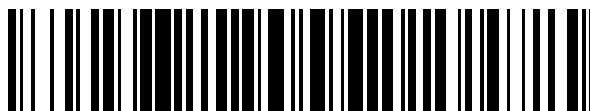


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 849**

51 Int. Cl.:
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07761722 .3**
96 Fecha de presentación: **02.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2012780**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Las 1H-bencimidazol-4-carboxamidas sustituidas son potentes inhibidores de la PARP**

30 Prioridad:
02.05.2006 US 796663 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES
Dept. 377, Bldg AP6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064-6008, US

72 Inventor/es:
GIRANDA, Vincent L.;
PENNING, Thomas D.;
GANDHI, Virajkumar B.;
THOMAS, Sheela A.;
ZHU, Gui-dong y
GONG, Jianchun

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 385 849 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Las 1H-bencimidazol-4-carboxamidas sustituidas son potentes inhibidores de la PARP

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional EE.UU. N° de Serie 60/796.663, depositada el 2 de Mayo de 2006.

Campo técnico

- 10 La presente invención se relaciona con 1H-bencimidazol-4-carboxamidas, con su preparación y con su utilización como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa para la preparación de fármacos.

Antecedentes

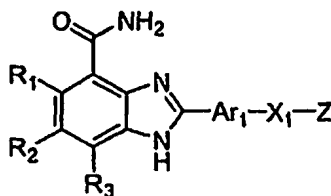
- 15 La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) o poli(ADP-ribosa)sintasa (PARS) tiene un papel esencial en la facilitación de la reparación del ADN, el control de la transcripción del ARN, la mediación de la muerte celular y la regulación de la respuesta inmune. Estas acciones hacen de los inhibidores de la PARP objetivos para un amplio espectro de trastornos. Los inhibidores de la PARP han demostrado tener eficacia en numerosos modelos de enfermedad, particularmente en modelos de lesión por reperfusión tras isquemia, enfermedad inflamatoria, enfermedades degenerativas, protección frente a los efectos adversos de compuestos citotóxicos y potenciación de la terapia citotóxica del cáncer. La PARP ha estado también indicada en la infección retroviral, y por lo tanto los inhibidores pueden tener utilidad en la terapia antirretroviral. Los inhibidores de la PARP han resultado eficaces en la prevención de la lesión por reperfusión tras isquemia en modelos de infarto de miocardio, ictus, otros traumatismos neurales y trasplante de órganos, así como en la reperfusión del ojo, el riñón, el intestino y el músculo esquelético. Los inhibidores han resultado eficaces en enfermedades inflamatorias, tales como la artritis, la gota, la enfermedad inflamatoria del intestino, la inflamación del SNC, tal como la EM y la encefalitis alérgica, la sepsis, el choque séptico, el choque hemorrágico, la fibrosis pulmonar y la uveítis. Los inhibidores de la PARP han mostrado también ofrecer beneficios en varios modelos de enfermedad degenerativa, incluyendo la diabetes (así como sus complicaciones) y la enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de la PARP pueden mejorar la toxicidad hepática tras una sobredosis de acetaminofeno y las toxicidades cardíaca y renal debidas a la doxorubicina y a agentes antineoplásicos basados en platino, así como el daño cutáneo secundario a mostazas azufradas. En diversos modelos de cáncer, los inhibidores de la PARP han mostrado potenciar la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis y prolongando la supervivencia de animales portadores de tumores.

- 35 WO 00/29384 A1 describe el uso de 2-fenilbencimidazoles y 2-fenilindoles como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa para la producción de medicamentos.

- 40 White et al., "Potentiation of cytotoxic drug activity in the human tumor cell lines, by amine-substituted 2-arylbenzimidazole-4-carboxamide PARP-1 inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 14, n° 10, 17 de Mayo de 2004, páginas 2433-2437, describe la síntesis y la evaluación biológica de una serie de inhibidores 2-arylbenzimidazol-4-carboxamida sustituidos con amina de la enzima de reparación del ADN poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1).

Resumen de la invención

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

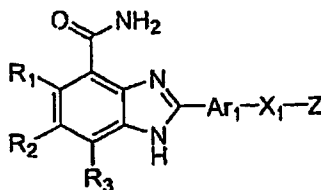
- 50 o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde

- R₁, R₂ y R₃ son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno y halógeno;
Ar₁ es arilo, donde Ar₁ está eventualmente sustituido con halógeno;
55 X₁ es alquilenilo;

Z es heterociclo, donde Z está sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, NR_CR_D y NR_CR_D alquilo, y R_C y R_D son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, siempre que, cuando Z sea un anillo no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y, eventualmente, un átomo de azufre o de oxígeno, entonces Z no esté unido a X_1 a través de un átomo de carbono.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (1)



Fórmula (I)

o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, donde

R_1 , R_2 y R_3 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno y halógeno; Ar_1 es arilo, donde Ar_1 está eventualmente sustituido con halógeno; X_1 es alquilenilo;

Z es heterociclo, donde Z está sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, NR_CR_D y NR_CR_D alquilo, y R_C y R_D son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo, siempre que, cuando Z sea un anillo no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y, eventualmente, un átomo de azufre o de oxígeno, entonces Z no esté unido a X_1 a través de un átomo de carbono.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde Ar_1 es fenilo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde Z es pirrolidinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde Z es pirrolidinilo sustituido con NR_CR_D .

