa fuese un fármaco útil en la prevención y/o tratamiento de enfermedades alérgicas o inflamatorias en las que están implicados la prostaglandina D2 producida por sintasa hematopoyética o sus metabolitos.

Convencionalmente, los compuestos de bencimidazol se han estudiado ampliamente como agentes farmacológicos útiles.

Por ejemplo, en el documento 1 de patente (Publicación Internacional WO nº 2004017963), se describe un amplio intervalo de compuestos de bencimidazol, incluyendo 5-fenoxibencimidazol, como inhibidores del factor Xa de la coagulación de la sangre.

En el documento 2 de patente (JP-A 2004-067629), se describe un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como activadores funcionales de mitocondrias.

En el documento 3 de patente (Publicación Internacional WO nº 2003035065), se describe un amplio intervalo de compuestos bencimidazólicos, incluyendo un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol, como inhibidores de proteína cinasas.

En el documento 4 de patente (patente nº 2001-515482), se describe un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como inhibidores de FBP-asa.

En el documento 5 de patente (Publicación Internacional WO nº 2002076454), se describe un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como aplicaciones farmacéuticas de un agente antitumoral.

En el documento 6 de patente (JP-A 2000-026430), se describe un compuesto de 5-fenoxibencimidazol, en el que piridilo, furilo y tienilo son sustituyentes en la posición 2 del bencimidazol.

En el documento 7 de patente (Publicación Internacional WO nº 9965886), se describe un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como un repelente de insectos y de ácaros, en el que se describe un grupo tiazolilo como el anillo heterocíclico del sustituyente en la posición 2 del bencimidazol.

El documento BE-A-668024 describe fungicidas bencimidazólicos que están sustituidos en la posición 2 con un anillo aromático o con un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

El documento WO 98/39343 se refiere a inhibidores bencimidazólicos de fructosa-1,6-bifosfatasa que tienen, en la posición 2, un grupo éster fosfórico.

Lee K.J. et al., Canadian Journal of Chemistry 79(11), 2201, 1556-1561 describen una síntesis en fase sólida sin trazas de 5-benzoilbencimidazoles.

- 5 Documento 1 de patente: Publicación Internacional nº WO 2004017963
- Documento 2 de patente: Publicación de Patente Japonesa sin examinar nº 2004-067629
- Documento 3 de patente: Publicación Internacional nº WO 2003035065
- Documento 4 de patente: Publicación de Patente Japonesa sin examinar nº 2001-515482
- Documento 5 de patente: Publicación Internacional nº WO 2002076454
- 10 Documento 6 de patente: Publicación de Patente Japonesa sin examinar nº 2000-026430
- Documento 7 de patente: Publicación Internacional nº WO 9965886
- Documento 8 de patente: Publicación de Patente Japonesa sin examinar nº 2004-2248
- Documento 9 de patente: Publicación de Patente Japonesa sin examinar nº 2004-51600
- Documento 1 no de patente: J. Immunol., 129, 1627-1631 (1982)
- 15 Documento 2 no de patente: N. Eng. J. Med., 315, 800-804 (1986)
- Documento 3 no de patente: N. Eng., J. Med., 311, 209-213 (1984)
- Documento 4 no de patente: Prostaglandins & Other Lipid, Med. 73, 87-101 (2004)
- Documento 5 no de patente: J. Invest. Dermatol. 119, 609-616 (2002)
- Documento 6 no de patente: J. Immunol., 143, 2982-2989 (1989)
- 20 Documento 7 no de patente: J. Biol. Chem., 265, 371-375 (1990)
- Documento 8 no de patente: J. Biol. Chem., 270, 3239-3246 (1995)
- Documento 9 no de patente: J. Immunol., 168, 443-449 (2002)
- Documento 10 no de patente: Science, 287, 2013-2017 (2000)
- Documento 11 no de patente: Jpn. J. Pharmacol., 78, 1-10 (1998)
- 25 Documento 12 no de patente: Jpn. J. Pharmacol., 78, 11-22 (1998)
- Documento 13 no de patente: "Rinsho to Kenkyu (Japanese Journal of Clinical y Experimental Medicine)", vol. 79, nº 2, p. 30-33 (Febrero de 2002)

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

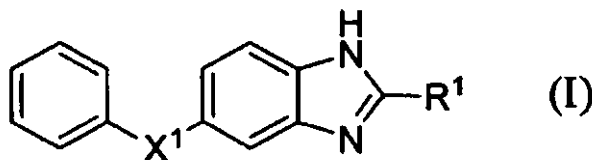
- 30 El principal objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto que muestre, a una dosis baja, un efecto inhibidor elevado sobre prostaglandina D sintasas, y en particular sobre prostaglandina D sintasas hematopoyéticas.
- Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una medicina con pocos efectos secundarios y con alta seguridad, siendo la medicina efectiva, debido a su acción inhibidora de prostaglandina sintasa, previniendo y/o
- 35 tratando enfermedades mediadas por prostaglandina D2, que es generada por una prostaglandina D sintasa, o sus metabolitos.

Medio para resolver los problemas

- Se ha realizado una intensa investigación sobre compuestos que tienen actividad inhibidora de prostaglandina D sintasa, y se ha encontrado que un nuevo compuesto bencimidazólico representado por la Fórmula (I), y sus sales,
- 40 tiene una acción inhibidora extremadamente excelente sobre prostaglandinas D sintasas. Se realizó una investigación adicional y se ha logrado la presente invención.

La presente invención proporciona un nuevo compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I), o una sal del mismo; un inhibidor de prostaglandina D sintasa que contiene el compuesto o sal como ingrediente activo; un agente para prevenir o tratar una enfermedad en la que participa prostaglandina D2 o un metabolito de la misma.

Apartado 1. Un compuesto bencimidazólico representado por la Fórmula (I)



en la que X¹ es oxígeno o carbonilo, y R¹ es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que puede tener 1 a 3 sustituyentes;

los sustituyentes en el anillo de pirrol o en el anillo de furano se seleccionan de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, cicloalquilo de C₃₋₇ que puede tener uno o más sustituyentes, alquenilo de C₂₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, y - (C=O)-R²;

R² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, o -NR³R⁴; y

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado que puede tener uno o más sustituyentes, o

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, y el grupo amino cíclico puede tener uno o más sustituyentes;

o una sal del mismo.

Apartado 2. El compuesto de bencimidazol o una sal del mismo según el apartado 1, en el que X¹ es carbonilo.

Apartado 3. El compuesto de bencimidazol o una sal del mismo según el apartado 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

R¹ es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que puede tener 1 a 3 sustituyentes, y

los sustituyentes en el anillo de pirrol o en el anillo de furano son cada uno halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, y -NR³R⁴, alquenilo de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por ciano, carboxi, y (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, o -(C=O)-R²;

R² es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, o -NR³R⁴;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y son cada uno hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, o

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente; y

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, que puede tener uno o más sustituyentes, o

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, teniendo

opcionalmente el grupo amino cíclico 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, formilo, carboxi, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes, (alcoxi C_{1-C6})carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes, y mono- o di(alquilo C_{1-C6})aminocarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes.

5 Apartado 4. El compuesto de bencimidazol o una sal del mismo según el apartado 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

R¹ es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que tiene 1 a 3 sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y

10 los sustituyentes unidos al anillo de pirrol o al anillo de furano se seleccionan de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, dimetilamino, y pirrolidinilo, etenilo que puede tener un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por ciano, carboxi, y (alcoxi C_{1-C6})carbonilo, y (C=O)-R²;

R² es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o -NR³R⁴; y

15 uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, fenilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por morfolino, isoxazolilo, indolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, y benzotiazolilo [el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes], o

20 R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, además del átomo de nitrógeno adyacente.

Apartado 5. El compuesto de bencimidazol o una sal del mismo según el apartado 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

25 R¹ es un anillo de furano que tiene 2 ó 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que tiene 2 ó 3 sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, siendo los sustituyentes en dos átomos de carbono del anillo de furano o del anillo de pirrol alquilo de C₁₋₆, y teniendo el átomo de carbono restante un átomo de hidrógeno enlazado al mismo, o ciano o -(C=O)-R² como un sustituyente enlazado al mismo;

30 R² es hidroxilo, alcoxi de C₁₋₃, o -NR³R⁴; y

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C₁₋₆, morfolino, isoxazolilo, indolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, o benzotiazolilo, o

35 -NR³R⁴ es pirrolidinilo, tiazolidinilo, pirazolinilo, morfolino, o piperazinilo.

Apartado 6. El compuesto de bencimidazol o una sal del mismo según el apartado 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

40 R¹ es un anillo de furano que tiene tres sustituyentes y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, o es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y

de los sustituyentes en el anillo de furano o en el anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son alquilo de C₁₋₃, y el sustituyente en la posición 2 es ciano o -(C=O)-R²;

R² es hidroxilo, etoxi, o -NR³R⁴; y

45 uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, o fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C₁₋₃, o

-NR³R⁴ es pirrolidinilo, pirazolinilo, o morfolino.

Apartado 7. El compuesto de bencimidazol o una sal del mismo según el apartado 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

R¹ es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y

5 de los sustituyentes en el anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son metilo, y el sustituyente en la posición 2 es -(C=O)-R²;

R² es hidroxilo, etoxi, o -NR³R⁴; y

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, o alcoxi de C₁₋₃, o

-NR³R⁴ es pirrolidinilo o morfolino.

10 Apartado 8. El compuesto de bencimidazol o una sal del mismo según el apartado 1, que es:

(4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetil-2-furanilcarbonil)pirrolidona,

ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico,

2-(2-ciano-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol,

N-(metoxi)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,

15 (N-metoxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,

N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,

N-(2-(2-piridil)etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,

((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)carbonil)morfolina,

((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)carbonil)pirazolina, o

20 (N,N-dimetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida.

Apartado 9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos según los apartados 1 a 8 y sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Apartado 10. Un inhibidor de prostaglandina D sintasa que comprende una cantidad efectiva de al menos uno de los compuestos según los apartados 1 a 8 y sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Apartado 11. Un agente para prevenir y/o tratar enfermedades alérgicas, comprendiendo el agente una cantidad efectiva de un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Apartado 12. Un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad inflamatoria, comprendiendo el agente una cantidad efectiva de un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Apartado 13. Un agente para prevenir y/o tratar enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, comprendiendo el agente una cantidad efectiva de un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Apartado 14. Un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para prevenir o tratar enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, o daño cerebral mediante administración a un paciente.

40 Apartado 15. Uso de un compuesto según uno cualquiera de los apartados 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedad alérgica e inflamatoria, enfermedad de Alzheimer, o daño cerebral.

Efectos de la invención

45 La presente invención proporciona un nuevo compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I) anterior o una sal del mismo, que es útil como un inhibidor de prostaglandina D sintasa, y en particular un inhibidor de sintasa hematopoyética.

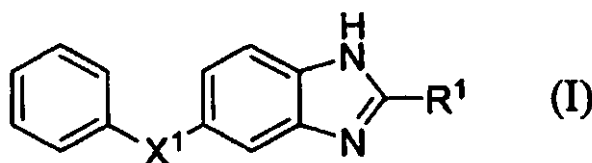
El compuesto bencimidazólico o su sal según la presente invención tiene excelente actividad inhibidora de prostaglandina D sintasa, y tiene una mayor actividad inhibidora frente a prostaglandina D sintasas hematopoyéticas que, por ejemplo, HQL-79, que es un inhibidor de enzima hematopoyética (véase el Experimento 1 dado más abajo).

- 5 De este modo, basado en su excelente actividad inhibidora de prostaglandina D sintasa, el compuesto bencimidazólico o su sal según la presente invención es útil como un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad en la que participa prostaglandina D2 o un metabolito de la misma, tal como enfermedad alérgica o una enfermedad inflamatoria, y como un inhibidor de la exacerbación para enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y se espera que tenga otros efectos útiles.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

- 10 Compuesto bencimidazólico de la presente invención

El compuesto bencimidazólico de la presente invención es un compuesto representado por la Fórmula (I).



- 15 en la que X¹ es oxígeno o carbonilo, R¹ es un anillo de furano que tiene uno o más sustituyentes, o un anillo de pirrol que puede tener uno o más sustituyentes, y en particular, R¹ es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que puede tener 1 a 3 sustituyentes;

los sustituyentes en el anillo de pirrol o en el anillo de furano se seleccionan de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, cicloalquilo de C₃₋₇ que puede tener uno o más sustituyentes, alquenilo de C₂₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, y -(C=O)-R²;

- 20 R² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, o -NR₃R₄; y

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado que puede tener uno o más sustituyentes, o

- 25 R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, y el grupo amino cíclico puede tener uno o más sustituyentes.

- 30 El compuesto bencimidazólico de la presente invención, que se representa mediante la Fórmula (I), es un compuesto nuevo y no se describe específicamente en los documentos mencionados anteriormente.

Por ejemplo, el documento 1 de patente (Publicación Internacional nº WO 2004017963) describe un amplio intervalo de compuestos bencimidazólicos, incluyendo un compuesto de 5-fenoxibencimidazol, como inhibidores del factor Xa de la coagulación de la sangre, pero no describe específicamente el compuesto bencimidazólico de la presente invención, que tiene un anillo de pirrol o un anillo de furano como sustituyente en la posición 2 del bencimidazol.

- 35 El documento 2 de patente (Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar nº 2004-067629) describe un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como activadores funcionales mitocondriales. Sin embargo, los compuestos descritos en el documento 2 de patente tienen fenilo, piridilo, o similar, como sustituyente en la posición 2 del bencimidazol, y de este modo son diferentes del compuesto de la presente invención, que tiene un anillo de pirrol o un anillo de furano como sustituyente en la posición 2 del bencimidazol.

- 40 El documento 3 de patente (Publicación Internacional nº WO 2003035065) describe un amplio intervalo de compuestos bencimidazólicos, incluyendo un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol, como inhibidores de proteína cinasas. Sin embargo, el documento 3 de patente no describe específicamente el compuesto bencimidazólico de la presente invención, que tiene un anillo de pirrol o un anillo de furano como sustituyente en la posición 2 del bencimidazol.

- 45 El documento 4 de patente (Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar nº 2001-515482) describe un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como inhibidores de FBP-asa. Sin embargo, los compuestos descritos en el documento 4 de patente son diferentes del compuesto de la presente invención, puesto

que los compuestos descritos tienen un grupo ácido fosfórico o un grupo éster fosfórico como sustituyente en el grupo furilo en la posición 2 del bencimidazol.

El documento 5 de patente (Publicación Internacional nº WO 2002076454) describe aplicaciones farmacéuticas de un compuesto de 5-fenoxibencimidazol y un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como agentes antitumorales, pero no describe específicamente el compuesto bencimidazólico de la presente invención, que tiene un anillo de pirrol o un anillo de furano como sustituyente en la posición 2 del bencimidazol.

El documento 6 de patente (Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar 2000-026430) describe un compuesto de 5-fenoxibencimidazol, y reivindica piridilo, furilo y tienilo como sustituyentes en la posición 2 del bencimidazol. Sin embargo, el compuesto del documento 6 de patente tiene un sustituyente en la posición 6 del bencimidazol, y a este respecto es diferente del compuesto de la presente invención, que no tiene un sustituyente en la posición 6 del bencimidazol.

El documento 7 de patente (Publicación Internacional nº WO 9965886) describe un compuesto de 5-benzoilbencimidazol como un repelente de insectos y de ácaros, y describe un grupo tiazolilo como anillo heterocíclico del sustituyente en la posición 2 del bencimidazol. El compuesto descrito en el documento 7 de patente es diferente del compuesto de la presente invención, puesto que el compuesto de la presente invención tiene un anillo de pirrol o un anillo de furano como sustituyente en la posición 2 del bencimidazol.

El compuesto representado por la Fórmula (I) se describe más abajo con más detalle.

De los compuestos de la presente invención, es preferible el compuesto (I) en el que X^1 es carbonilo.

El compuesto de la presente invención es típicamente un compuesto de bencimidazol representado por la fórmula (I) en la que:

X^1 es oxígeno o carbonilo;

R^1 es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que puede tener 1 a 3 sustituyentes, y

los sustituyentes en el anillo de furano o en el anillo de pirrol se seleccionan de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, cicloalquilo de C_{3-7} que puede tener uno o más sustituyentes, alqueno de C_{2-6} que puede tener uno o más sustituyentes, y $-(C=O)-R^2$;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, o $-NR^3R^4$; y

R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, amino, mono- o di(alquil C_{1-6})amino que puede tener uno o más sustituyentes, aro de C_{6-14} que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado que puede tener uno o más sustituyentes, o

R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente [el grupo amino cíclico puede tener uno o más sustituyentes].

Específicamente, una realización de la presente invención proporciona un compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I), en la que:

X^1 es carbonilo;

R^1 es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que puede tener 1 a 3 sustituyentes, y

los sustituyentes en el anillo de pirrol o en el anillo de furano son cada uno halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, y $-NR^3R^4$, alqueno de C_{2-6} que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por ciano, carboxilo, y (alcoxi C_{1-6})carbonilo, o $-(C=O)-R^2$;

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} , o $-NR^3R^4$;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes, y son cada uno hidrógeno o alquilo de C_{1-6} , o

R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente; y

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-6} , y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, amino, mono- o di(alquil C_1-C_6)amino que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C_{6-14} que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, que puede tener uno o más sustituyentes, o

R^3 y R^4 , tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, teniendo opcionalmente el grupo amino cíclico 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, formilo, carboxi, alquilo de C_{1-6} que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C_{6-14} que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, y mono- o di (alquil C_1-C_6)aminocarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes.

En esta memoria descriptiva y las reivindicaciones anejas, cuando una estructura "puede tener uno o más sustituyentes", la estructura puede tener uno o más "sustituyentes" en posiciones químicamente sustituibles. Además, en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones anejas, cuando una estructura "tiene uno o más sustituyentes", la estructura tiene uno o más "sustituyentes" en posiciones químicamente sustituibles.

El tipo, número, y posición de los sustituyentes que están presentes (o pueden estar presentes) en la estructura no están limitados. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de "sustituyentes" incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , alqueno de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-(C=O)-R^2$, $-NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, oxo, anillos heterocíclicos saturados o insaturados, arilo de C_{6-14} , etc. Cuando están presentes tales sustituyentes, su número es típicamente 1 a 3.

Ejemplos de "átomos de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

"Alquilo de C_{1-6} " es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, o similares.

"Cicloalquilo de C_{3-7} " es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similares.

"Alqueno de C_{2-6} " es, por ejemplo, etenilo, alilo, butenilo, butadienilo, hexatrienilo, o similares.

"Alcoxi de C_{1-6} " es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, etc.

R^2 en $-(C=O)-R^2$ es, por ejemplo, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , $-NR^3R^4$, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un arilo de C_{6-14} , o similares.

R^3 , R^4 , R^3 , y R^4 en $-NR^3R^4$ y $-NR^3R^4$ son iguales o diferentes, y son cada uno, por ejemplo, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , amino, mono- o di (alquil C_1-C_6)amino, (alcoxi C_1-C_6)carbonilo, mono- o di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado, arilo de C_{6-14} , o similares.

$-NR^3R^4$ y $-NR^3R^4$ pueden formar cada uno un grupo amino cíclico saturado o insaturado (en particular, pueden formar, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo amino cíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que puede tener, además del átomo de nitrógeno adyacente, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre). Los ejemplos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, imidazolilo, pirrolilo, imidazolidino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, imidazolinilo, pirazolinilo, pirazolilo, triazolilo, etc.

Los ejemplos de "anillos heterocíclicos saturados o insaturados" incluyen pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidino, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidino, piridazilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalilo, 2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-ilo, etc.

"Arilo de C_{6-14} " es, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, o similares.

"Mono- o di(alquil C_1-C_6)amino" es un grupo amino que tiene, como sustituyentes, uno o dos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, n-hexilamino, dimetilamino, metiletilamino, etilisobutilamino, etc.

"(Alquil C_1-C_6)carbonilo" es, por ejemplo, acetilo, propionilo, butiroilo, etc.

“(Alcoxi C₁-C₆)carbonilo” es, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, n-pentiloxycarbonilo, isopentiloxycarbonilo, neopentiloxycarbonilo, n-hexiloxycarbonilo, etc.

5 “Mono- o di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo” es, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, isopentilaminocarbonilo, neopentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, metiletilaminocarbonilo, etilisobutilaminocarbonilo, etc.

10 En la Fórmula (I), los ejemplos de sustituyentes que son poseídos por el anillo de furano representado por R¹ o que pueden ser poseídos por el anillo de pirrol representado por R¹ incluyen los sustituyentes antes mencionados, y son cada uno preferentemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, alquenilo de C₂₋₆, o -(C=O)-R² (el alquilo, cicloalquilo y alquenilo pueden tener además los sustituyentes antes mencionados); y más preferentemente halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, o -(C=O)-R² [el alquilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, y -NR³R⁴, y el alquenilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, carboxi, y (alcoxi C₁-C₆)carbonilo]. Aún más preferentemente, los sustituyentes que pueden ser poseídos por el anillo de pirrol representado por R¹ o los sustituyentes poseídos por el anillo de furano representado por R¹ son ciano, alquilo de C₁₋₆, o -(C=O)-R².

15 En la Fórmula (I), los ejemplos de “halógeno”, que es un sustituyente poseído por el anillo de furano representado por R¹ o que puede ser poseído por el anillo de pirrol representado por R¹ incluyen los átomos de halógeno antes mencionados, entre los cuales se prefieren flúor, cloro, y bromo. El número de tales átomos de halógeno es típicamente 1.