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde Z es pirrolidinilo eventualmente sustituido con NR_CR_D alquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde Z es pirrolidinilo eventualmente sustituido con hidroxialquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde Ar_1 es fenilo y Z es pirrolidinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde Ar_1 es fenilo sustituido con halógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), donde R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un soporte terapéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente

aceptable del mismo para uso en la inhibición de la PARP en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en la reducción del volumen tumoral en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la leucemia, del cáncer de colon, de los glioblastomas, de los linfomas, de los melanomas, de los carcinomas de mama o de los carcinomas cervicales en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en la potenciación de la terapia citotóxica del cáncer en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en la potenciación de la terapia de radiación en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la lesión por reperfusión tras isquemia asociada, aunque sin limitación, al infarto de miocardio, al ictus, a otros traumatismos neurales y al trasplante de órganos, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en la reperfusión, incluyendo, aunque sin limitación, la reperfusión del ojo, del riñón, del intestino y del músculo esquelético, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo, aunque sin limitación, la artritis, la gota, la enfermedad inflamatoria del intestino, la inflamación del SNC, la esclerosis múltiple, la encefalitis alérgica, la sepsis, el choque séptico, el choque hemorrágico, la fibrosis pulmonar y la uveítis, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos inmunológicos, tales como la artritis reumatoide y el choque séptico en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades degenerativas, incluyendo, aunque sin limitación, la diabetes y la enfermedad de Parkinson, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la hipoglicemia en un mamífero que tenga una necesidad

reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la infección retroviral en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la toxicidad hepática tras una sobredosis de acetaminofeno en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de las toxicidades cardíaca y renal por agentes antineoplásicos basados en doxorrubicina y platino en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del daño cutáneo secundario a mostazas azufradas en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir la enzima PARP en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir el crecimiento tumoral en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar el cáncer en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento.

40 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la leucemia, el cáncer de colon, los glioblastomas, los linfomas, los melanomas, los carcinomas de mama o los carcinomas cervicales en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para la potenciación de la terapia citotóxica del cáncer en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

50 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para la potenciación de la radiación en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la lesión por reperfusión tras isquemia asociada, aunque sin limitación, al infarto de miocardio, al ictus, a otros traumatismos neurales y al trasplante de órganos, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

60 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la reperfusión, incluyendo, aunque

sin limitación, la reperusión del ojo, del riñón, del intestino y del músculo esquelético, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias, incluyendo, aunque sin limitación, la artritis, la gota, la enfermedad inflamatoria del intestino, la inflamación del SNC, la esclerosis múltiple, la encefalitis alérgica, la sepsis, el choque séptico, el choque hemorrágico, la fibrosis pulmonar y la uveítis, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al
10 mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar enfermedades o trastornos inmunológicos, tales como la artritis reumatoide y el choque séptico, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar enfermedades degenerativas, incluyendo, aunque sin limitación, la diabetes y la enfermedad de Parkinson, en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la hipoglicemia en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la infección retroviral en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar la toxicidad hepática tras una sobredosis de acetaminofeno en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar las toxicidades cardíaca y renal por agentes antineoplásicos basados en doxorubicina y platino en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una utilización de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para tratar el daño cutáneo secundario a mostazas azufradas en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento, consistente en administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 Definiciones

Tal como se utilizan en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

60 El término "alqueno", tal como se utiliza aquí, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Como ejemplos representativos de alqueno, se incluyen, aunque sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alcoxi", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Como ejemplos representativos de alcoxi, se incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

5 El término "alcoxialquilo", tal como se utiliza aquí, significa al menos un grupo alcoxi, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de alcoxialquilo, se incluyen, aunque sin limitación, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

10 El término "alcoxicarbonilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alcoxi, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de alcoxicarbonilo, se incluyen, aunque sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

15 El término "alcoxicarbonilalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alcoxicarbonilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí.