20 En la Fórmula (I), los ejemplos del “alquilo de C₁₋₆” del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes”, que es un sustituyente poseído por el anillo de furano representado por R¹, o que puede estar poseído por el anillo de pirrol representado por R¹, incluyen los grupos alquilo mencionados anteriormente. Los ejemplos preferibles incluyen alquilo de C₁₋₃, y los ejemplos más preferibles incluyen metilo y etilo. Los ejemplos de sustituyentes del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. Los ejemplos preferibles incluyen halógeno, hidroxilo, di(alquilC₁-C₆)amino, y anillos heterocíclicos saturados o insaturados, y los ejemplos más preferibles incluyen anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros que tienen un átomo de nitrógeno en la estructura anular como heteroátomo, tal como di(alquilC₁-C₆)amino, pirrolidinilo, etc. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

25 En la Fórmula (I), los ejemplos del “cicloalquilo de C₃₋₇” del “cicloalquilo de C₃₋₇ que puede tener uno o más sustituyentes”, que es un sustituyente poseído por el anillo de furano representado por R¹, o que puede estar poseído por el anillo de pirrol representado por R¹, incluyen los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente, entre los cuales son preferibles ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de sustituyentes del “cicloalquilo de C₃₋₇ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

30 En la Fórmula (I), los ejemplos del “alquenilo de C₂₋₆” del “alquenilo de C₂₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes”, que es un sustituyente poseído por el anillo de furano, o que puede estar poseído por el anillo de pirrol, incluyen los grupos alquenilo mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible el etenilo. Los ejemplos de sustituyentes del “alquenilo de C₂₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente, preferentemente 1 a 3 grupos seleccionados de entre el grupo constituido por ciano, carboxi, y (alcoxiC₁-C₆)carbonilo, y más preferentemente ciano. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

35 En la Fórmula (I), los ejemplos del “alquilo de C₁₋₆” del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R² en la Fórmula (I) incluyen los grupos alquilo mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible alquilo de C₁-C₃, y son más preferibles metilo y etilo. Los ejemplos de sustituyentes del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

40 Los ejemplos del “alcoxi de C₁₋₆” del “alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R² en la Fórmula (I) incluyen los grupos alcoxi mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible alcoxi de C₁-C₃, y son más preferibles metoxi y etoxi. Los ejemplos de los sustituyentes de “alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

45 Los ejemplos del “alquilo de C₁₋₆” representado por R³ y R⁴ en la Fórmula (I) incluyen los grupos alquilo mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible alquilo de C₁₋₃, y es más preferible metilo.

50 Los ejemplos del “grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente” representado por -NR³R⁴ en la Fórmula (I) incluyen azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperidínilo, imidazolilo, pirrolilo, hexametilénimino, imidazolidínilo,

oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, etc., entre los cuales es preferible pirrolidinilo.

Los ejemplos del “alquilo de C₁₋₆” del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R³ y R⁴ en la Fórmula (I) incluyen los grupos alquilo mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible alquilo de C₁₋₃, y son más preferibles metilo, etilo y propilo. Los ejemplos de sustituyentes del “alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente; los ejemplos preferibles incluyen cicloalquilo de C₃₋₇, alcoxi de C₁₋₆, di(alquilC_{1-C6})amino, (alquilC_{1-C6})carbonilamino, (alcoxiC_{1-C6})carbonilo, carboxi, anillos heterocíclicos saturados o insaturados (en particular, grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros, saturados o insaturados, que tienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno en la estructura anular, y que pueden tener un grupo oxo), fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, alcoxi de C₁₋₆, y metilendioxi; y los ejemplos más preferibles incluyen metoxi, dimetilamino, acetamida, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxi, pirrolidinilo, piperidinilo, piridilo, metilendioxifenilo, diclorofenilo, dimetoxifenilo, y 2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-ilo. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

Los ejemplos del “alcoxi de C₁₋₆” del “alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R³ y R⁴ en la Fórmula (I) incluyen los grupos alcoxi mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible alcoxi de C₁₋₃. Los ejemplos de sustituyentes del “alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

Los ejemplos del “mono- o di(alquilC_{1-C6})amino” del “mono- o di(alquilC_{1-C6})amino que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R³ y R⁴ incluyen los grupos mono- o di(alquilC_{1-C6})amino mencionados anteriormente. Los ejemplos de sustituyentes del “mono- o di(alquilC_{1-C6})amino que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

Los ejemplos del “arilo de C₆₋₁₄” del “arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R³ y R⁴ en la Fórmula (I) incluyen los grupos arilo mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible fenilo. Los ejemplos de sustituyentes del “arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente, entre los cuales son preferibles halógeno, ciano, y alcoxi de C₁₋₆, y es más preferible ciano. El número de tales sustituyentes es típicamente 1 a 3, y en particular 1.

Los ejemplos del “anillo heterocíclico saturado o insaturado” del “anillo heterocíclico saturado o insaturado que puede tener uno o más sustituyentes” representado por R³ y R⁴ en la Fórmula (I) incluyen los anillos heterocíclicos saturados o insaturados mencionados anteriormente; los ejemplos preferibles incluyen anillos heterocíclicos saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos; y los ejemplos más preferibles incluyen morfolino, isooxazolilo, indolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, y benzotiazolilo. Los ejemplos de sustituyentes del “anillo heterocíclico saturado o insaturado que puede tener uno o más sustituyentes” incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

Los ejemplos del “grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente” representado por -NR³R⁴ en la Fórmula (I) incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, homopiperidinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, pirrolilo, hexametilenoimino, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, etc. Los ejemplos preferibles incluyen un grupo amino cíclico saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que se forma junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y que puede tener, en la estructura anular, un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente. Los ejemplos más preferibles incluyen pirrolidinilo, tiazolidinilo, pirazolinilo, morfolino, piperazinilo, y piperidinilo; ejemplos todavía más preferibles incluyen pirrolidinilo, pirazolinilo, y morfolino; y ejemplos incluso más preferibles incluyen pirrolidinilo y morfolino.

Los ejemplos de sustituyentes que pueden ser poseídos por el “grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente” representado por -NR³R⁴ en la Fórmula (I) incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente, entre los cuales son preferibles (a) halógeno, (b) hidroxilo, (c) ciano, (d) nitro, (e) formilo, (f) carboxi, (g) alquilo de C₁₋₆, (h) arilo de C₆₋₁₄, (i) (alcoxiC_{1-C6})carbonilo, o (j) mono- o di(alquilC_{1-C6})aminocarbonilo. El alquilo (g), arilo (h), (alcoxiC_{1-C6})carbonilo (i), y mono- o di(alquilC_{1-C6})aminocarbonilo (j) pueden tener sustituyentes como se menciona anteriormente. El número de sustituyentes (en particular los sustituyentes (a) a (j) mencionados anteriormente) que pueden ser poseídos por el anillo heterocíclico saturado o insaturado es 1 ó 2, y en particular 1.

Los ejemplos de “halógeno (a)” incluyen los átomos de halógeno mencionados anteriormente.

Los ejemplos del “alquilo de C₁₋₆” del “alquilo de C₁₋₆ (g)”, que puede tener uno o más sustituyentes, incluyen los grupos alquilo mencionados anteriormente. Los ejemplos de sustituyentes del “alquilo de C₁₋₆”, que puede tener uno

o más sustituyentes, incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1 a 3.

Los ejemplos del "arilo" de "arilo de C₆₋₁₄ (h)", que puede tener uno o más sustituyentes, incluyen los grupos arilo mencionados anteriormente, entre los cuales es preferible fenilo. Los ejemplos de sustituyentes del "arilo de C₆₋₁₄", que puede tener uno o más sustituyentes, incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1 a 3.

Los ejemplos del "alcoxicarbonilo de C₁₋₆" de "(alcoxiC₁₋₆)carbonilo (i)", que puede tener uno o más sustituyentes, incluyen los grupos alcoxicarbonilo mencionados anteriormente, siendo preferible etoxicarbonilo. Los ejemplos de sustituyentes del "(alcoxiC₁₋₆)carbonilo", que puede tener uno o más sustituyentes, incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. El número de tales sustituyentes es típicamente 1 a 3.

Los ejemplos del "mono- o di(alquilC₁₋₆)aminocarbonilo (j)" que puede tener uno o más sustituyentes, incluyen los grupos "mono- o di(alquilC₁₋₆)aminocarbonilo" mencionados anteriormente. Los ejemplos de sustituyentes del "mono- o di(alquilC₁₋₆)aminocarbonilo", que puede tener uno o más sustituyentes, incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente. Los ejemplos preferibles incluyen di(alquilC₁₋₆)amino, alcoxi de C₁₋₆, y cicloalquilo de C₃₋₇, y los ejemplos más preferibles incluyen dimetilamino, metoxi y ciclohexilo. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

Entre los compuestos representados por la Fórmula (I), los siguientes compuestos son más preferibles.

(A) Un compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I), en la que:

X¹ es carbonilo;

R¹ es un anillo de furano que tiene 2 ó 3 sustituyentes, o es un anillo de pirrol que tiene 2 ó 3 sustituyentes así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, siendo los sustituyentes en dos átomos de carbono del anillo de furano o anillo de pirrol alquilo de C₁₋₆, y teniendo el átomo de carbono restante un átomo de hidrógeno enlazado al mismo, o ciano o -(C=O)-R² como sustituyente enlazado al mismo;

R² es hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, o -NR³R⁴; y

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C₁₋₆, morfolino, isooxazolilo, indolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, o benzotiazolilo, o -NR³R⁴ es pirrolidinilo, tiazolidinilo, pirazolinilo, morfolino, o piperazinilo;

o una sal del mismo.

(B) Un compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I), en la que:

X¹ es carbonilo;

R¹ es un anillo de furano que tiene tres sustituyentes y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, o es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y

de los sustituyentes en el anillo de furano o anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son alquilo de C₁₋₃, y el sustituyente en la posición 2 es ciano o -(C=O)-R²;

R² es hidroxilo, etoxi, o -NR³R⁴; y

uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, o fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C₁₋₃, o

-NR³R⁴ es pirrolidinilo, pirazolinilo, o morfolino;

o una sal del mismo.

(C) Un compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I), en el que:

X¹ es carbonilo;

R¹ es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y

de los sustituyentes de anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son metilo, y el sustituyente en la posición 2 es $-(C=O)-R^2$;

R^2 es hidroxilo, etoxi, o $-NR^3R^4$; y

5 uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-3} , y el otro es alquilo de C_{1-3} que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C_{1-3} , o

$-NR^3R^4$ es pirrolidinilo o morfolino;

o una sal del mismo.

10 En los Compuestos (A) a (C) descritos anteriormente, los ejemplos de sustituyentes del "alquilo de C_{1-3} que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen alcoxi de C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, acetamida, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, carboxi, un grupo heterocíclico saturado o insaturado (preferentemente anillos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros que tienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno en la estructura anular, teniendo opcionalmente los anillos heterocíclicos un grupo oxo); y más preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, piridilo, ó 2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-ilo], cicloalquilo de C_{3-7} , o fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi de C_{1-6} . El número de tales sustituyentes es 1.

15 En los Compuestos (A) y (B) descritos anteriormente, los ejemplos de sustituyentes de "alcoxi de C_{1-3} que puede tener uno o más sustituyentes" incluyen los sustituyentes antes mencionados. El número de tales sustituyentes es típicamente 1.

De los Compuestos (A) a (C), los Compuestos (A') a (C') mostrados a continuación son particularmente preferidos.

(A') Un compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I), en la que:

20 X^1 es carbonilo;

R^1 es un anillo de furano que tiene 2 ó 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que tiene 2 ó 3 sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, siendo los sustituyentes en dos átomos de carbono del anillo de furano o anillo de pirrol alquilo de C_{1-6} , y teniendo el átomo de carbono restante un átomo de hidrógeno enlazado al mismo, o ciano o $-(C=O)-R^2$ como sustituyente enlazado al mismo;

25 R^2 es hidroxilo, alcoxi de C_{1-6} , o $-NR^3R^4$; y

30 uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-3} , y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-3} que puede tener uno o más sustituyentes (el sustituyente del alquilo es alcoxi de C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino, acetamida, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, carboxi, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que tiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno en la estructura anular (teniendo opcionalmente el anillo heterocíclico un grupo oxo), cicloalquilo de C_{3-7} , o fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi de C_{1-6}), alcoxi de C_{1-3} , fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C_{1-3} , morfolino, isoxazolilo, indolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, o benzotiazolilo, o

$-NR^3R^4$ es pirrolidinilo, tiazolidinilo, pirazolinilo, morfolino, o piperazinilo;

35 o una sal del mismo.

(B') Un compuesto de bencimidazol representado por la fórmula (I), en la que:

X^1 es carbonilo;

40 R^1 es un anillo de furano que tiene tres sustituyentes, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, o es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y

de los sustituyentes en el anillo de furano y anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son alquilo de C_{1-3} , el sustituyente en la posición 2 es ciano o $-(C=O)-R^2$;

R^2 es hidroxilo, etoxi, o $-NR^3R^4$; y

45 uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-3} , y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C_{1-3} que puede tener uno o más sustituyentes (el sustituyente del alquilo es alcoxi de C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, acetamida, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, carboxi, pirrolidinilo, piperidinilo, piridilo, 2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-ilo, cicloalquilo de C_{3-7} , o fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi de C_{1-6}), alcoxi de C_{1-3} , o fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C_{1-3} , o

-NR³R⁴ es pirrolidinilo, pirazolinilo, o morfolino;

o una sal del mismo.

(C') Un compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I), en la que:

X¹ es carbonilo;

5 R¹ es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y

de los sustituyentes del anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son metilo, y el sustituyente en la posición 2 es -(C=O)-R²;

R² es hidroxilo, etoxi, o -NR³R⁴; y

10 uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes (el sustituyente del alquilo es alcoxi de C₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino, acetamida, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, carboxi, pirrolidinilo, piperidinilo, piridilo, 2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-ilo, cicloalquilo de C₃₋₇, o fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno y alcoxi de C₁₋₆, o alcoxi de C₁₋₃, o

-NR³R⁴ es pirrolidinilo o morfolino;

15 o una sal del mismo.

(D) Lo siguiente son ejemplos específicos de los compuestos representados por la Fórmula (I). En lo siguiente, los números en los paréntesis después de los nombres de los compuestos son números asignados a los compuestos obtenidos en los Ejemplos proporcionados aquí a continuación.

4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (2),

20 (4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetil-2-furanilcarbonil)pirrolidona (3),

N-(3,4-metilendioxfenil)metil-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (4),

2-(2-formil-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (8),

2-(2-acrilonitrilo-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (9),

ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (10),

25 N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (11),

4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (12),

2-(2-ciano-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (13),

N-(metoxi)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (14),

(N-metoxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (15),

30 N-(3-metoxipropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (16),

N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (17),

N-(2-acetamidoetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (18),

N-(2-etoxicarboniletil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (19),

N-(1-metoxicarbonilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (20),

35 N-(2-carboxietil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (21),

N-(1-carboximetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (22),

N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (23),

N-(2-piperidin-1-il-etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (24),

N-(ciclohexilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (25),

40 N-(5-metilisoxazol-3-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (26),

- N-(4-cianofenil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (27),
 N-(indol-5-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (28),
 N-(3,4-metilendioxfenil-1-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (29),
 N-(2,3-dihidrobencofuran-5-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (30),
 5 N-(benzotiazol-6-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (31),
 N-(3,4-etilendioxfenil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (32),
 N-(2-piridilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (33),
 N-(2-(2-piridil)etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (34),
 N-(3,4-diclorobencil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (35),
 10 N-(3,4-dimetoxibencil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (36),
 N-(3,4-metilendioxfenilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (37),
 N-(2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-il-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (38),
 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)pirrolidona (39),
 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)morfolina (40),
 15 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-fenilpiperazina (41),
 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)pirazolina (42),
 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-hidroxipiperidina (43),
 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-etoxicarbonilpiperidina (44),
 ácido ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxílico (45),
 20 N-dimetilaminoetil-1-(4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (46),
 N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-1-(4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (47),
 N-(3-dimetilaminopropil)-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (48),
 25 N-(3-metoxipropil)-1-(4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (49),
 N-ciclohexilmetil-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (50),
 (N,N-dimetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (64),
 (N-hidroxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (65),
 (N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (66),
 30 (N-hidroximetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (67),
 éster etílico del ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (68),
 ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (69),
 (4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-2-carbonil)pirrolidona (70),
 (4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-2-carbonil)morfolina (71),
 35 N-(2-(2-piridil)etil)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (72),
 N-(metoxi)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (73),
 (N-metoxi-N-metil)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (74),

2-(2-ciano-3,5-dimetilpirrol-4-il)-5-fenoxibencimidazol (75),
4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (76),
y sales de los mismos.

(E) De los compuestos representados por la Fórmula (I), los siguientes son particularmente preferibles.

- 5 (4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetil-2-furanilcarbonil)pirrolidona,
ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico,
2-(2-ciano-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol,
N-(metoxi)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
(N-metoxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
10 N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
N-(2-(2-piridil)etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)carbonil)morfolina,
((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)pirazolina,
(N,N-dimetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
15 y sales de los mismos.

Algunos de los Compuestos (I) de la presente invención pueden existir como tautómeros debido al anillo bencimidazólico, isómeros ópticos debido a átomos de carbono asimétricos (cuando están presentes átomos de carbono asimétricos), y/u otros isómeros. La presente invención comprende tales tautómeros e isómeros aislados, y mezclas de los mismos.

- 20 El Compuesto (I) de la presente invención comprende profármacos farmacéuticamente aceptables. Los profármacos farmacéuticamente aceptables son compuestos que tienen grupos funcionales que se pueden convertir, en condiciones químicas tales como solvólisis, o en condiciones fisiológicas, en grupos amino, hidroxilo, carboxi, carbonilo, o grupos funcionales similares del Compuesto (I), que es un ingrediente activo del agente farmacéutico de la presente invención. Los grupos funcionales representativos de profármacos incluyen grupos mencionados en
25 "Iyakuhi no Kaihatsu (Desarrollo de Fármacos)", vol. 7, p. 163-198, Hirokawa Publishing (1990).

- El Compuesto (I) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácidos o una sal con una base, y la presente invención también comprende tales sales, y en particular sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos específicos incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., o ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido glutámico, etc.; sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, etc., bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, meglumina, etanolamina, etc., o aminoácidos básicos tales como lisina, arginina, ornitina, etc.; y sales de amonio.

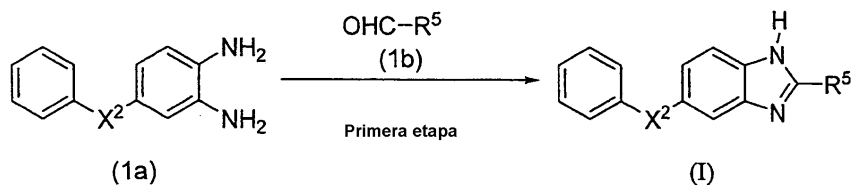
- 35 La invención comprende además los hidratos, solvatos, y polimorfos cristalinos, del Compuesto (I) de la presente invención, y sus sales.

Método para fabricar el compuesto de la invención

El compuesto expresado por la Fórmula (I) se puede fabricar mediante el método más abajo, por ejemplo.

[Primer método]

- 40 Esquema 1 de Reacción



En el Esquema 1 de Reacción anterior, R^5 indica el R^1 anterior, y X^2 indica el X^1 anterior (en lo sucesivo, ídem).

Este método de fabricación es un método para fabricar el compuesto mostrado en la Fórmula (I) haciendo reaccionar el derivado de fenilendiamina mostrado en la Fórmula (1a), o una sal del mismo, con un derivado aldehídico mostrado en la Fórmula (1b), vía un cierre de anillo normal.

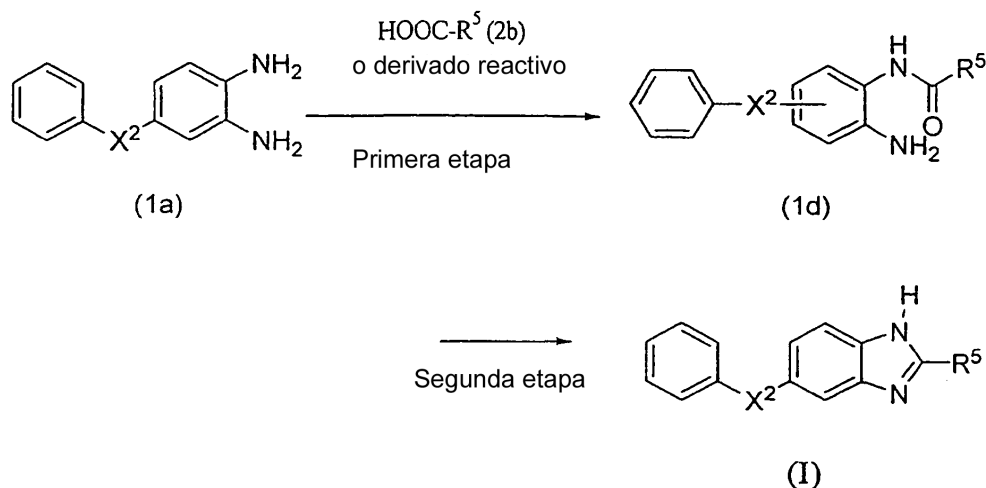
- 5 Esta reacción se lleva a cabo normalmente usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles, del derivado aldehídico mostrado en la Fórmula (1b) con respecto a un mol del derivado fenilendiamínico mostrado en la Fórmula (1a) en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, de hidrogenosulfito de sodio, ferricianuro potásico o cloruro férrico-oxígeno, en un disolvente que es inactivo para la reacción, por ejemplo un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, agua, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido y piridina, de 0°C a 180°C, y preferentemente de 50°C a 150°C.

- 15 Esta reacción también se puede llevar a cabo en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, de un ácido orgánico, tal como ácido fórmico o ácido acético, o un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, con relación a 1 mol del derivado fenilendiamínico mostrado en la Fórmula (1a), en un disolvente tal como un alcohol, nitrobenzono o ácido polifosfórico, de 0°C a 200°C, y preferentemente de 50°C a 180°C.

El derivado fenilendiamínico expresado por la Fórmula (1a) anterior es conocido en la técnica, o se puede fabricar según un método conocido en la técnica. Además, el derivado aldehídico expresado por la Fórmula (1b) anterior es conocido en la técnica, o se puede fabricar según un método conocido en la técnica.

[Segundo método]

- 20 Esquema 2 de Reacción



- 25 Este método es un método que implica una primera etapa de amidación del derivado fenilendiamínico mostrado en la Fórmula (1a), o una sal del mismo, con un derivado de ácido carboxílico mostrado en la Fórmula (2b), o un derivado reactivo del mismo, mediante un método normal para obtener un derivado acilaminobencénico mostrado en la Fórmula (1d), y una segunda etapa de fabricación del compuesto mostrado en la Fórmula (I) sometiendo el derivado acilaminobencénico mostrado en la Fórmula (1d) a una reacción de deshidratación.

<Primera etapa>

- 30 En la primera etapa, los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (2b) son ésteres activos, es decir, ésteres alquílicos normales que tienen 1-6 átomos de carbono, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y ésteres terc-butílicos, haluros de ácido tales como cloruros de ácido y bromuros de ácido, azidas de ácidos, N-hidroxibenzotriazol, y N-hidroxisuccinimida y p-nitrofenol y similares, y anhídridos de ácidos mixtos, tales como anhídridos de ácidos simétricos, ácidos alquilcarboxílicos y ácido p-toluenosulfónico.

- 35 Cuando se hace reaccionar el compuesto (2b) con un ácido libre, o cuando se hace reaccionar un éster activo o haluro de ácido sin aislarlo, se puede usar un agente de condensación tal como biciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, dietilfosforilazida, hidroccloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, o similar.

La reacción se lleva a cabo usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 2 moles, del derivado de ácido carboxílico mostrado en la Fórmula (2b), o un derivado reactivo del mismo, con respecto a 1 mol del derivado fenilendiamínico mostrado en la Fórmula (1a). Si se usa el agente de condensación anterior, su cantidad es 0,5 a 20

moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol del derivado fenilendiamínico mostrado en la Fórmula (1a). Aunque dependiente del derivado reactivo o agente de condensación usado, la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente que es inactivo para la reacción, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono; un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno; un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano; un éster, tal como acetato de etilo; un alcohol, tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; o piridina; de -20°C a 150°C, y preferentemente 0°C a 100°C.

La reacción puede transcurrir suavemente si se lleva a cabo en presencia de alrededor de 0,5 a 20 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles, de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, picolina, o lutidina, con respecto a 1 mol del derivado fenilendiamínico mostrado en la Fórmula (1a).

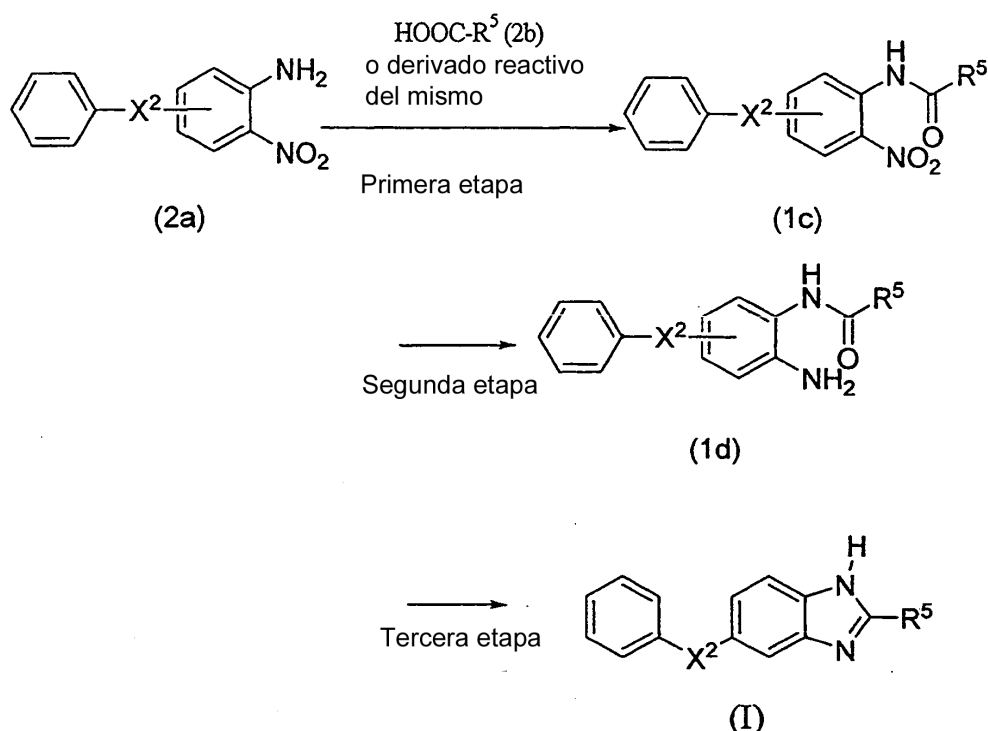
<Segunda etapa>

La reacción de deshidratación de la segunda etapa se puede llevar a cabo en un disolvente que es inactivo para la reacción, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, un hidrocarburo aromático, o un éter, o en ausencia de un disolvente, usando una cantidad catalítica o cantidad disolvente de ácido, de -20°C a 200°C, y preferentemente de 20°C a 180°C. El ácido usado puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, o similar.

El derivado de ácido carboxílico expresado por la fórmula (2b) anterior es conocido en la técnica, o se puede fabricar mediante un método conocido en la técnica.

[Tercer método]

Esquema 3 de Reacción



Este método es un método que implica una primera etapa de amidación del derivado aminonitrobencénico mostrado en la Fórmula (2a), o una sal del mismo, con un derivado de ácido carboxílico mostrado en la Fórmula (2b), o un derivado reactivo del mismo, mediante el método normal para obtener un derivado de acilaminonitrobenceno mostrado en la Fórmula (1c), una segunda etapa de someter el derivado acilaminonitrobencénico obtenido mostrado en la Fórmula (1c) a una reacción de reducción para obtener el derivado acilaminobencénico (1d), y una tercera etapa de fabricación del compuesto mostrado en la Fórmula (I) mediante una reacción de deshidratación.

La amidación de la primera etapa se puede llevar a cabo de forma similar a la primera etapa del segundo método.

La reacción de reducción de la segunda etapa se puede llevar a cabo en cualesquiera condiciones de reacción, con tal de que el grupo nitro se reduzca y se convierta en un grupo amino, pero las condiciones de reacción se deben de

seleccionar considerando la naturaleza de los otros grupos funcionales del derivado acilaminonitrobencénico (1c). Por ejemplo, se pueden usar 0,01 a 5 moles, y preferentemente 0,05 a 1 mol, de un metal que tiene propiedades reductoras, tal como hierro reducido, cloruro estannoso o cloruro férrico, en agua, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano en dioxano, o una mezcla de estos disolventes, con respecto a 1 mol del derivado acilaminonitrobencénico mostrado en la Fórmula (1c), en presencia de 1 a 30 moles, y preferentemente 3 a 10 moles, de una sal de amonio tal como cloruro de amonio o hidrato de hidrazina, de 0°C a 150°C, y preferentemente de 20°C a 120°C. Como alternativa, la reacción se lleva a cabo en presencia de 0,001 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,3 moles, de un metal que tiene propiedades reductoras, tal como paladio sobre un soporte de carbón, cloruro de platino o níquel Raney, con respecto a 1 mol del derivado acilaminonitrobencénico mostrado en la Fórmula (1c), en un alcohol, un éter, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un ácido orgánico tal como ácido fórmico o ácido acético, o una mezcla de estos disolventes, de 0°C a 120°C, y preferentemente de 20°C a 100°C, en una atmósfera de gas hidrógeno a presión normal o bajo compresión, o usando ácido fórmico, formiato de amonio o ciclohexano, o similar, como fuente de hidrógeno.

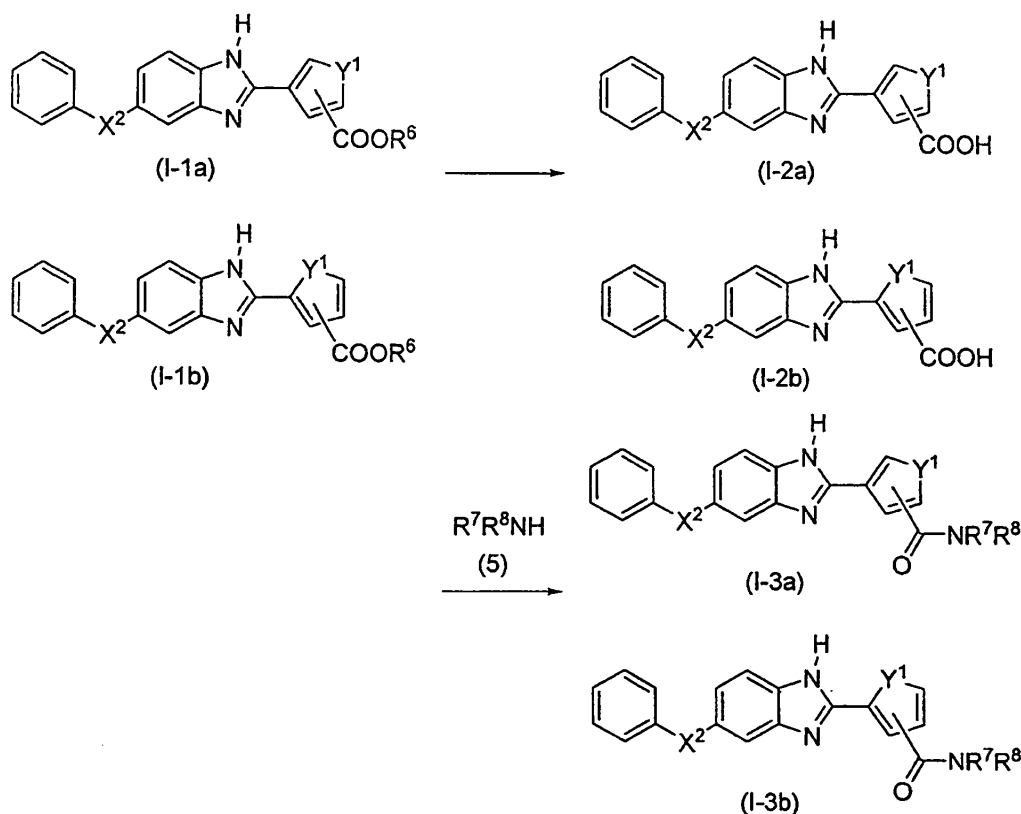
La reacción de deshidratación de la tercera etapa se puede llevar a cabo de forma similar a la segunda etapa del segundo método.

El derivado aminonitrobencénico expresado en la fórmula anterior (2a), y sus sales, son conocidos en la técnica, o se pueden fabricar según un método conocido en la técnica.

[Cuarto método]

En la invención, como se muestra mediante el siguiente Esquema 4 de Reacción, los compuestos que tienen grupos funcionales particulares se pueden convertir en otros compuestos de la invención modificando químicamente estos grupos.

Esquema 4 de Reacción



En el Esquema 4 de Reacción anterior, Y^1 indica un átomo de oxígeno o átomo de nitrógeno, R^6 puede ser cualquier grupo, con tal de que sea un grupo protector que se pueda usar con un ácido carboxílico, por ejemplo un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, NR^7R^8 indica el NR^3R^4 anterior, y X^2 indica el X^1 anterior (en lo sucesivo, ídem).

En el derivado que tiene un grupo (alcoxi C_1 - C_6)carbonilo mostrado en la Fórmula (I-1a e I-1b) (que se puede fabricar según cualesquiera de los Esquemas 1-3 de Reacción anteriores), después de fabricar los derivados de ácido carboxílico mostrados en (I-2a e I-2b) mediante desprotección del grupo éster, los derivados amídicos (I-3a e I-3b)

se pueden fabricar mediante condensación con el compuesto de amina mostrado en la Fórmula (5) usando un método normal.

Específicamente, en la primera etapa, la conversión en los derivados de ácido carboxílico mostrados en las Fórmulas (I-2a, I-2b), que se obtienen mediante desprotección de los grupos éster de los derivados mostrados en las Fórmulas (I-1a, I-1b), se realiza, dependiendo de la naturaleza de R^6 , llevando a cabo la reacción, por ejemplo en el caso de un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo y n-propilo, en presencia de 0,5 a 10 moles, y preferentemente 1 a 5 moles, de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, de -20°C a 150°C , y preferentemente de 0°C a 100°C , en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado no está limitado particularmente con tal de que no afecte a la reacción; por ejemplo, se pueden mencionar agua, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, éter isopropílico, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y dimetilsulfóxido, usándose estos independientemente o en mezcla.

En la segunda etapa, el compuesto amídico mostrado en las ecuaciones generales (I-3a, I-3b) se puede obtener condensando el derivado amino mostrado en la Fórmula (5), o una sal del mismo, con el derivado de ácido carboxílico mostrado en las Fórmulas (I-2a, I-2b), o un derivado reactivo del mismo, mediante un método normal.

Los ejemplos del derivado reactivo de los compuestos (I-2a, I-2b) son ésteres activos tales como haluros de ácido, por ejemplo cloruros de ácido o bromuros de ácido, azidas de ácido, N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida o p-nitrofenol o similar, y anhídridos de ácido mixtos, tales como anhídridos de ácido simétricos, ácido alquilcarboxílico o ácido p-toluenosulfónico.

Cuando se hace reaccionar el derivado de ácido carboxílico mostrado en las Fórmulas (I-2a, I-2b), o un derivado reactivo del mismo, con un ácido libre, o cuando un éster activo o haluro de ácido se hace reaccionar sin ser aislado, se puede usar un agente de condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, dietilfosforilazida, hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino, o similar.

La reacción se lleva a cabo usando 0,5 a 10 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles, del derivado de amina mostrado en la Fórmula (5), o una sal del mismo, con respecto a 1 mol del derivado de ácido carboxílico mostrado en las Fórmulas (I-2a, I-2b), o un derivado reactivo del mismo. Si se usa el agente de condensación anterior, su cantidad es 0,5 a 20 moles, y preferentemente 0,8 a 3 moles, con respecto a 1 mol del derivado de ácido carboxílico mostrado en las Fórmulas (I-2a, I-2b), o un derivado reactivo del mismo. Aunque dependiente del derivado reactivo o agente de condensación usado, la reacción se lleva a cabo normalmente en un disolvente que es inactivo a la reacción, por ejemplo un hidrocarburo halogenado tal como dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un éster tal como acetato de etilo, un alcohol tal como metanol, etanol, n-propanol o isopropanol, agua, acetoniitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, y piridina, de -20°C a 150°C , y preferentemente de 0°C a 100°C .

La reacción puede transcurrir de forma más suave si se lleva a cabo en presencia de 0,5 a 20 moles, y preferentemente 0,8 a 5 moles, de una base tal como diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, piridina, picolina, o lutidina, con respecto a 1 mol del derivado de ácido carboxílico mostrado en las Fórmulas (I-2a, I-2b), o un derivado reactivo del mismo.

El compuesto amínico mostrado en la Figura 5 es conocido en la técnica, o se puede obtener mediante un método conocido en la técnica.

Los intermedios de fabricación y el compuesto de la invención así obtenidos se pueden purificar por los medios de separación habituales conocidos en química sintética de extracción, precipitación, lavado por suspensión, recristalización, destilación y cromatografía en columna.

Composición farmacéutica

El compuesto mostrado en la Fórmula (I), y sus sales, pueden inhibir prostaglandina D sintasa, y en particular sintasa hematopoyética, y por lo tanto son útiles como un inhibidor de prostaglandina D sintasa, y en particular un inhibidor de prostaglandina D sintasa hematopoyética.

Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una dosis efectiva de al menos uno de los compuestos mostrados en la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéutico.

La invención proporciona además un compuesto mostrado en la Fórmula (I), y sus sales, que se pueden usar como un inhibidor de prostaglandina D sintasa, y en particular un inhibidor de prostaglandina D sintasa hematopoyética.

De este modo, puesto que tiene un efecto inhibidor de prostaglandina D sintasa, el compuesto mostrado en la Fórmula (I) y sus sales son útiles para prevenir o mejorar las afecciones indeseables provocadas por prostaglandina

D2 que se originan por esta enzima, o sus metabolitos. En particular, el compuesto mostrado en la Fórmula (I) y sus sales tienen un efecto inhibidor de sintasa hematopoyética, de manera que una composición farmacéutica que contenga este compuesto es útil en mamíferos, y específicamente el hombre, como un agente de prevención y/o terapéutico para enfermedades alérgicas, tales como asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, y alergias alimentarias.

El compuesto mostrado en la Fórmula (I) y sus sales son útiles como agentes de prevención y/o terapéuticos para enfermedades inflamatorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica, reumatismo articular, artritis degenerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel (psoriasis, eccema, eritema, síndrome prurítico, granos, etc.), inflamación muscular, distrofia muscular, restenosis post-PTCA, lesión por reperfusión, y reacción de rechazo de injerto, aunque estas no son exhaustivas.

Se puede esperar que el compuesto mostrado en la Fórmula (I) y sus sales eviten la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, y/o mejoren el pronóstico después del daño cerebral. Además, el compuesto mostrado en la Fórmula (I) y sus sales son útiles mejorando el tratamiento y prevención de problemas de secreción de moco, problemas reproductivos, trastornos de la coagulación de la sangre, dolor, problemas de visión, obesidad, inmunopatía y enfermedades autoinmunitarias. Además, puesto que puede inhibir la transformación neoplásica de las células y el crecimiento de tumores metastásicos, también es útil en terapia contra el cáncer, y en el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas debidas a prostaglandina D2 o sus metabolitos, tales como proliferación de fibroblastos, retinopatía diabética, y angiogénesis tumoral. Además, puesto que puede suprimir la contracción del músculo liso inducida por prostaglandina D2, también se puede usar en el tratamiento y/o prevención de infertilidad, dismenorrea, parto prematuro, y trastornos relacionados con eosinófilos-leucocitos.

Para aplicar el compuesto de la invención o sus sales al tratamiento o prevención de las enfermedades anteriores en mamíferos, incluyendo seres humanos, la dosis se varía por supuesto según el estado y gravedad de la enfermedad a tratar, el tipo de compuesto mostrado en la Fórmula (I), y su vía de administración. Además, varía también según la edad de cada paciente, el peso, el estado general de salud, sexo, comidas, tiempo de administración, velocidad de excreción, uso concomitante de otros fármacos, y respuesta. En general, se puede administrar oralmente o de forma no oral. En general, la dosis es una cantidad efectiva en el tratamiento de los trastornos anteriores. Por ejemplo, la dosis diaria es alrededor de 0,001 a aprox. 100 mg, y preferentemente 0,01 a 50 mg por kg de peso corporal de un mamífero, incluyendo el hombre. Sin embargo, se puede usar otra dosis, dependiendo del caso.

El compuesto de la invención o su sal se puede administrar oralmente o de forma no oral (para uso externo, inhalación, inyección subcutánea, inyección arterial o intravenosa, inyección intramuscular, instilación en la vejiga, instilación intercraneal, gotas para la nariz, colirios, lavado ocular, supositorios) mezclando una dosis efectiva con un excipiente farmacéuticamente permitido en forma de una preparación sólida, tal como un comprimido, cápsula, gránulo, polvo; una preparación líquida, tal como un jarabe o inyección; o una preparación externa, tal como un ungüento, loción, gel o crema.

Como el vehículo farmacéuticamente aceptable, se pueden mezclar diversos materiales vehículo convencionales orgánicos o inorgánicos usados como materiales de preparación farmacéutica, como un excipiente, lubricante, aglutinante o disgregante en preparaciones sólidas; o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente para dar isotonicidad, tampón, agente calmante o analgésico en preparaciones líquidas. Además, si es necesario, también se pueden usar aditivos para la preparación farmacéutica, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, y edulcorantes.

Como ejemplo adecuado de un excipiente, se pueden mencionar lactosa, D-manitol, almidón, celulosa cristalina, y ácido silícico anhidro ligero. Como ejemplo adecuado de lubricante, se pueden mencionar estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, o sílice coloidal. Como ejemplo adecuado de aglutinante, se pueden mencionar celulosa cristalina, azúcar blanca blanda, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o polivinilpirrolidona. Como ejemplo adecuado de desintegrante, se pueden mencionar almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, o carboximetilalmidón sódico. Como ejemplo adecuado de disolvente, se pueden mencionar agua para inyección, alcohol, polietilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, o aceite de maíz. Como ejemplo adecuado de agente solubilizante, se pueden mencionar polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, tris-aminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, o citrato de sodio. Como ejemplo adecuado de agente de suspensión, se pueden mencionar esteariltriethanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, o monoestearato de glicerina. Como ejemplo adecuado de tensioactivo, se pueden mencionar polímeros hidrófilos tales como polialcohol vinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa. Como ejemplo adecuado de tampón, se puede mencionar una disolución tamponante tal como fosfato, acetato, carbonato, o citrato. Como ejemplo adecuado de agente calmante, se puede mencionar alcohol bencílico. Como ejemplo adecuado de conservante, se pueden mencionar ésteres de p-hidroxibenzoato, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshiodoacético y ácido sórbico. Como ejemplo adecuado de un antioxidante, se pueden mencionar sulfatos y ascorbatos.

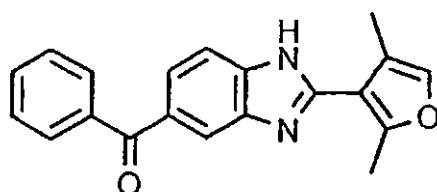
Ejemplos

La presente invención se describe con detalle más abajo con referencia a los Ejemplos.

En la siguiente descripción, los espectros de RMN ^1H se miden usando TMS (tetrametilsilano) como patrón interno, y los desplazamientos químicos se indican mediante δ (ppm). Con respecto a los desplazamientos químicos, se indican entre paréntesis los patrones de absorción, las constantes de acoplamiento (J) y los números de protones.

Los siguientes símbolos se usan para patrones de absorción: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, dd = doblete de doblete, m = multiplete, br = ancho, y brs = singlete ancho.

Además, los siguientes símbolos se usan para las fórmulas estructurales de los compuestos: Me = metilo, Et = etilo, y Ph = fenilo.

Ejemplo 15-Benzoil-2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-bencimidazol (1)

Se añadió ácido 2,4-dimetilfuran-3-carboxílico (30 mg, 0,21 mmoles) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (65 mg, 0,23 mmoles) a una disolución metanólica (3 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (43 mg, 0,19 mmoles) y se agitó toda la noche, y el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una mezcla de cloroformo/metanol (7:1) y carbonato de sodio saturado y se agitó durante 30 minutos, y después la mezcla se extrajo usando una mezcla de cloroformo/metanol (7:1). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio anhidro.