20 El término "alquilo", tal como se utiliza aquí, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Como ejemplos representativos de alquilo, se incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

25 El término "alquilcarbonilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo carbonilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de alquilcarbonilo, se incluyen, aunque sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "alquilcarboniloxi", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilcarbonilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Como ejemplos representativos de alquilcarboniloxi, se incluyen, aunque sin limitación, acetiloxi, etilcarboniloxi y terc-butilcarboniloxi.

30 El término "alquilenilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Como ejemplos representativos, se incluyen, aunque sin limitación, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

35 El término "alquiltío", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un átomo de azufre. Como ejemplos representativos de alquiltío, se incluyen, aunque sin limitación, metiltío, etiltío, terc-butiltío y hexiltío.

40 El término "alquiltioalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquiltío, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de alquiltioalquilo, se incluyen, aunque sin limitación, metiltiometilo y 2-(etiltio)etilo.

45 El término "alquinilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Como ejemplos representativos de alquinilo, se incluyen, aunque sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "arilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo.

50 Los grupos arilo de la presente invención pueden estar eventualmente substituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco substituyentes independientemente seleccionados entre el grupo consistente en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiltío, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NR_ER_F y (NR_ER_F)carbonilo.

55 El término "arilalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo arilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de arilalquilo, se incluyen, aunque sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 1-metil-3-fenilpropilo y 2-naft-2-iletilo.

El término "carbonilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo -C(O)-.

60 El término "carboxi", tal como se utiliza aquí, significa un grupo -CO₂H.

El término "ciano", tal como se utiliza aquí, significa un grupo -CN.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo hidrocarbonado cíclico saturado de 3 a 8

carbonos; como ejemplos de cicloalquilo, se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

5 Los grupos cicloalquilo de la presente invención están eventualmente substituidos con 1, 2, 3 ó 4 substituyentes seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltío, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NR_E R_F$ y $(NR_E R_F)$ carbonilo.

10 El término "cicloalquilalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo cicloalquilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de cicloalquilalquilo, se incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

15 El término "formilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $-C(O)H$.

El término "halo" o "halógeno", tal como se utiliza aquí, significa $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

20 El término "haloalcoxi", tal como se utiliza aquí, significa al menos un halógeno, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alcoxi, según se define aquí. Como ejemplos representativos de haloalcoxi, se incluyen, aunque sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

25 El término "haloalquilo", tal como se utiliza aquí, significa al menos un halógeno, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de haloalquilo, se incluyen, aunque sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

30 El término "heteroarilo", tal como se utiliza aquí, significa un anillo heteroarílico monocíclico o un anillo heteroarílico bicíclico. El anillo heteroarílico monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros. El anillo de 5 miembros tiene dos dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo consistente en N, O y S. El anillo de 6 miembros tiene tres dobles enlaces y contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo consistente en N, O y S. El anillo heteroarílico bicíclico consiste en el anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros fusionado a un grupo fenilo, o el anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros se fusiona a otro anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros. Los heteroátomos de nitrógeno contenidos en el heteroarilo pueden oxidarse eventualmente al N-óxido. El heteroarilo se conecta al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono contenido en el heteroarilo manteniendo la valencia apropiada. Como ejemplos representativos de heteroarilo, se incluyen, aunque sin limitación, benzotienilo, benzoxadiazolilo, cinolinilo, furopiridinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, N-óxido de piridinio, quinolinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, triazolilo y triazinilo.

40 Los grupos heteroarilo de la presente invención están substituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 substituyentes independientemente seleccionados entre alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquiltío, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_E R_F$ y $(NR_E R_F)$ carbonilo.

45 El término "heteroarilalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un heteroarilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de heteroarilalquilo, se incluye, aunque sin limitación, piridinilmetilo.

50 El término "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se utiliza aquí, significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico. El anillo heterocíclico monocíclico consiste en un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado entre O, N y S. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado entre el grupo consistente en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo consistente en O, N y S. El anillo de 6 ó 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo consistente en O, N y S. El anillo heterocíclico bicíclico consiste en un anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo cicloalquilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a un grupo fenilo o el anillo heterocíclico monocíclico fusionado a otro anillo heterocíclico monocíclico. El heterociclo se conecta al resto molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno contenido en el heterociclo manteniendo una valencia apropiada. Como ejemplos representativos de heterociclo, se incluyen, aunque sin limitación, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo,

tetrahidropiraniolo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinosulfona), tiopiraniolo y tritianiolo.

5 Los heterociclos de esta invención están substituidos con 0, 1, 2 ó 3 substituyentes independientemente seleccionados entre alqueniolo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alcoxi-carboniolo, alquilo, alquilo-carboniolo, alquilo-carboniolo-oxi, alquiltío, alquiltioalquilo, alquiniolo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NR_E R_F$ y $(NR_E R_F)$ -carboniolo.