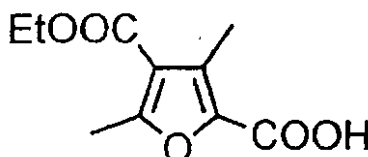
El residuo obtenido mediante concentración a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (cloroformo:metanol = 99:1). El aducto obtenido se disolvió en ácido acético (4 ml) y se agitó a 80°C toda la noche. La disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el residuo obtenido mediante concentración se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (cloroformo:metanol = 99:1) para producir 5-benzoil-2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-bencimidazol (22 mg, 35%) como un sólido marrón. Punto de fusión: 203-208°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,22 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,34-7,93 (m, 9H), 8,05 (br, 1H).

Ejemplo 24-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (2)

Ejemplo 2 (1)

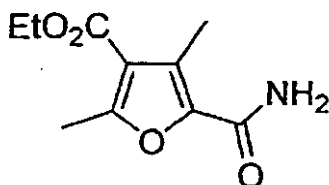
Ácido 3,5-dimetil-4-etoxicarbonilfuran-2-carboxílico (material de partida para el compuesto según el Ejemplo 2)



El éster etílico del ácido 2,4-dimetil-5-formilfuran-3-carboxílico (1,78 g, 9,1 mmoles), dado a conocer en las referencias, se disolvió en una mezcla de ácido acético (32 ml) y agua (8 ml). Se añadió a la disolución ácido amidosulfúrico (1,19 g, 12,2 mmoles), y se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió clorito de sodio y se agitó durante 2 horas, y tras añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió mediante filtración, dando de ese modo ácido 3,5-dimetil-4-etoxicarbonilfuran-2-carboxílico (1,01 g, 52%) como un sólido blanco.

RMN ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,33 (q, J = 7,3 Hz, 2H).

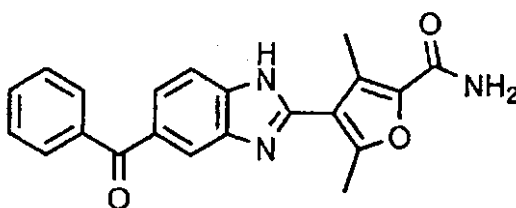
Ejemplo 2 (2)

3,5-Dimetil-4-etoxicarbonilfuran-2-carboxamida (intermedio para el compuesto según el Ejemplo 2)

Se añadió hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (248 mg, 1,30 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (199 mg, 1,30 mmoles) a una disolución piridínica (4 ml) del ácido 3,5-dimetil-4-etoxicarbonilfuran-2-carboxílico (250 mg, 1,18 mmoles) obtenido en el Ejemplo 2 (1). Después se añadió una disolución de amoníaco acuoso al 28% (0,19 ml, 11,8 mmoles), se calentó hasta 80°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente con agitación, y tras añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió mediante filtración, dando de ese modo 3,5-dimetil-4-etoxicarbonilfuran-2-carboxamida (176 mg, 71%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H).

Ejemplo 2 (3)

4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (2)

La 3,5-dimetil-4-etoxicarbonilfuran-2-carboxamida (176 mg, 0,83 mmoles) obtenida en el Ejemplo 2 (2) se disolvió en etanol (4 ml), y se añadieron 0,13 ml de una disolución acuosa 4N de hidróxido de sodio, y se agitó a 75°C durante 4 horas. La disolución se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente, y después de la evaporación se recogió un precipitado (ácido carboxílico bruto) mediante filtración y se usó directamente para la reacción subsiguiente.

El ácido carboxílico bruto (39 mg, 0,21 mmoles) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (65 mg, 0,23 mmoles) se añadieron a una disolución metanólica (3 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (43 mg, 0,19 mmoles) y se agitó toda la noche, y el disolvente se concentró a presión reducida. Una mezcla de cloroformo/metanol (7:1) y carbonato de sodio saturado se añadió al residuo y se agitó durante 30 minutos, y después la mezcla se extrajo usando una mezcla de cloroformo/metanol (7:1). La capa orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio anhidro.

El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (cloroformo:metanol= 99:1). El aducto obtenido se disolvió en ácido acético (4 ml) y se agitó a 80°C toda la noche. La disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el residuo obtenido mediante concentración se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (cloroformo:metanol = 99:1) para producir 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (42 mg, 62%) como un sólido amarillo.

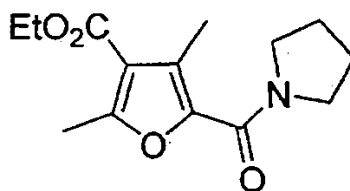
Punto de fusión: 143-146°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,67 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 5,76-6,22 (br, 2H), 7,85-7,47 (m, 9H).

Ejemplo 3(4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetil-2-furanilcarbonil)pirrolidina (3)

Ejemplo 3 (1)

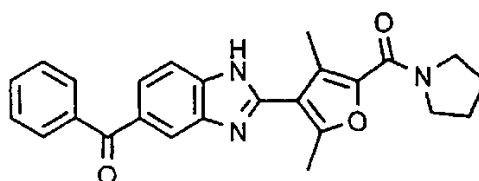
(3,5-Dimetil-4-etoxicarbonil-2-furanilcarbonil)pirrolidina (material de partida para el compuesto según el Ejemplo 3)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 (2), usando pirrolidina en lugar de amoníaco acuoso al 28%, se obtuvo (3,5-dimetil-4-etoxicarbonil-2-furanilcarbonyl)pirrolidina (89%) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,37 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,92 (br, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,62-3,73 (m, 4H), 4,31 (q, $J = 7,3\text{ Hz}$, 2H).

5 Ejemplo 3 (2)

(4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetil-2-furanilcarbonyl)pirrolidina (3)



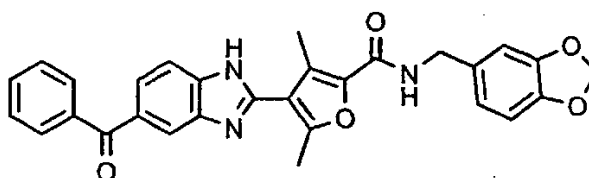
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 (3), usando (3,5-dimetil-4-etoxicarbonil-2-furanilcarbonyl)pirrolidina en lugar de 3,5-dimetil-4-etoxicarbonilfuran-2-carboxamida, se obtuvo (4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetil-2-furanilcarbonyl)pirrolidina (59%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 112-114°C

RMN ^1H (DMSO-d_6): δ (ppm) 1,85 (br, 4H), 2,44, 2,46 (s y s, total 3H), 2,58, 2,60 (s y s, total 3H), 3,46 (br, 2H), 3,74 (br, 2H), 7,42-7,99 (m, 8H), 12,56, 12,67 (s y s, total 1H).

Ejemplo 4

15 N-(3,4-Metilendioxifenil)metil-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (4)



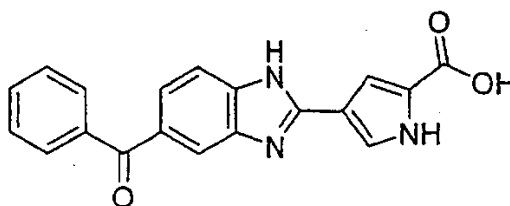
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, usando piperonilamina en lugar de pirrolidina, se obtuvo N-(3,4-metilendioxifenil)metil-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (87 mg, 87%) como un sólido amarillo claro.

20 Punto de fusión: 122-125°C

RMN ^1H (DMSO-d_6): δ (ppm) 2,51, 2,53 (s y s, total 3H), 2,58, 2,61 (s y s, total 3H), 4,28-4,32 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,75-6,89 (m, 3H), 7,42-7,99 (m, 8H), 8,71 (brs, 1H), 12,57, 12,68 (s y s, total 1H).

Ejemplo 5

Ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-pirrol-2-carboxílico (5)



Se añadió éster etílico del ácido pirrol-2-carboxílico (3,0 g), etanol (45 ml), nitrometano (45 ml), y cloruro de aluminio (7,2 g), y después se añadió gota a gota α,α -diclorometil metil éter (3,2 g) mientras se enfriaba con hielo. La mezcla resultante se dejó reposar a -20°C toda la noche. Después de que el material de partida desapareció, la mezcla se extrajo con éter dietílico y agua. La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida, y se secó a vacío. El sólido obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), y la disolución se añadió lentamente gota a gota a una disolución N,N-dimetilformamídica (30 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (4,6 g) e hidrogenosulfito de sodio (2,9 g) a 130°C . Después de calentar a 130°C durante 5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió a agua y se agitó. El precipitado se recogió mediante filtración, y se secó a vacío.

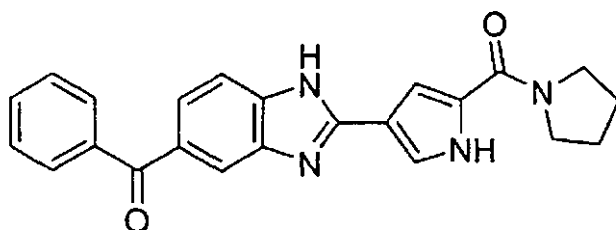
El sólido obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml), y después se añadió una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (15 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que el material de partida desapareció, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se neutralizó con una disolución de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración, y se calentó y se secó a vacío para producir ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-pirrol-2-carboxílico (5,3 g, 75%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: $239-241^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm): 7,40 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,55-7,77 (m, 8H), 7,87 (s, 1H), 12,3 (br, 1H).

Ejemplo 6

((4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-pirrol-2-il)-carbonil)pirrolidina (6)



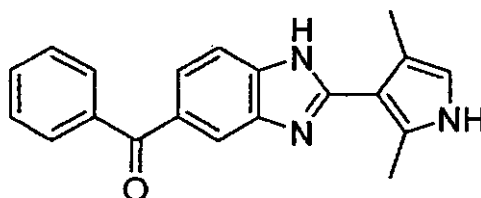
El ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-pirrol-2-carboxílico (130 mg) obtenido en el Ejemplo 5 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml) y piridina (2 ml). Se añadieron pirrolidina (56 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (112 mg), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (80 mg), y se agitó toda la noche a 80°C . Después de que el material de partida desapareció, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se añadió gota a gota a agua. El precipitado se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para producir ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-pirrol-2-il)-carbonil)pirrolidina (118 mg, 78%) como un sólido rojo.

Punto de fusión: $160-162^{\circ}\text{C}$

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,86-2,04 (m, 4H), 3,48-3,92 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,55-7,77 (m, 9H), 12,0 (br, 1H), 12,8 (br, 1H).

Ejemplo 7

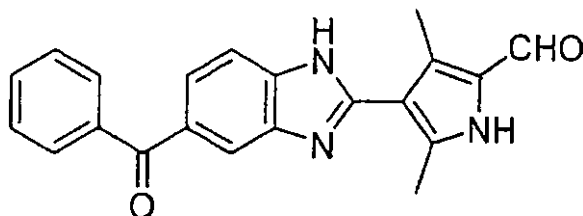
2-(2,4-Dimetil-pirrol-3-il)-5-benzoilbencimidazol (7)



Se añadieron 3,4-diaminobenzofenona (1,48 g) e hidrogenosulfito de sodio (0,87 g) a N,N-dimetilacetamida (5 ml) a 130°C , y se agitaron durante 5 minutos. Se añadió 2,4-dimetil-3-formil-pirrol (1,03 g) y se agitó a 130°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó, y, tras añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para producir 2-(2,4-dimetil-pirrol-3-il)-5-benzoilbencimidazol (1,78 g, 81%) como un sólido marrón.

Punto de fusión: $207-214^{\circ}\text{C}$

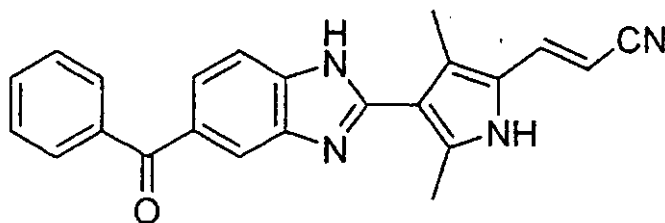
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,79 (s, 1H), 7,55-7,88 (m, 8H), 11,15 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

Ejemplo 82-(2-Formil-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (8)

5 Se añadió lentamente gota a gota cloruro de fosforilo (2,43 g) a N,N-dimetilformamida (15,9 g) a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla, se añadió lentamente gota a gota una disolución N,N-dimetilformamídica del 2-(2,4-dimetil-pirrol-3-il)-5-benzoilbencimidazol (2,5 g) obtenido en el Ejemplo 7. Después de agitar durante 2 horas, se añadieron 50 ml de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, se calentó hasta 80°C, y se agitó durante 2 horas. Después de que el material de partida desapareció, la mezcla de reacción se añadió lentamente a agua, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se secó a vacío para producir 2-(2-formil-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (1,63 g, 60%) como un sólido marrón.

Punto de fusión: 253-255°C

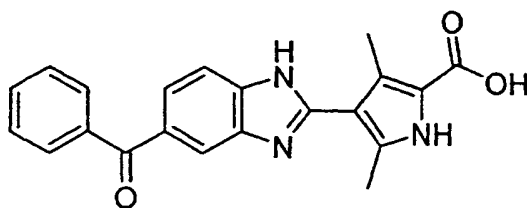
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,53 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 7,54-7,80 (m, 7H), 7,93 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 12,30 (br, 1H).

Ejemplo 92-(2-Acrilonitrilo-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (9)

15 El 2-(2-formil-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (105 mg) obtenido en el Ejemplo 8 se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadieron cianometilfosfonato de dietilo (54 mg) y metóxido de sodio (33 mg), y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianometilfosfonato de dietilo adicional (54 mg), y se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución 0,1 N de ácido clorhídrico, y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (5 ml) y se lavó con agua (2 ml). La capa orgánica resultante se concentró, y el residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (cloroformo:acetato de etilo = 1:1), y se secó a vacío para producir 2-(2-acrilonitrilo-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (61,6 mg, 55%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 201-203°C

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,36 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 5,79 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,48.-7,98 (m, 10H), 11,85 (s, 1H).

Ejemplo 10Ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (10)

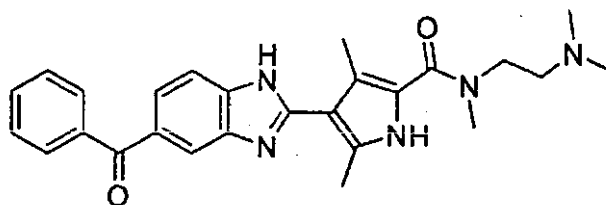
Se añadieron hidrogenosulfito de sodio (1,0 g) y éster etílico del ácido 3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxílico (1,5 g) a una disolución N,N-dimetilacetamídica (20 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (1,6 g), y la mezcla se calentó hasta 120°C y se agitó durante 10 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió carbonato de sodio al 5% (60 g) y se agitó a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en etanol (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), y se añadió una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (20 ml) y se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de que el material de partida desapareció, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se neutralizó con una disolución 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración para producir ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (2,3 g, 90%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 192-194°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,49 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 7,49-8,01 (m, 8H), 11,63 (brs, 1H), 11,68-12,57 (br, 1H).

Ejemplo 11

N-Metil-N-(2-dimetilaminoetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (11)

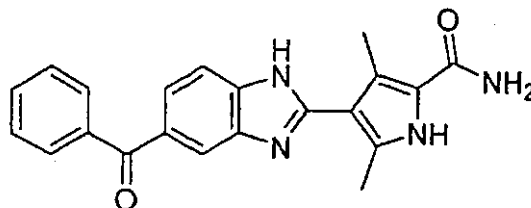


Se añadió hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (88 mg, 0,46 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,46 mmoles) a una disolución piridínica (2 ml) del ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (150 mg, 0,42 mmoles) obtenido en el Ejemplo 10. Se añadió N,N,N'-trimetiletilendiamina (43 mg, 0,42 mmoles) a la disolución resultante, y se calentó. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 60°C (temperatura interna), y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 98:2) para producir N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (112 mg, 61%) como un amorfo amarillo claro.

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,17 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,45, 2,47 (s y s, total 3H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,51 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H), 7,56-7,89 (m, 8H), 7,89 (brs, 1H), 12,00, 12,14 (brs y brs, total 1H).

Ejemplo 12

4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (12)



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando una disolución de amoníaco 7 N en metanol en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (55%) como un sólido marrón oscuro.

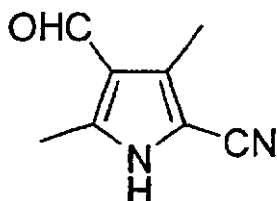
Punto de fusión: 188-190°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,47 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 6,99 (br, 2H), 7,54-7,77 (m, 7H), 7,91 (s, 1H), 11,4 (s, 1H), 12,02-12,39 (br 1H).

Ejemplo 13

2-(2-Ciano-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (13)

Ejemplo 13 (1)

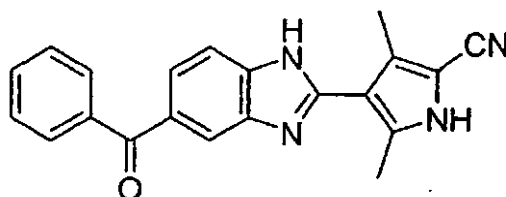
5-Ciano-2,4-dimetilpirrol-3-carboxialdehído

Se añadió gota a gota oxícloruro de fósforo (10,2 ml, 110 mmoles) a N,N-dimetilformamida (8,04 g, 110 mmoles), y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución N,N-dimetilformamídica (25 ml) de 2-ciano-3,5-dimetilpirrol (12,0 g, 100 mmoles) dado a conocer en *Synthesis*, 1999, 46, durante un período de 30 minutos. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se vertió en agua helada (aproximadamente 500 g) y se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio sólido. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (acetato de etilo:cloroformo = 1:20 hasta 1:5) para producir 5-ciano-2,4-dimetilpirrol-3-carboxialdehído (7,96 g, 54%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 208-210°C

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,46 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 9,10 (brs, 1H), 9,97 (s, 1H).

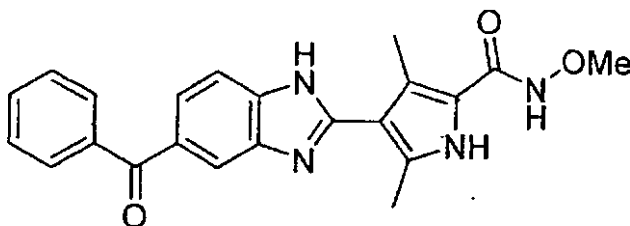
Ejemplo 13 (2)

2-(2-Ciano-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (13)

Se disolvió 3,4-diaminobenzofenona (6,37 g, 30 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (90 ml), y después se añadió hidrogenosulfito de sodio (3,43 g, 33 mmoles) a la disolución. Mientras se calentaba la mezcla hasta 130°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución N,N-dimetilacetamídica (20 ml) del 5-ciano-2,4-dimetilpirrol-3-carboxialdehído (4,89 g, 33 mmoles) obtenido en el Ejemplo 13 (1). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 12 horas, y después se añadieron agua e hidrogenocarbonato de sodio saturado al residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico, y se secó a vacío. El sólido bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:50 hasta 1:15) para producir 2-(2-ciano-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol (7,85 g, 77%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 159-163°C

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,41 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 7,52-7,98 (m, 8H), 12,12-12,48 (br, 2H).

Ejemplo 14N-(Metoxi)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (14)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando hidrocloreto de O-metilhidroxilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(metoxi)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (60%) como un sólido marrón oscuro.

Punto de fusión: 203-205°C

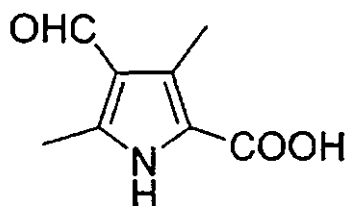
- 5 RMN ¹H: (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,45, 2,45, 2,47, 2,48 (s y s y s y s, total 6H), 3,71 (s, 3H), 7,56-7,95 (m, 8H), 10,75, 10,77 (s y s, total 1H), 11,46, 11,50 (s y s, total 1H), 12,14, 12,28 (s y s, total 1H).

Ejemplo 15

(N-Metoxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (15)

Ejemplo 15 (1)

- 10 Ácido 3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxílico



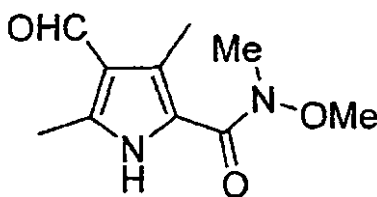
- 15 Se suspendió éster etílico del ácido 3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxílico (19,52 g, 100 mmoles), dado a conocer en las referencias, en etanol (100 ml) y una disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (100 ml, 200 mmoles), y después se agitó durante 4 horas en condiciones de reflujo. Después de terminar la reacción, se añadieron 200 ml de agua y 100 ml de una disolución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, con enfriamiento con hielo. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico, y se secó a presión reducida para producir ácido 3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxílico (16,18 g, 97%) como un sólido marrón claro.

Punto de fusión: 233-237°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,45 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 9,90 (s, 1H), 11,95 (brs, 1H), 12,58 (br, 1H).

- 20 Ejemplo 15 (2)

(N-Metoxi-N-metil)-3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxamida

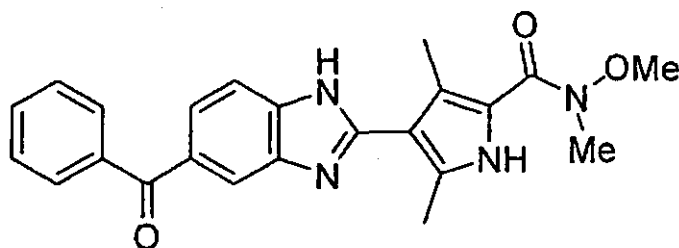


- 25 El ácido 3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxílico (10,0 g, 60 mmoles) obtenido en el Ejemplo 15 (1) se suspendió en N,N-dimetilformamida (120 ml). A esta suspensión se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (9,65 g, 63 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (12,65 g, 66 mmoles), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (7,02 g, 72 mmoles), y trietilamina (12,6 ml, 90 mmoles) con enfriamiento con hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, agua, y cloruro de sodio saturado, y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y el residuo obtenido
- 30 mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (acetato de etilo:cloroformo = 1:10 hasta 1:3) para producir (N-metoxi-N-metil)-3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxamida (6,32 g, 50%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 129-131°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,55 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 9,43 (brs, 1H), 10,04 (s, 1H).

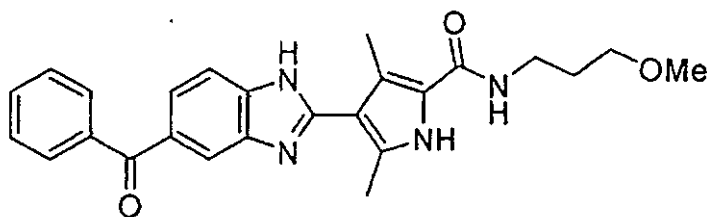
- 35 Ejemplo 15 (3)

(N-Metoxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (15)

Se disolvió 3,4-diaminobenzofenona (5,31 g, 25 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (70 ml), y se añadió hidrogenosulfito de sodio (2,86 g, 27,5 mmoles) a la disolución. Mientras se calentaba la mezcla hasta 130°C con agitación, se añadió gota a gota una disolución N,N-dimetilacetamídica (15 ml) de la (N-metoxi-N-metil)-3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxamida (5,78 g, 27,5 mmoles) obtenida en el Ejemplo 15 (2). La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 16 horas, y después se añadieron agua e hidrogenocarbonato de sodio saturado al residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y éter dietílico, y después se secó a vacío. El sólido bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:100 hasta 1:20) para producir (N-metoxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (7,25 g, 72%) como un sólido amarillo claro.

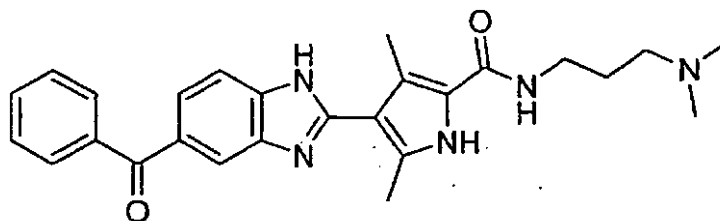
Punto de fusión: 127-132°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,43 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 7,50-8,00 (m, 8H), 11,31 (brs, 1H), 12,20 (br, 1H).

Ejemplo 16N-(3-Metoxipropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (16)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 3-metoxipropilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3-metoxipropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (61%) como un sólido blanco. Punto de fusión: 256-258°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,73-1,79 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 7,42 (br, 1H), 7,59-7,93 (m, 8H), 11,37 (brs, 1H), 12,09, 12,24 (brs y brs, total 1H).

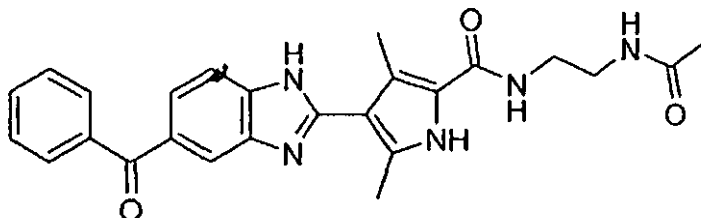
Ejemplo 17N-(3-Dimetilaminopropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (17)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando N,N-dimetil-1,3-propanodiamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (51%) como un sólido blanco. Punto de fusión: 238-248°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,63-1,69 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,31 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,27-3,32 (m, 2H), 7,54-7,93 (m, 9 H), 11,38 (s, 1H), 12,10, 12,24 (s y s, total 1H).

Ejemplo 18

N-(2-Acetamidoetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (18)



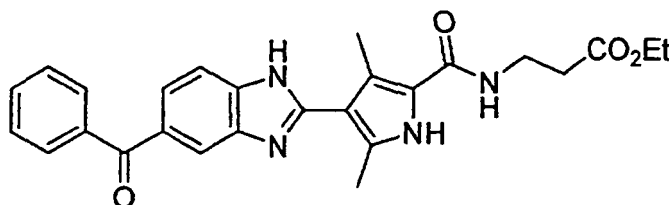
5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando N-acetiletilendiamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(2-acetamidoetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (67%) como un sólido blanco. Punto de fusión: 272-273°C

10 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,82 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,20-3,23 (m, 2H), 3,29-3,32 (m, 2H), 7,46-7,98 (m, 10 H), 11,35, 11,39 (brs y brs, total 1H), 12,10, 12,25 (s y s, total 1H).

Ejemplo 19

N-(2-Etoxicarboniletil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (19)



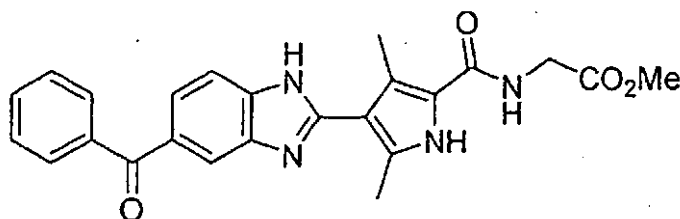
15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando hidrocloreto del éster etílico de β -alanina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(2-etoxicarboniletil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (65%) como un sólido púrpura.

Punto de fusión: 135-137°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,20 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,58 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 2H), 3,48-3,50 (m, 2H), 4,09 (q, $J = 7,0\text{ Hz}$, 2H), 7,36-7,98 (m, 10H), 11,4 (br, 1H).

Ejemplo 20

N-(1-Metoxicarbonilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (20)



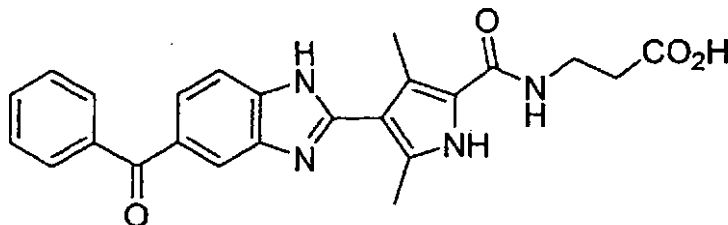
25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando hidrocloreto del éster metílico de glicina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(1-metoxicarbonilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (65%) como un sólido púrpura.

Punto de fusión: 149-151°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,48 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,03 (d, $J = 5,9\text{ Hz}$, 2H), 7,37-8,02 (m, 9H), 11,55 (br, 1H).

Ejemplo 21

N-(2-Carboxietil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (21)



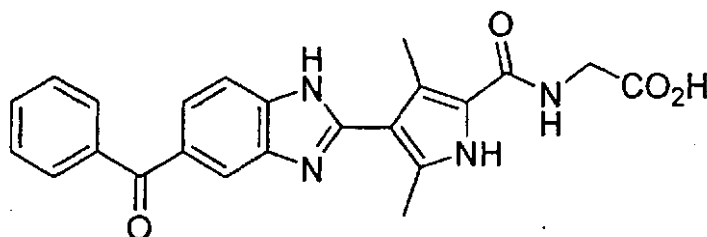
La N-(2-etoxicarbonietil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (300 mg) obtenida en el Ejemplo 19 se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml), y se añadió una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (10 ml) a la disolución, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución 4 N de ácido clorhídrico, y después el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se secó a vacío para producir N-(2-carboxietil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (211 mg, 75%) como un sólido púrpura.

Punto de fusión: 256-258°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,40-2,50 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,38-3,53 (m, 2H), 7,54-7,95 (m, 10H), 11,60 (br, 1H).

Ejemplo 22

N-(1-Carboximetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (22)



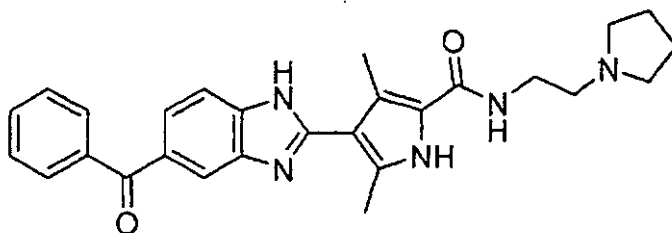
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, usando N-(1-metoxicarbonilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida en lugar de N-(2-etoxicarbonietil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida, se obtuvo N-(1-carboximetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (67%) como un sólido púrpura.

Punto de fusión: 274-276°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,47 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,79 (brs, 2H), 7,55-7,97 (m, 10H), 11,9 (br, 1H).

Ejemplo 23

N-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (23)

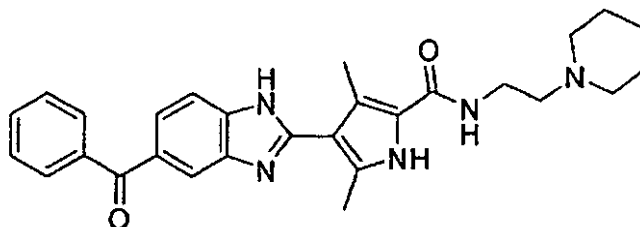


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 1-(2-aminoetil)-pirrolidina en lugar de N,N,N'-trimetiletiletilendiamina, se obtuvo N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (43%) como un amorfo amarillo claro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,70 (br, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,57 (br, 4H), 2,71 (br, 2H), 3,48 (br, 2H), 6,96 (br, 1H), 7,46-8,19 (m, 9H), 10,36 (s, 1H).

Ejemplo 24

N-(2-Piperidin-1-il-etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (24)



5

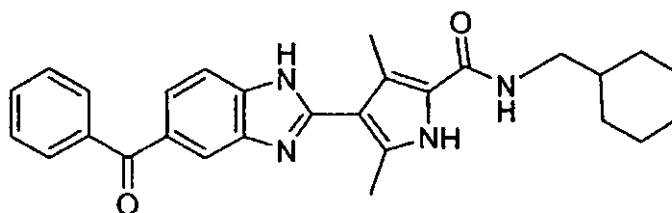
Seguendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 1-(2-aminoetil)-piperidina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(2-piperidin-1-il-etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (71%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 230-237°C

10 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1,39 (br, 2H), 1,51 (br, 4H), 2,40-2,50 (m, 5H), 2,97-3,00 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 2H), 7,27 (br, 1H), 7,56-7,93 (m, 8H), 11,45 (br, 1H), 12,1, 12,25 (s y s, total 1H).

Ejemplo 25

N-(Ciclohexilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (25)



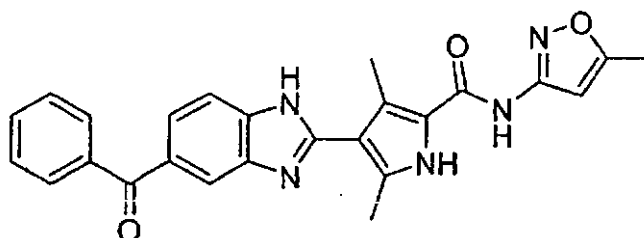
15 Seguendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando ciclohexilmetilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(ciclohexilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (73%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 254-255°C

20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 0,91-0,97 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 3H), 1,51 (br, 1H), 1,63-1,75 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,55-7,90 (m, 9H), 11,36 (s, 1H).

Ejemplo 26

N-(5-Metilisoxazol-3-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (26)



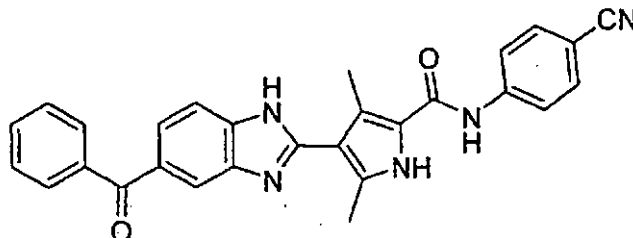
25 Seguendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 3-amino-5-metilisoxazol en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(5-metilisoxazol-3-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (45%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 271-273°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,41 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 7,59-7,99 (m, 8H), 8,11 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 12,56 (s, 1H).

Ejemplo 27

5 N-(4-Cianofenil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (27)



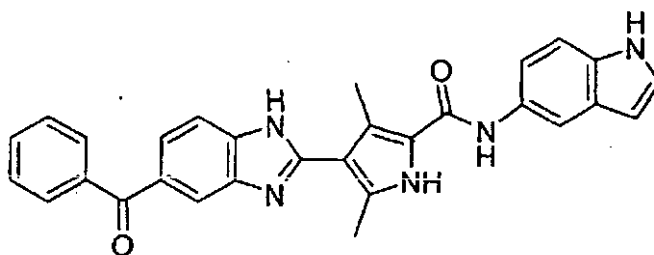
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 4-cianoanilina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(4-cianofenil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (38%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 252-254°C

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,51 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,58-8,07 (m, 12H), 10,6 (br, 1H).

Ejemplo 28

N-(Indol-5-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (28)



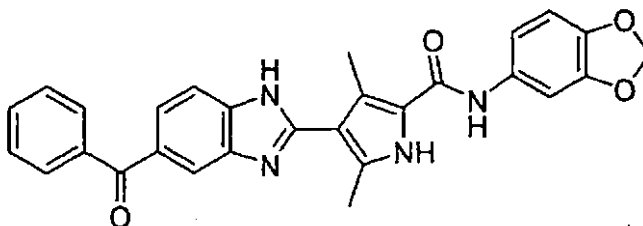
15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 5-aminoindol en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(indol-5-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (63%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 167-169°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,53, 2,55 (s y s, 3H), 2,58, 2,59 (s y s, 3H), 6,40 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,56-7,95 (m, 9H), 9,30 (d, J = 4,9Hz, 1H), 11,00 (brs, 1H), 11,56, 11,60 (s y s, total 1H), 12,14, 12,29 (s y s, total 1H).

20 Ejemplo 29

N-(3,4-Metilendioxfifenil-1-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (29)



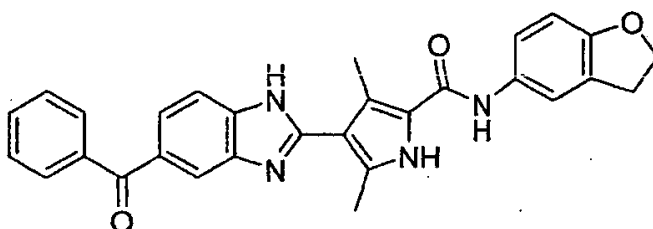
25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 3,4-metilendioxfanilina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3,4-metilendioxfifenil-5-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (55%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 160-162°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,52 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,1, 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55-7,77 (m, 8H), 7,91 (brs, 1H), 9,41 (s, 1H).

Ejemplo 30

5 N-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (30)



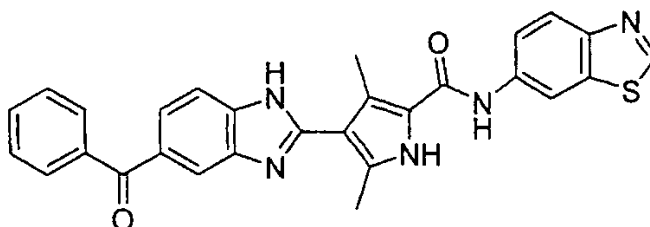
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 2,3-dihidro-5-aminobenzofurano en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (63%) como un sólido amarillo claro.

10 Punto de fusión: 170-172°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,50 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,19 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,52 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,55-7,91 (m, 9H), 11,56 (br, 1H), 12,14, 12,28 (s y s, total 1H).

Ejemplo 31

N-(Benzotiazol-6-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (31)



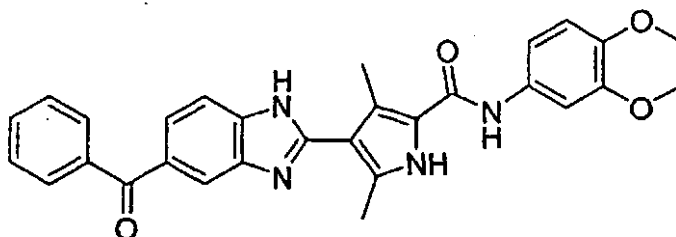
15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 6-aminobenzotiazol en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(benzotiazol-6-il)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (75%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 155-157°C

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,55 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 7,55-8,08 (m, 11H), 8,62 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

Ejemplo 32

N-(3,4-Etilendioxiifenil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (32)



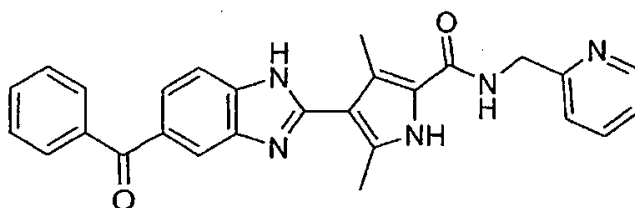
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 3,4-etilendioxianilina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3,4-etilendioxifenil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (63%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 145-147°C

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,53 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,13-4,30 (m, 4H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55-7,98 (m, 8H), 9,32, 9,34 (s y s, total 1H), 11,55, 11,59 (s y s, total 1H), 12,14, 12,29 (s y s, total 1H).

Ejemplo 33

N-(2-Piridilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (33)

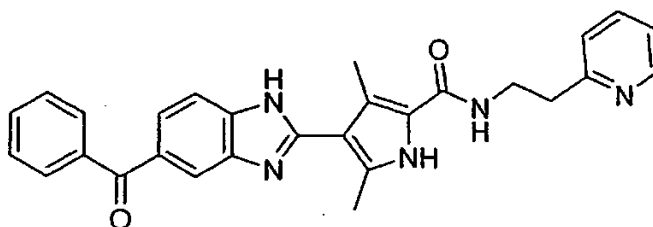


10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 2-aminometilpiridina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(2-piridilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (87%) como un amorfo amarillo claro.

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,48, 2,50 (s y s, total 3H), 2,55, 2,57 (s y s, total 3H), 4,59 (br, 2H), 7,28-8,05 (m, 12H), 8,53 (s, 1H), 11,51 (br, 1H), 12,14, 12,28 (s y s, total 1H).

Ejemplo 34

N-(2-(2-Piridil)etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (34)



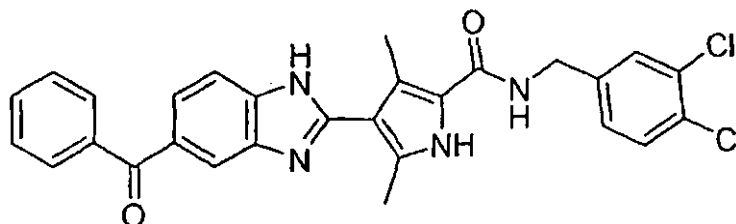
20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 2-(2-aminoetil)piridina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(2-(2-piridil)etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (54%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 237,5-243,9°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,99-3,03 (m, 2H), 3,62-3,64 (m, 2H), 7,23-7,92 (m, 12H), 8,53 (br, 1H), 11,4 (s, 1H), 12,1 (s, 1H).

Ejemplo 35

N-(3,4-Diclorobencil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (35)



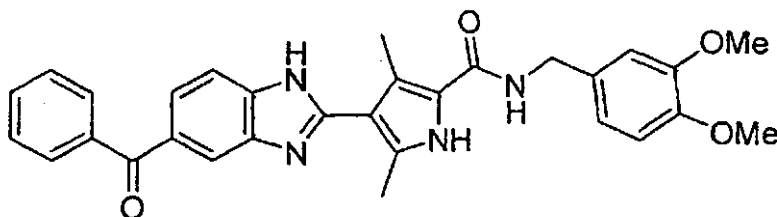
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 3,4-diclorobencilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3,4-diclorobencil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (63%) como un sólido púrpura.

Punto de fusión: 141-143°C

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,48 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,46 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,27-8,15 (m, 12H), 11,51 (s, 1H).

Ejemplo 36

N-(3,4-Dimetoxibencil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (36)



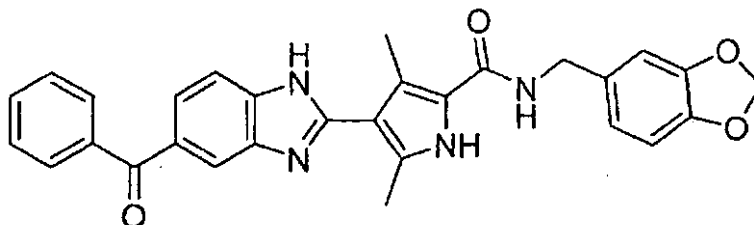
- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 3,4-dimetoxibencilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3,4-dimetoxibencil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (68%) como un sólido púrpura.

Punto de fusión: 120-122°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,47 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,41 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 6,85-6,98 (m, 3H), 7,55-7,95 (m, 8H), 11,44 (brs, 1H).

- 15 **Ejemplo 37**

N-(3,4-Metilendioxfenilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (37)



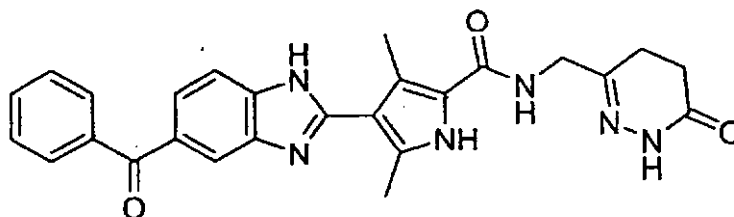
- 20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando piperonilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3,4-metilendioxfenilmetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (56%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 165-167°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,47 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,38 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,81-6,93 (m, 3H), 7,55-7,77 (m, 7H), 7,90 (brs, 1H).

Ejemplo 38

- 25 N-(2,3,4,5-Tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-il-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (38)



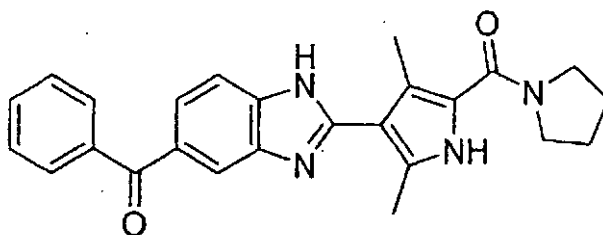
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 6-aminometil-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo N-(2,3,4,5-tetrahidro-3-oxo-piridazin-6-il-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (14%) como un sólido rojo claro.

Punto de fusión: 287°C

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,29-2,33 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 4,10 (s, 2H), 7,56-7,93 (m, 8H), 10,60 (s, 1H), 11,48 (br, 1H), 12,13, 12,28 (s y s, total 1H).