10 El término "heterocicloalquilo", tal como se utiliza aquí, significa un heterociclo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí.

El término "hidroxilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $-OH$.

15 El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza aquí, significa al menos un grupo hidroxilo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de hidroxialquilo, se incluyen, aunque sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxihéptilo.

20 El término "mercapto", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $-SH$.

El término "nitro", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $-NO_2$.

25 El término "no aromático", tal como se utiliza aquí, significa que un anillo no aromático de 4 miembros contiene cero dobles enlaces, un anillo no aromático de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y un anillo no aromático de 6, 7 ó 8 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces.

El término " $NR_A R_B$ ", tal como se utiliza aquí, significa dos grupos, R_A y R_B , que se unen al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno.

30 El término " $(NR_A R_B)$ -carboniolo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $NR_A R_B$, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo carboniolo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de $(NR_A R_B)$ -carboniolo, se incluyen, aunque sin limitación, aminocarboniolo, (metilamino)carboniolo, (dimetilamino)carboniolo y (etilmetilamino)carboniolo.

35 El término " $NR_C R_D$ ", tal como se utiliza aquí, significa dos grupos, R_C y R_D , que se unen al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno.

40 El término " $(NR_C R_D)$ -carboniolo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $NR_C R_D$, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo carboniolo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de $(NR_C R_D)$ -carboniolo, se incluyen, aunque sin limitación, aminocarboniolo, (metilamino)carboniolo, (dimetilamino)carboniolo y (etilmetilamino)carboniolo.

45 El término " $(NR_C R_D)$ -carbonialquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $(NR_C R_D)$ -carboniolo, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo alquilo, según se define aquí.

50 El término " $(NR_C R_D)$ -sulfoniolo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $NR_C R_D$, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo sulfoniolo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de $(NR_C R_D)$ -sulfoniolo, se incluyen, aunque sin limitación, aminosulfoniolo, (metilamino)sulfoniolo, (dimetilamino)sulfoniolo y (etilmetilamino)sulfoniolo.

55 El término " $NR_E R_F$ ", tal como se utiliza aquí, significa dos grupos, R_E y R_F , que se unen al resto molecular parental a través de un átomo de nitrógeno. R_E y R_F son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo y alquilo-carboniolo. Como ejemplos representativos de $NR_E R_F$, se incluyen, aunque sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

60 El término " $(NR_E R_F)$ -carboniolo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo $NR_E R_F$, según se define aquí, unido al resto molecular parental a través de un grupo carboniolo, según se define aquí. Como ejemplos representativos de $(NR_E R_F)$ -carboniolo, se incluyen, aunque sin limitación, aminocarboniolo, (metilamino)carboniolo, (dimetilamino)carboniolo y (etilmetilamino)carboniolo.

El término "oxo", tal como se utiliza aquí, significa un resto $=O$.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, donde están presentes centros

asimétricos o quirales. Los estereoisómeros son designados (R) o (S) dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos (R) y (S) aquí empleados son configuraciones según se define en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45: 13-30, aquí incorporado a modo de referencia. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y sus mezclas, y éstos quedan específicamente incluidos en el alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención pueden ser preparados sintéticamente a partir de materiales de partida comerciales que contienen centros asimétricos o quirales, o por preparación de mezclas racémicas seguida de resolución, bien conocidas por quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica. Estos métodos de resolución son ejemplificados por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Los compuestos de la presente invención fueron denominados por ACD/ChemSketch versión 5.06 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá), o se les dieron nombres que parecían consistentes con la nomenclatura ACD.

Determinación de la actividad biológica

Inhibición de la PARP

Se compraron dinucleótido de nicotinamido[2,5',8-3H]adenina y perlas de estreptavidina SPA a Amersham Biosciences (UK). Se compraron poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) humana recombinante purificada a partir de *E. coli* y 6-biotin-17-NAD⁺ a Trevigen, Gaithersburg, MD. Se compraron NAD⁺, histona, aminobenzamida, 3-aminobenzamida y ADN de timo de ternera (ADNdc) a Sigma, St. Louis, MO. Se obtuvo oligonucleótido de horquilla que contenía la secuencia MCAT de Qiagen. Se disolvieron los oligos a 1 mM en tampón de hibridación que contenía Tris HCl 10 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM y NaCl 50 mM, se incubaron durante 5 min. a 95°C y se hibridaron después a 45°C durante 45 minutos. Se compró histona H1 (electroforéticamente pura en un 95%) a Roche, Indianapolis, IN. Se preparó histona H1 biotinilada tratando la proteína con Sulfo-NHS-LC-Biotina de Pierce Rockford, IL. Se llevó a cabo la reacción de biotinilación añadiendo lenta e intermitentemente 3 equivalentes de Sulfo-NHS-LC-Biotina 10 mM a histona H1 100 µM en solución salina tamponada con fosfatos, pH 7,5, a 4°C, con agitación en vórtice suave a lo largo de 1 min., seguido de incubación a 4°C a continuación durante 1 h. Se compraron microplacas revestidas de estreptavidina (FlashPlate Plus) a Perkin Elmer, Boston, MA.