Ejemplo 39

((4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)pirrolidina (39)



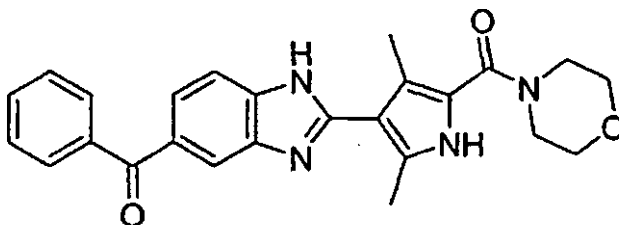
- 10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando pirrolidina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)pirrolidina (73%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 155-157°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,85 (br, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,48 (br, 4H), 7,55-7,77 (m, 8H), 7,89 (s, 1H), 11,3 (s, 1H).

15 Ejemplo 40

((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)morfolina (40)



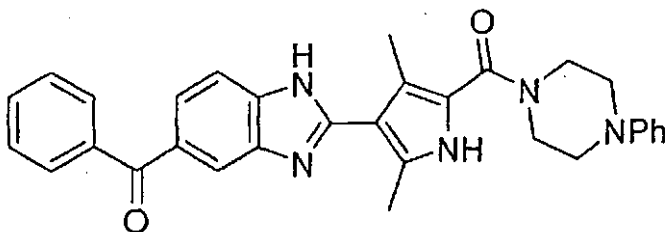
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando morfolina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)morfolina (65%) como un sólido amarillo claro.

- 20 Punto de fusión: 201-203°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,30 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,54 (brs, 4H), 3,61 (brs, 4H), 7,55-7,76 (m, 8H), 7,91 (s, 1H), 11,51 (brs, 1H).

Ejemplo 41

((4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-fenilpiperazina (41)



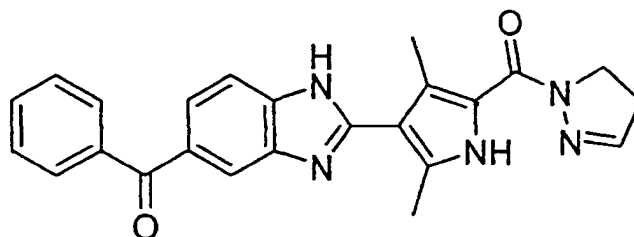
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 1-fenilpiperazina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-fenilpiperazina (70%) como un sólido ocre.

Punto de fusión: 145-147°C

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,33 (s, 3H), 2,23-2,57 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,01-3,54 (m, 4H), 3,70 (br, 2H), 6,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15-7,28 (m, 2H), 7,55-8,08 (m, 8H), 11,43 (brs, 1H).

Ejemplo 42

((4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)pirazolina (42)



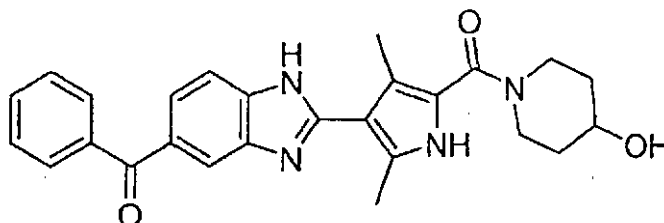
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando pirazolina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)pirazolina (73%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 148-150°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 2,47 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,85-3,00 (m, 2H), 3,79-3,93 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,54-7,80 (m, 7H), 7,91 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 12,23 (br, 1H).

Ejemplo 43

15 ((4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-hidroxipiperidina (43)



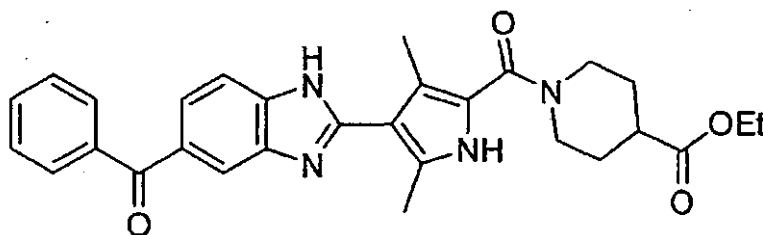
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando 4-hidroxipiperidina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-hidroxipiperidina (55%) como un sólido amarillo claro.

20 Punto de fusión: 288-290°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,27-1,48 (m, 2H), 1,69-1,87 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,14-3,35 (m, 2H), 3,65-3,97 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 7,52-7,96 (m, 8H), 11,43 (s, 1H), 11,85-12,33 (br, 1H).

Ejemplo 44

((4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-etoxicarbonilpiperidina (44)



25

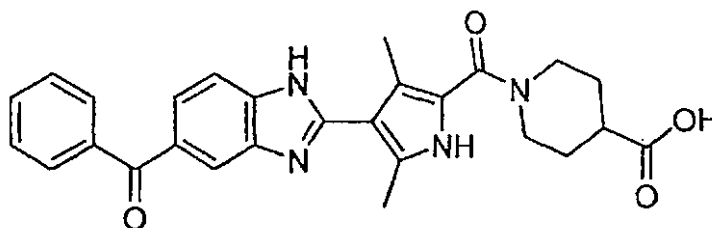
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando éster etílico del ácido isonipecótico en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-etoxicarbonilpiperidina (72%) como un sólido marrón.

Punto de fusión: 272-274°C

- 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,74 (br, 2H), 1,97 (br, 2H), 2,35 (brs, 3H), 2,54 (br, 3H), 2,58-2,59 (m, 1H), 3,06-3,11 (br, 2H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,22 (br, 2H), 7,47-8,15 (m, 8H), 10,52 (br, 1H), 11,53, 11,60 (s y s, total 1H).

Ejemplo 45

Ácido ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxílico (45)



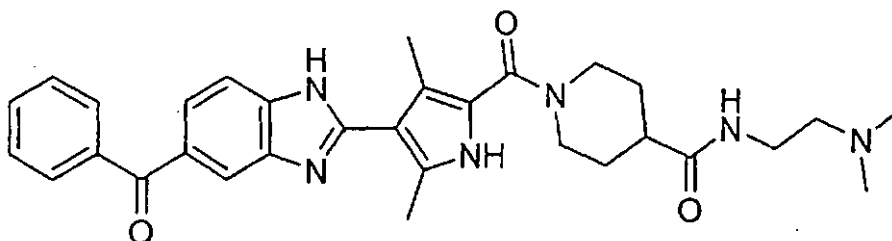
- 10 Una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (16,2 ml, 16,2 mmoles) se añadió a una disolución etanólica (15 ml) de la ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)-4-etoxicarbonilpiperidina (4,19 g, 10,8 mmoles) obtenida en el Ejemplo 44, y se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación, y después se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N (12 ml, 16,2 mmoles). El
15 precipitado se recogió mediante filtración, y se secó a presión reducida para producir ácido ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxílico (3,02 g, 78%) como cristales blancos.

Punto de fusión: 267-271°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,74 (m, 2H), 1,98 (d, J = 10 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,58-2,59 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 10, 10 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,49-8,11 (m, 8H), 10,39 (br, 1H), 11,50 (br, 1H).

20 Ejemplo 46

N-Dimetilaminoetil-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (46)



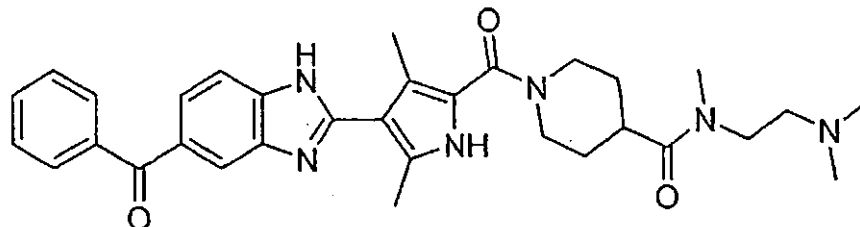
- 25 Se añadieron hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (31 mg, 0,16 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (25 mg, 0,16 mmoles) a una disolución piridínica (4 ml) del ácido ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxílico (70 mg, 0,15 mmoles) obtenido en el Ejemplo 45. Se añadió N,N-dimetiletilendiamina (13 mg, 0,15 mmoles) a la mezcla de reacción, y se calentó. La mezcla de reacción se agitó a 60°C (temperatura interna) durante 10 horas, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 98:2) para producir N-dimetilaminoetil-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (44 mg, 55%) como cristales
30 blancos.

Punto de fusión: 258-260°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,48-1,72 (m, 4H), 2,13 (s, 6H), 2,26 (brs, 3H), 2,42, 2,46 (brs y brs, total 3H), 2,94-3,18 (m, 3H), 3,32 (br 4H), 4,09 (br, 2H), 7,55-7,90 (m, 8H), 11,42, 11,46 (s y s, total 1H), 12,02, 12,17 (s y s, total 1H).

Ejemplo 47

N-Metil-N-(2-dimetilaminoetil)-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (47)



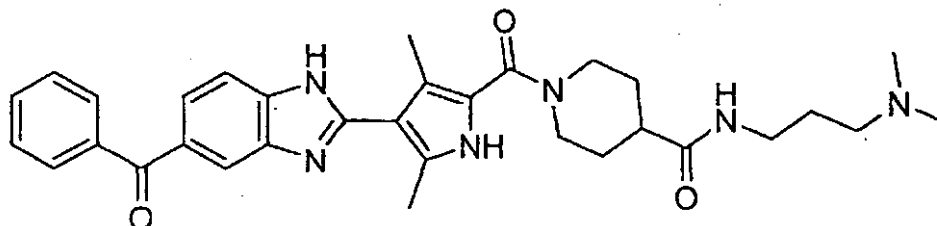
- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46, usando N,N,N'-trimetiletilendiamina en lugar de N,N-dimetiletilendiamina, se obtuvo N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (68%) como cristales blancos.

Punto de fusión: 264-266°C

- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,75 (br, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,32, 2,34 (s y s, total 3H), 2,40 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 2,47 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 2,52, 2,54 (s y s, total 3H), 2,85 (br, 1H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,42-3,44 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 7,51-8,07 (m, 8H), 11,14 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

Ejemplo 48

N-(3-Dimetilaminopropil)-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (48)



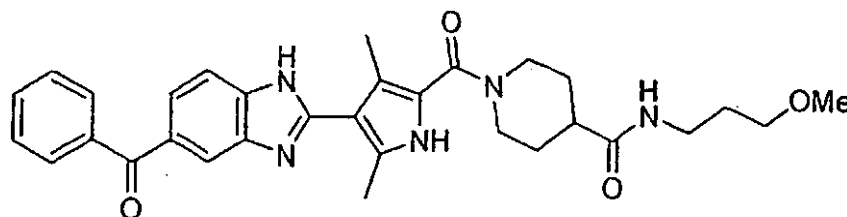
- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46, usando N,N-dimetil-1,3-propanodiamina en lugar de N,N-dimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3-dimetilaminopropil)-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (41%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 247-251°C

- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 1,49-1,73 (m, 6H), 2,10 (s, 6H), 2,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,27, 2,28 (s y s, total 3H), 2,39, 2,50 (s y s, total 3H), 2,95-3,12 (m, 5H), 4,11 (br, 2H), 7,56-7,91 (m, 8H), 11,42, 11,46 (brs y brs, total 1H), 12,02, 12,17 (s y s, total 1H).

Ejemplo 49

N-(3-Metoxipropil)-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (49)



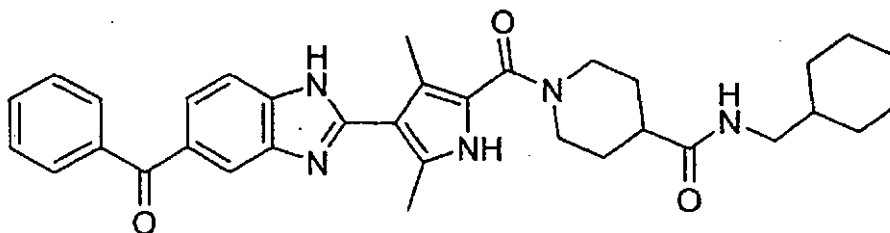
- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46, usando 3-metoxipropilamina en lugar de N,N-dimetiletilendiamina, se obtuvo N-(3-metoxipropil)-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (98%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 289-291°C

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,72-1,87 (m, 6H), 2,34, 2,36 (s y s, total 3H), 2,37 (m, 1H), 2,53, 2,55 (s y s, total 3H), 3,03 (dd, $J = 12,7, 12,7$ Hz, 2H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,46 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,32 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 6,82 (brs, 1H), 7,48-7,82 (m, 7H), 8,00, 8,16 (s y s, total 1H), 10,41, 10,46 (brs y brs, total 1H), 11,50, 11,56 (brs y brs, total 1H).

5 Ejemplo 50

N-Ciclohexilmetil-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (50)



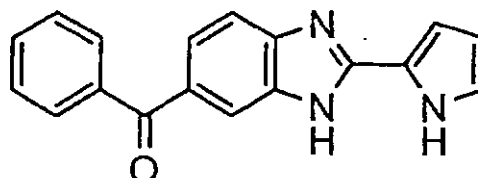
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46, usando ciclohexilmetilamina en lugar de N,N-dimetiletildiamina, se obtuvo N-ciclohexilmetil-1-((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-carbonil)piperidin-4-carboxamida (64%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 274-276°C

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,71-1,86 (m, 4H), 1,95 (br, 5H), 2,33, 2,34 (s y s, total 3H), 2,53, 2,54 (s y s, total 3H), 2,59 (br, 2H), 2,99 (br, 5H), 3,30 (br, 4H), 4,29 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 7,47-7,80 (m, 8H), 7,98, 8,12 (s y s, total 1H), 10,78, 10,82 (brs y brs, total 1H), 11,67, 11,75 (br y br, total 1H).

15 Ejemplo 51

5-Benzoil-2-(pirrol-2-il)-bencimidazol (51)



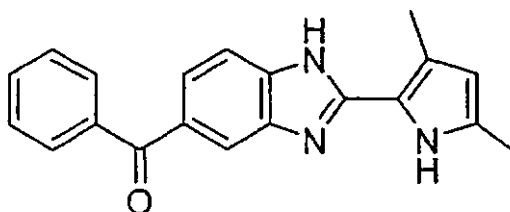
20 Se calentó hasta 130°C N,N-dimetilacetamida (5 ml), y se añadieron 3,4-diaminobenzofenona (150 mg, 0,71 moles) e hidrogenosulfito de sodio (89 mg, 0,85 moles), y se agitó durante 5 minutos. Se añadió 2-formil-pirrol (81 mg, 0,85 moles), y se agitó a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación, y tras añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió mediante filtración para producir 5-benzoil-2-(pirrol-2-il)-bencimidazol (129 mg, 63%) como un sólido amarillo pálido.

Punto de fusión: 128-133°C

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 6,26 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,55-7,77 (m, 8H), 7,89 (s, 1H), 11,92 (s, 1H).

25 Ejemplo 52

5-Benzoil-2-(3,5-dimetilpirrol-2-il)-bencimidazol (52)



Se añadió ácido 3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (99 mg, 0,71 mmoles) a una disolución piridínica (3 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (150 mg, 0,71 mmoles). Se añadieron posteriormente hidrocloreto de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (149 mg, 0,78 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (119 mg, 0,78 mmoles), y la mezcla se calentó hasta 70°C y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación, y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 98:2). El residuo se disolvió en ácido acético (3 ml), y se agitó durante 8 horas a 100°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación, y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 98:2), para producir 5-benzoil-2-(3,5-dimetilpirrol-2-il)-bencimidazol (34 mg, 15% en dos etapas) como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 225-229°C

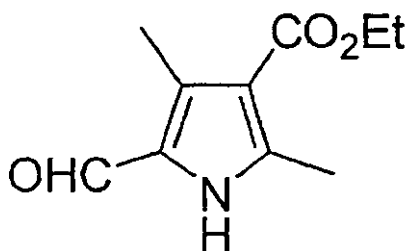
RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,23 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 5,79 (s, 1H), 7,55-7,88 (m, 8H), 11,09, 11,21 (s y s, total 1H), 11,90, 12,06 (s y s, total 1H).

Ejemplo 53

Éster etílico del ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (53)

Ejemplo 53 (1)

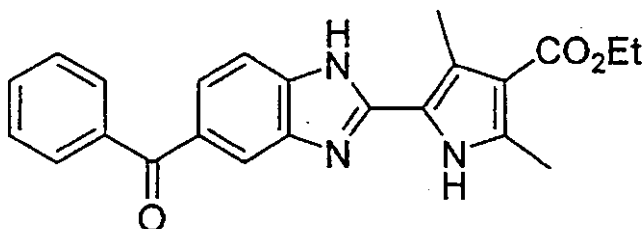
Éster etílico del ácido 5-formil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico (material de partida para el compuesto según el Ejemplo 53)



Se disolvió 2,4-dietoxycarbonil-3,5-dimetilpirrol (2,0 g) en etanol (20 ml), y se añadió una disolución 1 N de hidróxido de sodio (20 ml) y se agitó toda la noche a 80°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una disolución de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración, y se secó a vacío. El sólido obtenido se disolvió en ácido trifluoroacético (20 ml), y se agitó durante 1 hora a 40°C. Mientras se enfriaba con hielo, se añadió lentamente, gota a gota, ortoformiato de trietilo (2,5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó a temperatura ambiente, y después se agitó durante 2 horas. El resultante se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a hidrogenocarbonato de sodio saturado y se agitó, y después el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (hexano:acetato de etilo = 5:1 hasta 1:1), y se secó a vacío para producir éster etílico del ácido 5-formil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico (1,21 g, 74 %) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 53 (2)

Éster etílico del ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (53)



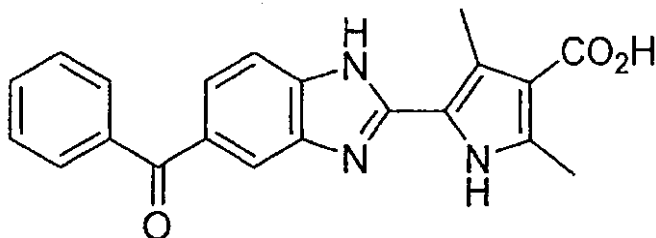
Se añadieron hidrogenosulfito de sodio (101 mg) y el éster etílico del ácido 5-formil-2,4-dimetil-pirrol-3-carboxílico (146 mg) obtenido en el Ejemplo 53 (1) a una disolución N,N-dimetilacetamídica (5 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (160 mg). La mezcla se calentó hasta 120°C y se agitó durante 10 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se añadió carbonato de sodio al 5% (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración para producir éster etílico del ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (248 mg, 85%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 185-187°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,55-7,77 (m, 7H), 7,95 (s, 1H), 11,8 (brs, 1H).

Ejemplo 54

5 Ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (54)



10 El éster etílico del ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (200 mg) obtenido en el Ejemplo 53 (2) se disolvió en etanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). A esta disolución se añadió una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de que el material de partida desapareció, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se neutralizó con una disolución 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración para producir ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2,4-dimetilpirrol-3-carboxílico (139 mg, 75%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: >300°C

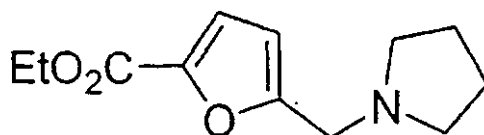
RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,55-7,77 (m, 8H), 7,90 (s, 1H), 12,20 (br, 1H).

15 Ejemplo 55

2-(5-Pirrolidin-1-il-metil-furan-2-il)-5-benzoilbencimidazol (55)

Ejemplo 55 (1)

Éster etílico del ácido 5-pirrolidin-1-il-metil-furan-2-carboxílico (material de partida para el compuesto según el Ejemplo 55)

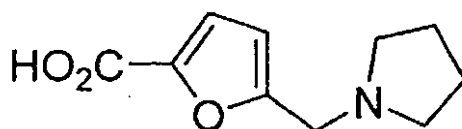


20 Se añadió pirrolidina (0,75 g, 10,6 mmoles) a una disolución N,N-dimetilacetamídica (15 ml) de éster etílico del ácido 5-clorometilfuran-2-carboxílico (1,0 g, 5,3 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo: metanol = 98:2) para producir éster etílico del ácido 5-pirrolidin-1-il-metil-furan-2-carboxílico (793 mg, 67%).

25 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,70 (br, 3H), 2,54 (br, 4H), 3,17 (br, 4H), 3,70 (s, 2H), 4,29 (br, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,75 (br, 1H).

Ejemplo 55 (2)

Ácido 5-pirrolidin-1-il-metil-furan-2-carboxílico (material de partida para el compuesto según el Ejemplo 55)

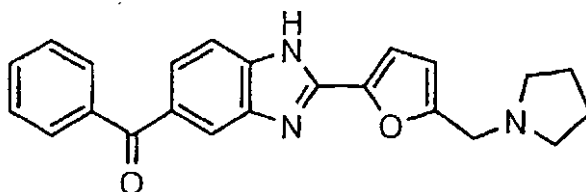


30 El éster etílico del ácido 5-pirrolidin-1-il-metil-furan-2-carboxílico (770 mg, 3,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo 55 (1) se disolvió en etanol (4 ml). Se añadió gota a gota una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,17 ml) a la

disolución, y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución 1 N de ácido clorhídrico (5,17 ml), y después el etanol se evaporó. El residuo se secó para producir ácido 5-pirrolidin-1-il-metil-furan-2-carboxílico que contiene cloruro de sodio (1,08 g, contenido de cloruro de sodio: 38% en peso, cuant.) como un sólido blanco, que se usó directamente para la siguiente reacción.