Se realizó el ensayo de la PARP1 en tampón de ensayo PARP que contenía Tris 50 mM, pH 8,0, DTT 1 mM y MgCl₂ 4 mM. Las reacciones PARP contenían [³H]-NAD⁺ 1,5 µM (1,6 µCi/mmol), histona H1 biotinilada 200 nM, ADNsl 200 nM y enzima PARP 1 nM. Se llevaron a cabo autorreacciones que utilizaban detección basada en perlas SPA en volúmenes de 100 µl en placas blancas de 96 pocillos. Se iniciaron las reacciones añadiendo 50 µl de mezcla de sustrato NAD⁺ 2X a 50 µl de mezcla enzimática 2X que contenía PARP y ADN. Se finalizaron estas reacciones por adición de 150 µl de benzamida 1,5 mM (-1.000 veces por encima de su *Cl*₅₀). Se transfirieron 170 µl de las mezclas de reacción detenidas a placas instantáneas de estreptavidina, se incubaron durante 1 h y se contaron utilizando un contador de centelleo de microplacas TopCount. Se determinaron los datos de *K*_i a partir de las curvas de inhibición a varias concentraciones de sustrato y se muestran en la Tabla 1 para los compuestos de la presente invención.

Tabla 1

Inhibición de PARP (nM)							
12,4	7	2,6	12,5	8,8	43	27	19
55	6,3	1,9	18,4	43	31	13,1	7,6
17,8	13,9	3,5	14,1	18,1	22	13,3	15,6
4,8	3,8	1,5	20,5	55	13,3	10,8	30
25,5	8,1	3,2	21	116	18	18	19,1
31	41	39					

Ensayo PARP celular:

Se trataron células C41 con un compuesto de la presente invención durante 30 minutos en placas de 96 pocillos. Se activó entonces la PARP dañando el ADN con H₂O₂ 1 mM durante 10 minutos. Se lavaron luego las células con PBS helado una vez y se fijaron con metanol:acetona (7:3) preenfriado a -20°C durante 10 minutos. Después de secar al aire, se rehidrataron las placas con PBS y se bloquearon con leche desecada desnatada al 5% en PBS-Tween (0,05%) (solución de bloqueo) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se incubaron las células con anticuerpo anti-PAR 10H (1:50) en solución de bloqueo a 37°C durante 60 minutos, seguido de lavado con PBS-Tween 20 5

veces e incubación con anticuerpo antirratón de cabra copulado a isotiocianato de fluoresceína 5(6) (1:50) y 1 µg/ml de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) en solución de bloqueo a 37°C durante 60 minutos. Después de lavar con PBS-Tween 20 5 veces, se realizó el análisis utilizando un lector de microplacas de fluorescencia fmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), fijado a la longitud de onda de excitación de 490 nm y a la longitud de onda de emisión de 528 nm del isotiocianato de fluoresceína 5(6) (FITC) o a una longitud de onda de excitación de 355 nm y a una longitud de onda de emisión de 460 nm (DAPI). Se normalizó la actividad PARP (señal FITC) con los números de células (DAPI)

El ensayo celular mide la formación de poliADP-ribosa por la PARP en las células y demuestra que los compuestos de la presente invención penetran en las membranas celulares e inhiben la PARP en las células intactas. En la Tabla 2 se proporcionan las CE₅₀ para compuestos representativos de la presente invención.

Tabla 2

Actividad celular CE ₅₀ (nM)					
0,8	10	2	4,4	34	12,8
1,5	7,9	54	9,5	42	8,7
62	14,3	8,7	41	4,2	9,2
0,8	108	11	3,2	111	51
1,1	2,1	0,8	3,2	5,7	2,6
19	0,2	1	1,7	93	0,9

Como inhibidores de la PARP, los compuestos de la presente invención tienen numerosas aplicaciones terapéuticas relacionadas con la lesión por reperfusión tras isquemia, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades degenerativas, la protección frente a los efectos adversos de compuestos citotóxicos y la potenciación de la terapia citotóxica del cáncer. En particular, los compuestos de la presente invención potencian la radiación y la quimioterapia aumentando la muerte celular de las células cancerosas, limitando el crecimiento tumoral, disminuyendo la metástasis y prolongando la supervivencia de mamíferos portadores de tumores. Los compuestos de Fórmula (I) pueden tratar la leucemia, el cáncer de colon, los glioblastomas, los linfomas, los melanomas, los carcinomas de mama y los carcinomas cervicales.

Otras aplicaciones terapéuticas incluyen, aunque sin limitación, la infección retroviral, la artritis, la gota, la enfermedad inflamatoria del intestino, la inflamación del SNC, la esclerosis múltiple, la encefalitis alérgica, la sepsis, el choque séptico, el choque hemorrágico, la fibrosis pulmonar, la uveítis, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, el infarto de miocardio, el ictus, otros traumatismos neurales, el trasplante de órganos, la reperfusión del ojo, la reperfusión del riñón, la reperfusión del intestino, la reperfusión del músculo esquelético, la toxicidad hepática tras una sobredosis de acetaminofeno, las toxicidades cardíaca y renal por agentes antineoplásicos basados en doxorubicina y platino y el daño cutáneo secundario a mostazas azufradas. (G Chen et al., Cancer Chemo. Pharmacol. 22 (1988), 303; C Thiemermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 679-683; D. Weltin et al., Int. J. Immunopharmacol. 17 (1995), 265- 271; H. Kröger et al., Inflammation 20 (1996), 203-215; W. Ehrlich et al., Rheumatol. Int. 15 (1995), 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 3867-3872; S. Cuzzocrea et al., Eur. J. Pharmacol. 342 (1998), 67-76; V. Burkhart et al., Nature Medicine (1999), 5314-19).

Cuando se utiliza en los tratamientos anteriores o en otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuestos de la presente invención como zwitterión o como sal farmacéuticamente aceptable. Por una "cantidad terapéuticamente aceptable" del compuesto de la invención, se entiende una cantidad suficiente del compuesto para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno que mejoran mediante un inhibidor de la PARP con una razón beneficios/riesgos razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que la utilización diaria total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidida por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente efectivo específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno en tratamiento y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, está dentro de los conocimientos de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los necesarios para alcanzar el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta alcanzar el efecto deseado.

Por "sal farmacéuticamente aceptable", se entiende aquellas sales que son adecuadas, dentro del alcance del buen juicio médico, para uso en contacto con los tejidos de humanos y de animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que guardan proporción con una razón beneficios/riesgos razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Se pueden preparar las sales *in situ* durante

el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la presente invención o por separado por reacción de la base libre de un compuesto de la presente invención con un ácido adecuado. Como ácidos representativos, se incluyen, aunque sin limitación, acético, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, butírico, fumárico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, láctico, maleico, metanosulfónico, pamoico, pectínico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, fósforo, glutámico y p-toluensulfónico. También se pueden cuaternizar los grupos que contienen nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen así productos solubles o dispersables en agua o en aceite.

Se puede administrar un compuesto de la presente invención como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a un relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación de cualquier tipo sólido, semisólido o líquido no tóxico. Las composiciones pueden ser administradas por vía parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, gotas o parche transdérmico), rectal o bucal. El término "parenteral", tal como se usa aquí, se refiere a modos de administración que incluyen la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Como ejemplos de soportes, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados, se incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño requerido de partícula en el caso de las dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Se puede asegurar la prevención de la acción de los microorganismos mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabén, clorobutanol, ácido fenolsorbico y similares. Puede ser también deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Se puede conseguir una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

También se pueden administrar los compuestos de la presente invención en forma de liposomas. Como es sabido en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

La dosis diaria total de las composiciones de la invención que se ha de administrar a un humano o a otro hospedador mamífero en dosis únicas o divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal al día, y más habitualmente de 1 a 300 mg/kg de peso corporal. La dosis, de 0,0001 a 300 mg/kg de peso corporal, puede ser administrada dos veces al día.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los ejemplos que vienen a continuación son: DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DMF para N,N-dimetilformamida, DMSO para sulfóxido de dimetilo, Et₂O para éter dietílico, EtOAc para acetato de etilo, EtOH para etanol, HPLC para cromatografía líquida de alta presión, LDA para diisopropilamido de litio, MeOH para metanol, psi para libras por pulgada cuadrada, TFA para ácido trifluoroacético, THF para tetrahidrofurano y TMS para trimetilsilano.