5 Ejemplo 55 (3)

2-(5-Pirrolidin-1-il-metil-furan-2-il)-5-benzoilbencimidazol (55)

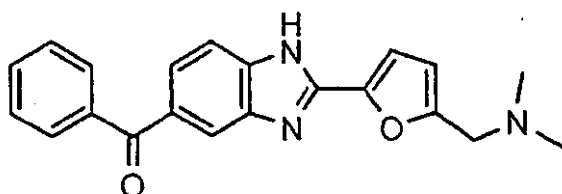


Se añadió ácido 5-pirrolidin-1-il-metil-furan-2-carboxílico (62% de pureza, 223 mg, 0,71 mmoles) a una disolución piridínica (3 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (150 mg, 0,71 mmoles). Se añadieron adicionalmente hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (149 mg, 0,78 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (119 mg, 0,78 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 98:2), y el residuo obtenido se disolvió en ácido acético (3 ml) y se agitó a 100°C durante 8 horas. La disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación, y entonces se evaporó el disolvente. El residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 98:2), para producir 2-(5-pirrolidin-1-il-metil-furan-2-il)-5-benzoilbencimidazol (143 mg, 55% en dos etapas) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,90 (br, 4H), 2,81 (br, 4H), 3,88 (s, 2H), 6,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44-7,84 (m, 8H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 56

2-(5-Dimetilaminometil-furan-2-il)-5-benzoilbencimidazol (56)

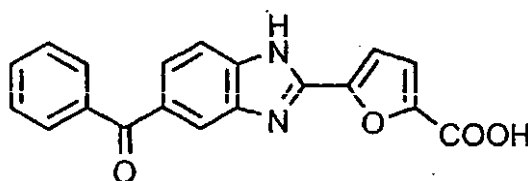


Seguendo el procedimiento del Ejemplo 55, usando dimetilamina en lugar de pirrolidina, se obtuvo 2-(5-dimetilaminometil-furan-2-il)-5-benzoilbencimidazol (203 mg, 83%) como un amorfo amarillo claro.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,21 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 6,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,54-7,92 (m, 8H), 13,23 (br, 1H).

Ejemplo 57

Ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxílico (57)



Se calentó N,N-dimetilacetamida (5 ml) hasta 130°C, y se añadieron 3,4-diaminobenzofenona (63 mg, 0,30 mmoles) e hidrogenosulfito de sodio (37 mg, 0,36 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió ácido 5-formil-

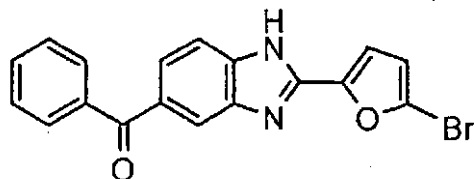
furan-2-carboxílico (50 mg, 0,36 mmoles) y se agitó a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación, y tras añadir agua a la mezcla de reacción, el precipitado se recogió mediante filtración para producir ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxílico (63 mg, 64%) como un sólido amarillo pálido.

5 Punto de fusión: 170°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,39-8,01 (m, 10H), 13,61 (s, 1H).

Ejemplo 58

2-(5-Bromo-furan-2-il)-5-benzoilbencimidazol (58)



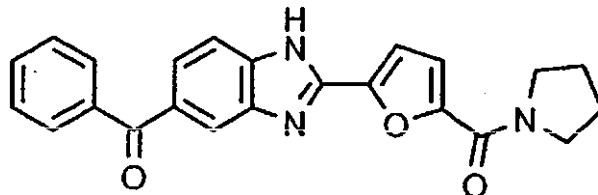
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando ácido 5-bromofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 2,4-dimetilfuran-3-carboxílico, se obtuvo 2-(5-bromo-furan-2-il)-5-benzoilbencimidazol (92%) como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 167-172°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 6,59 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,41-7,81 (m, 8H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 59

15 (4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-2-furanilcarbonil)pirrolidina (59)

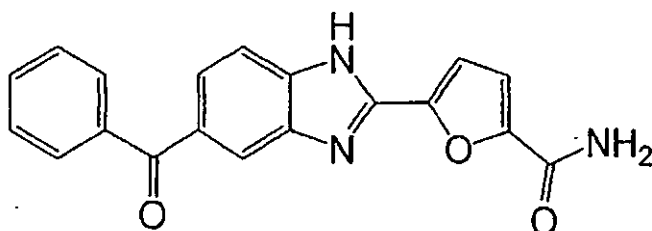


20 Se añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (63 mg, 0,33 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (51 mg, 0,33 mmoles) a una disolución piridínica (4 ml) del ácido 5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxílico (100 mg, 0,30 mmoles) obtenido en el Ejemplo 57. Se añadió pirrolidina (21 mg, 0,30 mmoles), y después se calentó. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6 horas, y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente con agitación. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (gel de sílice NH, cloroformo:metanol = 98:2) para producir (4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2-furanilcarbonil)pirrolidina (102 mg, 88%) como un aceite marrón.

25 RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,95-2,10 (m, 4H), 3,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,45-7,83 (m, 8H), 8,12 (s, 1H).

Ejemplo 60

5-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxamida (60)

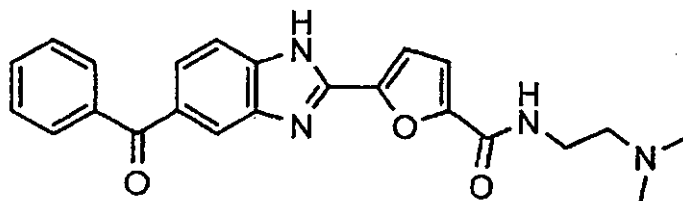


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59, usando amoníaco acuoso al 28% en lugar de pirrolidina, se obtuvo 5-(5-benzoil-bencimidazol-2-il)-furan-2-carboxamida (96%) como un aceite marrón.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 6,58-8,19 (m, 12H), 12,76 (s, 1H).

Ejemplo 61

5 N-(2-Dimetilaminoetil)-5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxamida (61)

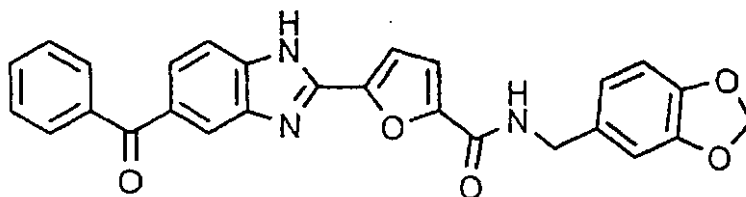


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59, usando N,N-dimetiletildiamina en lugar de pirrolidina, se obtuvo N-(2-dimetilaminoetil)-5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxamida (64%) como un aceite marrón.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,32 (s, 6H), 3,22 (br, 2H), 3,56 (br, 2H), 5,51 (br, 1H), 7,19-8,09 (m, 11H).

10 Ejemplo 62

N-(3,4-Metilendioxfenilmetil)-5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxamida (62)

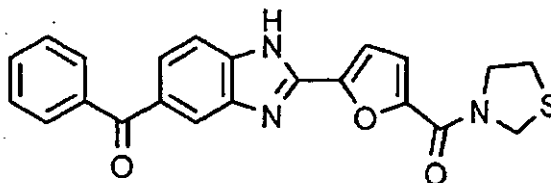


Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59 usando, piperonilamina en lugar de pirrolidina, se obtuvo N-(3,4-metilendioxi-fenilmetil)-5-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-furan-2-carboxamida (77%) como un aceite marrón.

15 RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 4,42 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,63-7,96 (m, 15 H).

Ejemplo 63

(4-(5-Benzoilbencimidazol-2-il)-2-furanilcarbonil)tiatzolidina (63)

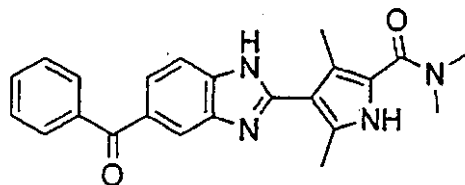


20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59, usando tiatzolidina en lugar de pirrolidina, se obtuvo (4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-2-furanilcarbonil)tiatzolidina (64%) como un aceite marrón.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,25 (s, 2H), 3,12-3,26 (m, 4H), 7,28 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,48-7,82 (m, 8H), 8,08 (s, 1H).

Ejemplo 64

(N,N-Dimetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (64)



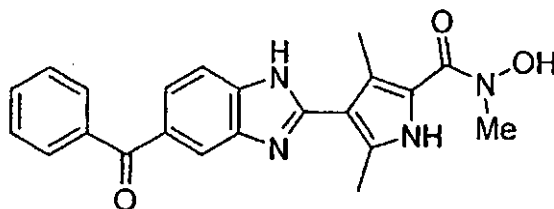
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando una disolución acuosa al 40% de dimetilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo (N,N-dimetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (95%) como un sólido amarillo claro.

5 Punto de fusión: 165-170°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,28, 2,30 (s y s, total 3H), 2,50 2,51 (s y s, total 3H), 3,01 (s, 6H), 7,53-7,98 (m, 8H), 11,38, 11,42 (brs y brs, total 1H), 12,03, 12,17 (brs y brs, total 1H).

Ejemplo 65

(N-Hidroxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (65)



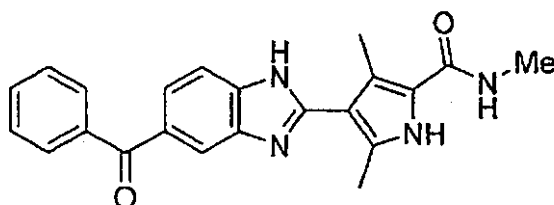
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando hidrocloreuro de N-metilhidroxilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo (N-hidroxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (41%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 227-229°C (descomposición).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,38-2,57 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 7,54-8,00 (m, 8H), 9,92(s, 1H), 11,19, 11,23 (brs y brs, total 1H), 12,11, 12,25 (s y s, total 1H).

Ejemplo 66

(N-Metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (66)



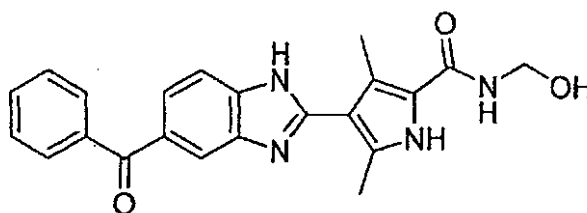
20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, usando una disolución acuosa al 40% de metilamina en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo (N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (81%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 188-190°C

25 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41-2,53 (m, 6H), 2,78, 2,79 (s y s, total 3H), 7,33-7,47 (br, 1H), 7,52-7,99 (m, 8H), 11,36, 11,40 (brs y brs, total 1H), 12,11, 12,26 (s y s, total 1H).

Ejemplo 67

(N-Hidroximetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (67)



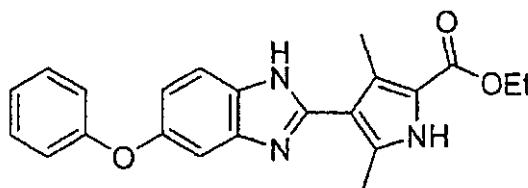
Se añadieron una disolución al 37% de formaldehído (0,17 ml) y una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0,02 ml) a una disolución dimetilsulfóxica (3 ml) de la 4-(5-benzoylbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (358 mg, 1,0 mmoles) obtenida en el Ejemplo 12, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua, y se secó a presión reducida. El sólido bruto se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:15 hasta 1:10) para producir (N-hidroximetil)-4-(5-benzoylbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (76%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 196-210°C

RMN ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,48 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,72 (dd, $J = 6,6, 6,6$ Hz, 2H), 5,59 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,53-7,71 (m, 7H), 7,91 (s, 1H), 8,03 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 11,44 (brs, 1H), 12,10-12,18 (br, 1H).

Ejemplo 68

Éster etílico del ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (68)



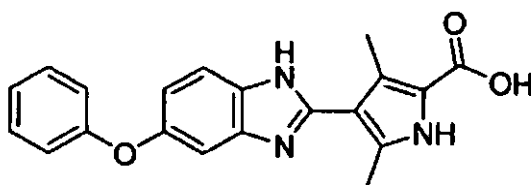
Se añadieron hidrogenosulfito de sodio (0,87 g, 8,4 mmoles) y éster etílico del ácido 3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxílico (1,64 g, 8,4 mmoles) a una disolución N,N-dimetilacetamídica (25 ml) de 4-fenoxi-1,2-fenilendiamina (1,60 g, 8,0 mmoles) dada a conocer en las referencias, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió carbonato de sodio al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y después el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:100 hasta 1:30) para producir éster etílico del ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (2,27 g, 76%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 239-242°C

RMN ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,57 (s, 6H), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,96-7,82 (m, 8H), 8,94 (brs, 1H), 9,17 (br, 1H).

Ejemplo 69

Ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (69)



El éster etílico del ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (1,88 g, 5,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo 68 se disolvió en etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). A esta disolución se añadió una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (6 ml, 24 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se neutralizó con una disolución 1 N de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió

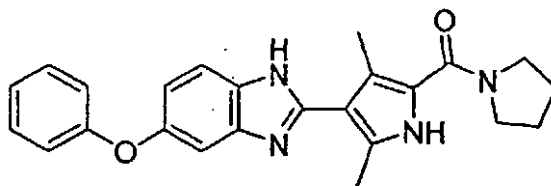
mediante filtración, y se lavó con agua y se secó a presión reducida para producir ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (1,70 g, 98%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 167-172°C (descomposición).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,42 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 6,85-7,16 (m, 5H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 11,44 (brs, 1H), 11,50-12,38 (br, 3H).

Ejemplo 70

((4-(5-Fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-2-carbonil)pirrolidina (70)



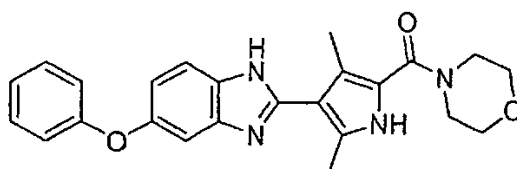
10 Se añadieron monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (84 mg, 0,55 mmoles), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (115 mg, 0,6 mmoles), y pirrolidina (0,06 ml, 0,75 mmoles) a una disolución N,N-dimetilformamídica (3 ml) del ácido 4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (174 mg, 0,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo 67, y se agitó a 60°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua e hidrogenocarbonato de sodio saturado. El precipitado se recogió mediante filtración. El sólido bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:20 hasta 1:10) para producir ((4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-2-carbonil)pirrolidina (116 mg, 58%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 251-254°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,90 (br, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,55 (br, 4H), 6,91-7,72 (m, 8H), 9,44 (s, 1H), 10,30 (brs, 1H).

20 Ejemplo 71

((4-(5-Fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-2-carbonil)morfolina (71)



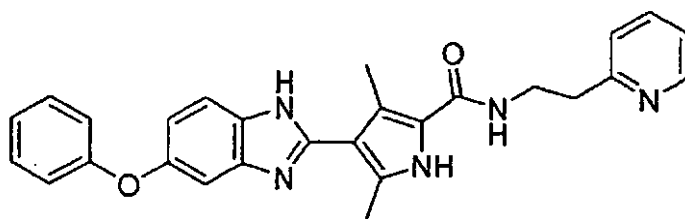
Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 70, usando morfolina en lugar de pirrolidina, se obtuvo ((4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)-2-carbonil)morfolina (67%) como un sólido amarillo claro.

25 Punto de fusión: 268-270°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,24 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,38-3,82 (m, 8H), 6,91-7,12 (m, 4H), 7,21-7,73 (m, 4H), 9,43 (s, 1H), 10,00 (brs, 1H).

Ejemplo 72

N-(2-(2-Piridil)etil)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (72)



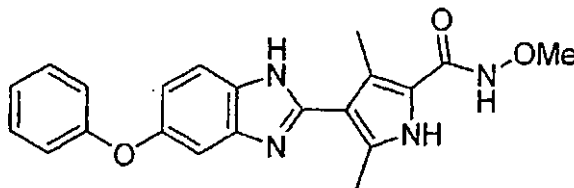
Seguendo el procedimiento del Ejemplo 70, usando 2-(2-aminoetil)piridina en lugar de pirrolidina, se obtuvo N-(2-(2-piridil)etil)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (76%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 290-293°C

5 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (dt, J = 12,5, 7,1 Hz, 2H), 6,83-7,84 (m, 12H), 8,43-8,65 (m, 1H), 11,31 (s, 1H), 11,81, 11,92 (s y s, total 1H).

Ejemplo 73

N-(Metoxi)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (73)



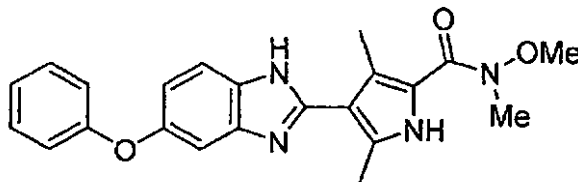
10 Seguendo el procedimiento del Ejemplo 70, usando hidrocloreto de O-metilhidroxilamina en lugar de pirrolidina, se obtuvo N-(metoxi)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (71%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 166-168°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,43 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 6,83-7,64 (m, 8H), 10,71 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 11,83, 11,94 (s y s, total 1H).

Ejemplo 74

15 (N-Metoxi-N-metil)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (74)



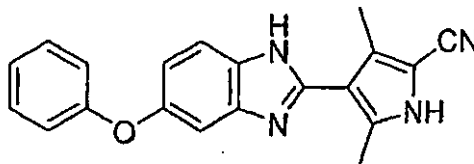
Seguendo el procedimiento del Ejemplo 15 (3), usando 4-fenoxi-1,2-fenilendiamina en lugar de 3,4-diaminobenzofenona, se obtuvo (N-metoxi-N-metil)-4-(5-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (74%) como un sólido amarillo claro.

20 Punto de fusión: 130-134°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,57 (s, 6H), 3,35 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,92-7,85 (m, 8H), 9,14-9,43 (br, 2H).

Ejemplo 75

2-(2-Ciano-3,5-dimetilpirrol-4-il)-5-fenoxibencimidazol (75)



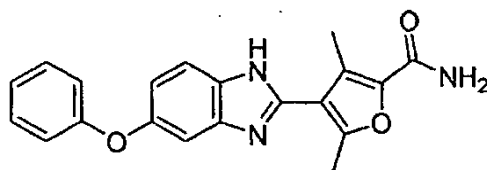
25 Seguendo el procedimiento del Ejemplo 13 (2), usando 4-fenoxi-1,2-fenilendiamina en lugar de 3,4-diaminobenzofenona, se obtuvo 2-(2-ciano-3,5-dimetilpirrol-4-il)-5-fenoxibencimidazol (77%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 278-280°C

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,42 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 6,90-7,77 (m, 8H), 10,61 (brs, 1H), 11,31 (s, 1H).

Ejemplo 76

4-(5-Fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (76)



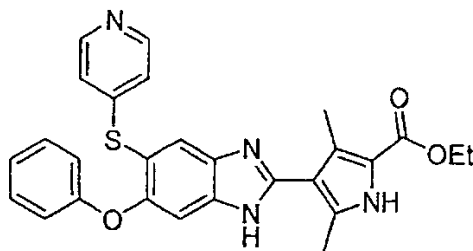
5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 (3), usando 4-fenoxi-1,2-fenilendiamina en lugar de 3,4-diaminobenzofenona, se obtuvo 4-(5-fenoxibenzimidazol-2-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxamida (59%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 248-251°C

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ (ppm) 2,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 6,89-7,86 (m, 10H), 12,27 (brs, 1H).

Ejemplo comparativo 1

10 Éster etílico del ácido 4-(5-(4-piridilsulfenil)-6-fenoxibenzimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico



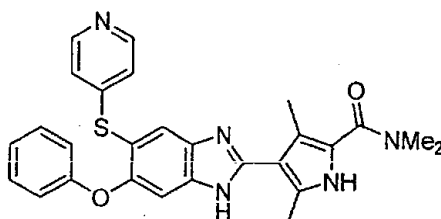
15 Se preparó una mezcla añadiendo 2,0 g (35,8 mmoles) de un polvo de hierro a 2,75 g (8,10 mmoles) de 4-fenoxi-2-nitro-5-(4-piridilsulfenil)anilina dada a conocer en la Publicación de Solicitud de Patente Japonesa Sin Examinar nº 2000-026430. Se añadieron diez mililitros (10,0 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de cloruro de amonio a esta mezcla, y se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente de nuevo, se añadieron 60 ml de acetato de etilo, y el material insoluble se filtró con Celite®. El filtrado resultante se separó, y después la capa de acetato de etilo se lavó con agua y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, el filtrado se concentró, y después se secó a presión reducida para producir una diamina bruta (2,0 g).