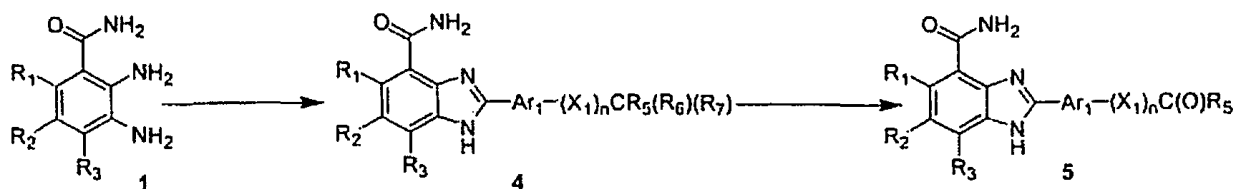
Se pueden preparar los compuestos de fórmula I por procedimientos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran aquí a continuación. Hay que entender que el orden de las etapas en los procedimientos puede variar, que se pueden substituir con reactivos, solventes y condiciones de reacción los específicamente mencionados y que se pueden proteger y desproteger los restos vulnerables, según sea necesario.

Esquema 1

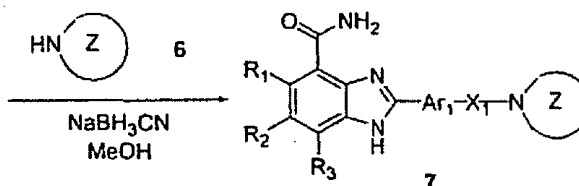
Se pueden preparar compuestos de fórmula 7 donde X_1 y Ar_1 son como se define en la fórmula (1) a partir de compuestos de fórmula 1 según se muestra en el Esquema 1.

Se puede copular un benzaldehído o tioenocarboxaldehído que contenga una cetona o aldehído o cetal o acetal (según resulte apropiado) con un compuesto de fórmula 1 utilizando, por ejemplo, Pd/C o bisulfito de sodio, con calentamiento, para obtener compuestos de fórmula 4 (ó 5 si se parte de una cetona o un aldehído). Alternativamente, se puede copular un ácido benzoico o ácido tioenocarboxílico que contenga una cetona o aldehído o cetal o acetal con 1 utilizando reactivos formadores de amida estándar, tales como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), para obtener una amida intermediaria, que puede ser tratada con ácido, tal como ácido acético, con calentamiento, para obtener el bencimidazol 4 (ó 5 si se parte de una cetona o un aldehído). Se puede hidrolizar el cetal o acetal (si está presente) en condiciones catalizadas por ácido para obtener compuestos de fórmula 5, que pueden sufrir una aminación reductora utilizando una amina cíclica (compuestos de fórmula 6) para obtener compuestos de fórmula 7.

Esquema 1



$R_6+R_7 = OCH_2CH_2O$ o $=O$, o cada uno OMe u OEt
 $n = 0-4$

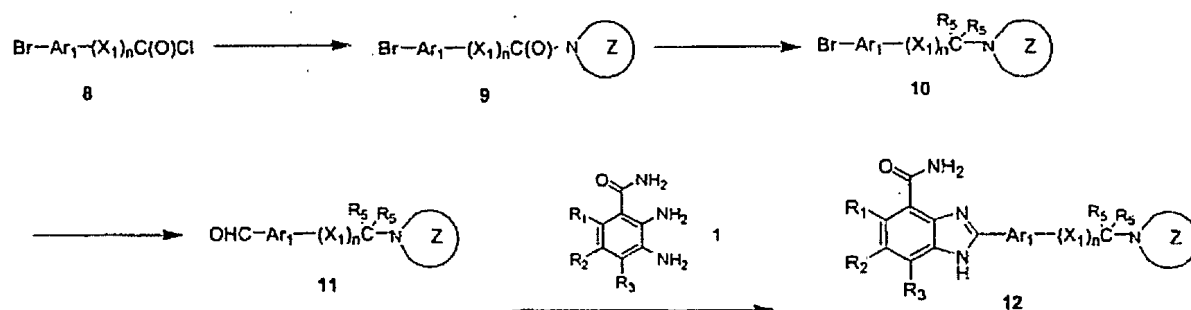


Esquema 2

Se pueden preparar compuestos de fórmula 12 a partir de compuestos de fórmula 8 como se muestra en el Esquema 2.

Se pueden añadir aminas cíclicas a los compuestos de fórmula 8 para obtener amidas de fórmula 9. Los compuestos de fórmula 9 pueden ser tratados con un reactivo alquilo de Grignard en presencia de un catalizador, tal como cloruro de zirconio, para obtener compuestos de fórmula 10. Los compuestos de fórmula 10 pueden sufrir un intercambio de litio-halógeno del bromuro de arilo con un reactivo de alquil-litio, tal como sec-butil-litio, seguido de reacción con N,N'-dimetilformamida (DMF), para obtener compuestos de fórmula 11. Los compuestos de fórmula 11 pueden copularse con compuestos de fórmula 1 utilizando, por ejemplo, Pd/C o bisulfito de sodio, con calentamiento, para obtener los compuestos de fórmula 12.