20 Un gramo (3,23 mmoles) de la diamina bruta obtenida se disolvió en 15 ml de N,N-dimetilacetamida, y se añadieron 0,37 g (3,55 mmoles) de hidrogenosulfito de sodio y 0,69 g (3,53 mmoles) de éster etílico del ácido 3,5-dimetil-4-formilpirrol-2-carboxílico a la disolución. La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio al 5% al residuo, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida. El sólido bruto obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:50 hasta 1:10) para producir éster etílico del ácido 4-(5-(4-piridilsulfenil)-6-fenoxibenzimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (0,75 g, 48%) como un amorfo.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,29 (q, J = 7,2 Hz), 7,10-7,80 (m, 9H), 8,23-8,36 (m, 2H), 11,61 (br, 1H), 12,20 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 2

30 (N,N-Dimetil)-4-(5-(4-piridilsulfenil)-6-fenoxibenzimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



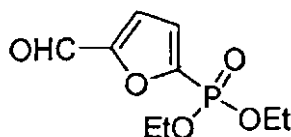
Se añadieron cinco mililitros de etanol y 3,5 ml (3,5 mmoles) de una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio a 0,48 g (1,0 mmoles) del éster etílico del ácido 4-(5-(4-piridilsulfenil)-6-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico obtenido en el Ejemplo Comparativo 1, y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se concentró, y el material insoluble se separó por filtración añadiendo agua. El filtrado se neutralizó con una disolución 2 N de ácido clorhídrico, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para producir ácido carboxílico bruto (0,22 g). Se disolvieron 0,2 g (0,4 mmoles) del ácido carboxílico bruto en 3 ml de N,N-dimetilformamida, y después se añadieron 92 mg (0,5 mmoles) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 0,25 ml (2,2 mmoles) de una disolución acuosa al 40% de dimetilamina a la disolución. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (metanol:cloroformo = 1:100 hasta 1:10) para producir (N,N-dimetil)-4-(5-(4-piridilsulfenil)-6-fenoxibencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (83 mg, 43%) como un amorfo.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,44-2,55 (m, 6H), 3,02 (s, 6H), 7,08-7,81 (m, 9H), 8,33-8,47 (m, 2H), 11,56 (br, 1H), 12,18 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 3

Ejemplo comparativo 3 (1)

2-Furaldehído-5-dietilfosfonato

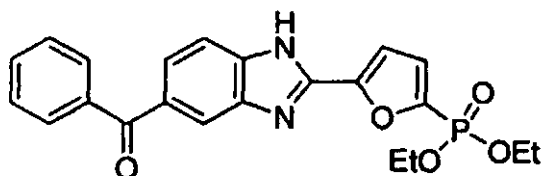


Una disolución tetrahidrofuranica (30 ml) de acetal dietílico de 2-furaldehído (13,6 g, 80 mmoles) se enfrió hasta -78°C, y después se añadió gota a gota una disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (50 ml, 80 mmoles) y se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió fosfonato de clorodietilo (12,7 ml, 88 mmoles) a la mezcla de reacción, y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción. El precipitado se separó por filtración, y se añadió agua al residuo obtenido destilando el disolvente del filtrado a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y después se secó con sulfato de sodio anhidro. Después el agente secante se separó por filtración, se añadió ácido acético al 80% (100 ml) al residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida, y se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua al residuo obtenido destilando el disolvente a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua, con hidrogenocarbonato de sodio saturado, con agua, y con cloruro de sodio saturado, y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y después el residuo obtenido mediante evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (acetato de etilo:hexano = 1:1 hasta 5:1) para producir 2-furaldehído-5-dietilfosfonato (1,65 g, 9%) como un aceite amarillo claro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,30-1,50 (m, 6H), 4,02-4,35 (m, 4H), 7,18-7,32 (m, 2H), 9,80 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 3 (2)

5-Benzofenona-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol



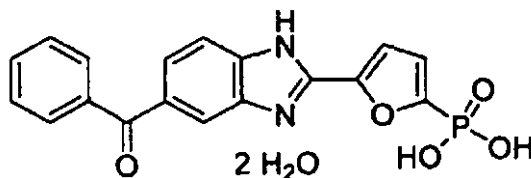
Se añadió hidrogenosulfito de sodio (0,46 g, 4,4 mmoles) a una disolución N,N-dimetilformamídica (10 ml) de 3,4-diaminobenzofenona (0,85 g, 4,0 mmoles), y se calentó hasta 100°C. Se añadió gota a gota una disolución N,N-dimetilformamídica (5 ml) del 2-furaldehído-5-dietilfosfonato (1,16 g, 5,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo Comparativo 3 (1) a la mezcla, y se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió carbonato de sodio al 5%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó con agua y cloruro de sodio saturado, y después se secó con sulfato de sodio anhidro. El agente secante se separó por filtración, y después el residuo obtenido destilando el disolvente a presión reducida se purificó usando

cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice de presión media (acetato de etilo:cloroformo = 1:5 hasta 1:1) para producir 5-benzofenona-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol (1,05 g, 62%) como un aceite amarillo claro.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H), 4,13-4,35 (m, 4H), 7,20-8,28 (m, 10H), 10,65-11,38 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 3 (3)

5 Dihidrato de 5-benzofenona-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol



10 Se añadieron ácido bromhídrico al 47% (6,0 ml) y agua (4,0 ml) al 5-benzofenona-2-(2-dietilfosfono-5-furanil)bencimidazol (424 mg, 1,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo Comparativo 3 (2), y se agitó a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo, y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a presión reducida para producir dihidrato de 5-benzofenona-2-(2-fosfono-5-furanil)bencimidazol (359 mg, 89%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 224-229°C

15 Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{P} + 2\text{H}_2\text{O}$: C: 53,47%; H: 4,24%; N: 6,93%. Encontrado: C: 53,74%; H: 4,19%; N: 6,92%. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7,08-7,17 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,53-7,87 (m, 9H), 7,97 (s, 1H).

Experimento 1: Actividad inhibidora de sintasa hematopoyética

20 El experimento 1 se llevó a cabo según el método de Urade, Y. et al. (J. Biol. Chem. 262, 3820-3825, (1987)). Más específicamente, la mezcla de reacción (49 μl); 100 mM de Tris-HCl (pH 8,0), 1 mM de glutatona reducida, 0,1 mg/ml de γ -globulina, y sintasa hematopoyética humana (*cantidad suficiente*), y un compuesto de ensayo (concentración final: 0,01-100 μM) se preincubaron a 25°C durante 5 minutos. En el grupo de control con disolvente (Grupo de Control), en lugar del compuesto de ensayo, se usó una disolución de DMSO (concentración final: 1%). Subsiguientemente, para comenzar la reacción se añadió 1 μl de [^{14}C]prostaglandina H2 (concentración final: 1%). Un minuto después del comienzo de la reacción, se añadieron 250 μl de una disolución de detención de la reacción (éter dietílico/metanol/ácido cítrico 1M (30/4/1) enfriada hasta -20°C, para detener la reacción.

25 Después, se aplicaron 50 μl de la porción de la capa superior (fase de disolvente orgánico) a una placa de TLC y se desarrolló a -20°C durante 45 minutos (desarrollador: éter dietílico/metanol/ácido acético (relación de capacidad = 90/2/1)). Después de secar la placa, la placa se expuso a una placa formadora de imágenes durante 1 a 24 horas, y se analizó la radioactividad correspondiente a prostaglandina D2 usando un analizador de imágenes (producto de FUJIFILM Corporation). Se calculó el área (%) ocupada por la banda de prostaglandina D2 por línea, y se calculó la
30 concentración del compuesto de ensayo requerida para inhibir el 50% de la sintasa hematopoyética (valor de IC50) mediante comparación con el Grupo de Control en cada experimento. Las Tablas 1-3 muestran los resultados.

Tabla 1

Compuesto nº	Concentración de Compuesto Farmacéutico Requerida para Inhibir 50% de Sintasa Hematopoyética (μM)
1	0,796
2	0,274
3	0,178
4	0,278
5	1,45
6	1,74
7	0,588
9	0,110
10	0,436
11	0,269
12	0,100
13	0,540

(continuación)

Compuesto nº	Concentración de Compuesto Farmacéutico Requerida para Inhibir 50% de Sintasa Hematopoyética
14	0,355
15	0,256
16	2,28
17	0,124
18	0,080
19	0,874
20	0,871
21	0,304
22	0,829
23	0,223
24	0,496
25	0,286
26	0,149
27	0,309
28	0,073
29	0,053
30	0,113

Tabla 2

Compuesto nº	Concentración de Compuesto Farmacéutico Requerida para Inhibir 50% de Sintasa Hematopoyética (µM)
31	0,090
32	0,124
34	0,072
35	0,746
36	0,195
37	0,213
38	0,136
39	0,351
40	0,592
41	1,45
42	0,063
43	0,791
44	1,67
45	0,643
46	0,758
47	0,269
48	0,124
49	0,649
50	0,843
52	4,80
53	3,08
56	4,78
57	4,13
58	2,37
59	3,56
60	4,36
62	2,43
63	1,25

Tabla 3

Compuesto nº	Concentración de Compuesto Farmacéutico Requerida para Inhibir 50% de Sintasa Hematopoyética (μM)
64	0,377
65	0,124
66	0,077
67	0,109
68	0,210
69	0,491
70	0,614
71	0,870
72	0,209
73	0,240
74	0,263
75	0,218
76	0,109
HQL-79	24,4
Ejemplo comparativo 1	> 30 μM
Ejemplo comparativo 2	> 30 μM
Ejemplo comparativo 3	29,3

Los resultados anteriores muestran claramente que los compuestos de la invención tienen una mayor actividad inhibidora de sintasa hematopoyética que HQL-79, que se sabe que es un inhibidor de sintasa hematopoyética.

- 5 Experimento 2: Actividad inhibidora para la producción de prostaglandina D2 en fluido de lavado broncoalveolar en ratas

10 Se inyectó subcutáneamente una disolución salina fisiológica, que contiene 1 mg de ovoalbúmina y 4 mg de alumbre, en las espaldas de ratas macho Brawn Norway de 7 semanas en una cantidad de 1 ml/cuerpo, y se inyectaron intraperitonealmente en cada rata 0,06 mg de bacteria Pertussis muerta, para llevar a cabo la sensibilización activa. Catorce días después de la sensibilización, las ratas inhalaban ovoalbúmina al 2% durante 10 minutos. Una hora después de la inhalación, se recogió fluido de lavado broncoalveolar. La cantidad de PGD2 en el fluido de lavado broncoalveolar se determinó usando un kit de EIA. Dos horas antes de la inhalación del antígeno, se administró oralmente un compuesto de ensayo (10 mg/kg). La Tabla 4 muestra los resultados.

Tabla 4

Compuesto nº	Inhibición (%) de la Cantidad de PGD2 en el Fluido de Lavado Broncoalveolar
3	36
13	48
15	>72
40	65
42	88

15 Los resultados muestran claramente que la administración oral de 10 mg/kg de los compuestos de la invención puede inhibir fuertemente la cantidad de PGS2 en el fluido de lavado broncoalveolar.

Experimento 3: Actividad de mejora para congestión nasal inducida por antígenos en cobaya

20 Se inyectó subcutáneamente una disolución salina fisiológica, que contiene 1 mg/ml de ovoalbúmina, en las espaldas de cobayas macho Std:Hartley de 5 semanas en una cantidad de 1 ml/cuerpo para la sensibilización activa (sensibilización primaria). Una semana y dos semanas después de la sensibilización primaria, se instilaron en las cavidades nasales usando una micropipeta (sensibilización mediante administración nasal) 20 μl de una disolución salina fisiológica que contiene 10 mg/ml de ovoalbúmina, para cada semana. Tres semanas después de la sensibilización primaria, se instilaron en las cavidades nasales, usando una micropipeta para inducir una reacción de rinitis, 10 μl de una disolución salina fisiológica que contiene 20 mg/ml de ovoalbúmina, para cada una de ellas.

25 Antes, y 10 minutos y 2, 3, 4, 5, 6 y 7 horas después de la instilación nasal de ovoalbúmina, se determinó la

resistencia nasal de las vías respiratorias por 100 respiraciones usando un sistema de análisis de la función respiratoria comprensivo ("Pulmos-I", un producto de M.I.P.S. Co., Ltd.), y la media en cada tiempo de medida se calculó y se expresó como nRaw. El % de incremento de nRaw se calculó según la siguiente fórmula.

Incremento (%) de nRaw en cada tiempo de medida = $(\text{nRaw en cada tiempo de medida} - \text{nRaw antes de la inducción}) \div \text{nRaw antes de la inducción} \times 100$

La congestión nasal se evaluó midiendo el área bajo la curva del incremento (%) de nRaw durante el período de 3 a 7 horas después de la inducción (AUC_{3-7h}). " I_{3-7h} " se refiere al incremento de nRaw durante el período de 3 a 7 horas después de la inducción.

$$\text{AUC}_{3-7h} = 1/2 (\text{I}_{3h} + 2 \times \text{I}_{4h} + 2 \times \text{I}_{5h} + 2 \times \text{I}_{6h} + \text{I}_{7h})$$

- 10 Para confirmar los efectos sobre la congestión nasal mediante inhibición de la producción de PGD2, se seleccionó el Compuesto 15 como un compuesto representativo y se administró oralmente una vez al día durante 15 días consecutivos desde el día de la sensibilización nasal, llevada a cabo 1 semana antes de la sensibilización primaria, hasta el día de la inducción, llevada a cabo 3 semanas después de la sensibilización primaria. En los días de la sensibilización nasal (1 semana y 2 semanas después de la sensibilización primaria) y en el día de la inducción, el
- 15 compuesto 15 se administró oralmente 1 hora antes de la instilación intranasal de ovoalbúmina.

Como sustancias de control positivo se usó un antagonista de leucotrieno, Pranlukast, y un antagonista de tromboxano, Ramatroban, los cuales son muy efectivos frente a la congestión nasal. La Tabla 5 muestra los resultados.

Tabla 5

Compuesto	Dosis (mg/kg)	AUC_{3-7h} (%·h)	Inhibición (%)
Grupo normal	-	27,0±15,9	
Grupo de control	-	564,8±103,4**	0
Compuesto 15	3	273,9±69,1 ^{##}	60,8
	10	153,5±27,1 ^{##}	76,5
	30	65,7±28,9 ^{##}	92,8
Pranlukast	30	126,3±41,7 ^{\$\$}	81,5
Ramatroban	30	183,4±29,3 ^{\$\$}	70,9

- 20 La administración oral repetida de 3, 10 ó 30 mg/kg de compuesto 15 inhibió de manera dependiente de la dosis la congestión nasal inducida por antígenos (incremento de la resistencia nasal de las vías respiratorias: AUC_{3-7h}), y los porcentajes de inhibición por las cantidades respectivas fueron 60,8%, 76,5% y 92,8%. La acción mejoradora de la congestión nasal por 10 mg/kg de compuesto 15 fue equivalente al efecto logrado por la administración de 30 mg/kg
- 25 de Pranlukast o Ramatroban. Cuando se administra en la misma dosis, es decir, 30 mg/kg, el compuesto 15 mostró un efecto mejorador más potente que las sustancias del control positivo.

Más abajo se dan ejemplos de formulaciones que comprenden el compuesto de la invención como un ingrediente activo.

Comprimidos del Ejemplo 1 de formulación

Compuesto del Ejemplo 15	50 mg
Almidón de maíz	50 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
Hidroxipropilcelulosa	15 mg
Lactosa	47 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	2 mg
Etilcelulosa	30 mg
Glicérido insaturado	2 mg
Dióxido de titanio	2 mg

- 30 Se prepararon comprimidos (250 mg por comprimido) usando los ingredientes anteriores en las cantidades indicadas según un método habitual.

Gránulos del Ejemplo 2 de formulación

Compuesto del Ejemplo 19	300 mg
Lactosa	540 mg
Almidón de maíz	100 mg
Hidroxipropilcelulosa	50 mg
Talco	10 mg

Se prepararon gránulos (1000 mg por paquete) usando los ingredientes anteriores en las cantidades indicadas según un método habitual.

5 Cápsulas del Ejemplo 3 de formulación

Compuesto del Ejemplo 20	100 mg
Lactosa	30 mg
Almidón de maíz	50 mg
Celulosa microcristalina	10 mg
Estearato de magnesio	3 mg

Se prepararon cápsulas (193 mg por cápsula) usando los ingredientes anteriores en las cantidades indicadas según un método habitual.

Fluido para inyección del Ejemplo 4 de formulación

Compuesto del Ejemplo 21	100 mg
Cloruro de sodio	3,5 mg
Agua destilada para inyección c.s.	
(2 ml por ampolla)	

10

Se preparó un fluido para inyección usando los ingredientes anteriores en las cantidades indicadas según un método habitual.

Jarabe del Ejemplo 5 de formulación

Compuesto del Ejemplo 27	200 mg
Sacarosa pura	60 g
Parahidroxibenzoato de etilo	5 mg
Parahidroxibenzoato de butilo	5 mg
Sabor	c.s.
Agente colorante	c.s.
Agua pura	c.s.

15 Se preparó un jarabe usando los ingredientes anteriores en las cantidades indicadas según un método habitual.

Supositorios del Ejemplo 6 de formulación

Compuesto del Ejemplo 35	300 mg
"Witepsol W-35"	1400 mg

(nombre comercial de Dynamite Nobel Co. Ltd., una mezcla de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados procedentes de ácido láurico a ácido esteárico)

Se prepararon supositorios usando los ingredientes anteriores en las cantidades indicadas según un método habitual.

20 **Aplicabilidad industrial**

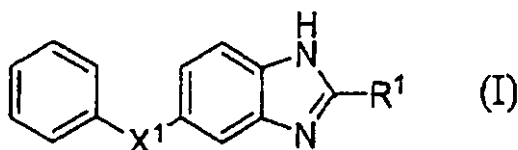
Según la presente invención, se pueden proporcionar compuestos de bencimidazol, representados por la Fórmula (I) o sus sales, que son útiles como inhibidores de prostaglandina D sintasa.

Los compuestos de bencimidazol o sus sales según la presente invención tienen una excelente actividad inhibidora de prostaglandina D sintasa.

- 5 Dada su excelente actividad inhibidora de prostaglandina D sintasa, los compuestos bencimidazólicos o sus sales según la presente invención son útiles como agentes profilácticos y/o de prevención para enfermedades asociadas con prostaglandina D2 o sus metabolitos, tales como enfermedades alérgicas e inflamatorias, y como inhibidores del agravamiento para enfermedad de Alzheimer y daño cerebral, y también se puede esperar que tengan otros efectos médicos útiles.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de bencimidazol representado por la Fórmula (I)



en la que

5 X¹ es oxígeno o carbonilo, y

10 R¹ es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que puede tener 1 a 3 sustituyentes, y los sustituyentes en el anillo de pirrol o en el anillo de furano se seleccionan de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, cicloalquilo de C₃₋₇ que puede tener uno o más sustituyentes, alquenilo de C₂₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, y - (C=O)-R²;

R² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, o -NR³R⁴; y

15 R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y son cada uno hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico saturado o insaturado que puede tener uno o más sustituyentes, o

20 R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, y el grupo amino cíclico puede tener uno o más sustituyentes;

o una sal del mismo.

2. Compuesto de bencimidazol o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que X¹ es carbonilo.

3. Compuesto de bencimidazol o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

25 R¹ es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que puede tener 1 a 3 sustituyentes, y los sustituyentes en el anillo de pirrol o en el anillo de furano son cada uno halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, y -NR³R⁴, alquenilo de C₂₋₆ que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por ciano, carboxi, y (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, o -(C=O)-R²;

30 R² es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, o -NR³R⁴;

R³ y R⁴ son iguales o diferentes, y son cada uno hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, o

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente; y

35 uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino que puede tener uno o más sustituyentes, arilo de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado, que puede tener uno o más sustituyentes, o

40 R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, un heteroátomo seleccionado de entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, además del átomo de nitrógeno adyacente, teniendo opcionalmente el grupo amino cíclico 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, formilo, carboxi, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes, arilo

de C₆₋₁₄ que puede tener uno o más sustituyentes, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo que puede tener uno o más sustituyentes, y mono- o di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo que puede tener uno o más sustituyentes.

4. Compuesto de bencimidazol o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

5 R¹ es un anillo de furano que tiene 1 a 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que tiene 1 a 3 sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y los sustituyentes unidos al anillo de pirrol o al anillo de furano se seleccionan de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, alquilo de C₁₋₆ que puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, dimetilamino, y pirrolidinilo, etenilo que puede tener un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por ciano, carboxi, y (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, y -(C=O)-R²;

10 R² es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C₁₋₆, o -NR³R⁴; y

15 uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, fenilo que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por morfolino, isoxazolilo, indolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, y benzotiazolilo [el grupo heterocíclico puede tener uno o más sustituyentes], o

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar un grupo amino cíclico saturado o insaturado que puede tener, en la estructura anular, un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, además del átomo de nitrógeno adyacente.

20 5. Compuesto de bencimidazol o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

25 R¹ es un anillo de furano que tiene 2 ó 3 sustituyentes o un anillo de pirrol que tiene 2 ó 3 sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, siendo los sustituyentes en dos átomos de carbono del anillo de furano o anillo de pirrol alquilo de C₁₋₆, y teniendo el átomo de carbono restante un átomo de hidrógeno enlazado al mismo, o ciano o -(C=O)-R² como sustituyente enlazado al mismo;

R² es hidroxilo, alcoxi de C₁₋₃, o -NR³R⁴; y

30 uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C₁₋₃, morfolino, isoxazolilo, indolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, dihidrobenzofuranilo, o benzotiazolilo, o -NR³R⁴ es pirrolidinilo, tiazolidinilo, pirazolinilo, morfolino, o piperazinilo.

6. Compuesto de bencimidazol o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que:

X¹ es carbonilo;

35 R¹ es un anillo de furano que tiene tres sustituyentes y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, o es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y de los sustituyentes en el anillo de furano o anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son alquilo de C₁₋₃, y el sustituyente en la posición 2 es ciano o -(C=O)-R²;

R² es hidroxilo, etoxi, o -NR³R⁴; y

40 uno de R³ y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₃, y el otro es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, alcoxi de C₁₋₃ que puede tener uno o más sustituyentes, o fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno, ciano, y alcoxi de C₁₋₃, o -NR³R⁴ es pirrolidinilo, pirazolinilo, o morfolino.

7. Compuesto de bencimidazol o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que:

45 X¹ es carbonilo;

R¹ es un anillo de pirrol que tiene tres sustituyentes, así como un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno, y que está unido al anillo de bencimidazol en la posición 4, y de los sustituyentes en el anillo de pirrol, los sustituyentes en las posiciones 3 y 5 son metilo, y el sustituyente en la posición 2 es -(C=O)-R²;

R² es hidroxilo, etoxi, o -NR³R⁴; y

uno de R^3 y R^4 es hidrógeno o alquilo de C_{1-3} , y el otro es alquilo de C_{1-3} que puede tener uno o más sustituyentes, o alcoxi de C_{1-3} , o $-NR^3R^4$ es pirrolidinilo o morfolino.

8. Compuesto de bencimidazol o sal del mismo según la reivindicación 1, que es:

(4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetil-2-furanilcarbonil)pirrolidona,
 ácido 4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxílico,
 2-(2-ciano-3,5-dimetil-pirrol-4-il)-5-benzoilbencimidazol,
 N-(metoxi)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
 (N-metoxi-N-metil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
 N-(3-dimetilaminopropil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
 N-(2-(2-piridil)etil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida,
 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)carbonil)morfolina,
 ((4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-il)carbonil)pirazolina, o
 (N,N-dimetil)-4-(5-benzoilbencimidazol-2-il)-3,5-dimetilpirrol-2-carboxamida.

9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Inhibidor de prostaglandina D sintasa que comprende una cantidad efectiva del compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Agente para prevenir y/o tratar enfermedades alérgicas, comprendiendo el agente una cantidad efectiva del compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Agente para prevenir y/o tratar enfermedades inflamatorias, comprendiendo el agente una cantidad efectiva del compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Agente para prevenir y/o tratar enfermedad de Alzheimer o daño cerebral, comprendiendo el agente una cantidad efectiva del compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para prevenir o tratar enfermedades alérgicas, enfermedad inflamatoria, enfermedad de Alzheimer, o daño cerebral, administrando una cantidad efectiva a un paciente.

15. Uso del compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedad alérgica e inflamatoria, enfermedad de Alzheimer, o daño cerebral.