Esquema 2



Los siguientes Ejemplos sirven como ilustración, y no como limitación, del alcance de la invención según queda definida en las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por una variedad de rutas sintéticas.

Los Ejemplos 1, 4, 5, 9, 10, 13, 16, 30 y 34-41 no forman parte de la invención reivindicada.

Ejemplo 1

6-Fluoro-2-[4-(2-metilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-benzimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 1A

2-Bromo-4-fluoro-6-nitrofenilamina

A una solución de 4-fluoro-2-nitroanilina (19,76 g, 126 mmol) en una mezcla de diclorometano (600 ml) y ácido acético (200 ml), se le añadió lentamente bromo (15 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentró la mezcla y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se lavó con una solución de bisulfito de sodio y se concentró. Se recristalizó el residuo con hexanos que contenían algo de diclorometano, para obtener 22,7 g (76%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 236 (M+H)⁺.

Ejemplo 1B

2-Amino-5-fluoro-3-nitrobenzonitrilo

A un matraz que contenía Ejemplo 1A (6,5 g, 27,6 mmol), cianuro de zinc (6,5 g, 55,3 mmol) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (1,6 g, 1,38 mmol), se añadió N,N-dimetilformamida anhidra (120 ml) y se agitó la solución bajo nitrógeno a 80°C durante 22 horas. Después de enfriar, se repartió la mezcla entre acetato de etilo y solución salina saturada. Se lavó la fase orgánica con agua y se filtró. Se concentró el filtrado y se recristalizó el producto bruto con metanol, para obtener 3,3 g (65%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 182 (M+H)⁺.

Ejemplo 1C

2-Amino-5-fluoro-3-nitrobenzamida

Se agitó una mezcla del Ejemplo 1B (3,3 g, 18,22 mmol) en ácido polifosfórico (30 g) a 115°C durante 3 horas. Después de enfriar, se añadieron agua y diclorometano y se recogió el sólido precipitado por filtración y se recristalizó con metanol, para obtener 2,6 g (72%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 200 (M+H)⁺.

Ejemplo 1D

2,3-Diamino-5-fluorobenzamida

A una solución del Ejemplo 1C (1,5 g, 7,5 mmol) en tetrahidrofurano/etanal 1:1 (100 ml), se le añadió níquel Raney (50% en agua, 1,0 g) y se agitó la mezcla bajo hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el material sólido por filtración y se concentró el filtrado, para obtener 1,26 g (98%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 170 (M+H)⁺.

Ejemplo 1E

2-(4-Dietoximetilfenil)-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- 5 Se agitó una suspensión del Ejemplo 1D (1,5 g, 8,87 mmol) en dimetilacetamida (20 ml) durante 20 minutos a 50°C. Tras enfriamiento parcial, se añadieron tereftaldehído mono(dietilacetal) (2,0 g, 9,76 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) y bisulfito de sodio (1,85 g, 17,74 mmol) y se calentó la mezcla a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminó el solvente. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua y se lavó la capa orgánica con solución salina saturada y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando acetato de etilo, para obtener 2,4 g (63%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 1F

- 15 6-Fluoro-2-(4-formilfenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

A una suspensión del Ejemplo 1E en una mezcla de etanol (40 ml) y agua (40 ml), se le añadió ácido sulfúrico concentrado (1,5 ml) y se sometió la mezcla a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se eliminó el etanol y se neutralizó el residuo con una solución acuosa de hidróxido de sodio y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se recogió el sólido verde por filtración, se lavó con agua y metanol caliente y se secó, para obtener 1,4 g (88%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 1G

- 25 6-Fluoro-2-[4-(2-metilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Etapa A

30 Se agitó una solución del Ejemplo 1F (60 mg, 0,21 mmol) y 2-metilpirrolidina (36 mg, 0,42 mmol) en metanol/N,N-dimetilformamida 1:1 (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (27 mg, 0,42 mmol), cloruro de zinc (29 mg, 0,21 mmol) y sulfóxido de dimetilo (1 ml) y se agitó la mezcla turbia a 50°C durante 16 horas. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC (Zorbax C-8, ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo/agua), para obtener el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético.

- 35 Etapa B

Se convirtió la sal del ácido trifluoroacético de la etapa A en la sal clorhidrato disolviendo en metanol y tratando con cloruro de hidrógeno anhidro en éter dietílico, para obtener 20 mg (27%) del compuesto del título como sal clorhidrato. ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,50 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 1H), 4,36 (d, J=1,3,1 Hz, 1H), 4,76 (d, J=13,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=7,6, 2,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J=9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,28 (d, J=8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 2

- 45 6-Fluoro-2-[4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético utilizando el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 1G, substituyendo con (S)-(-)-pirrolidin-2-ilmetanol la 2-metilpirrolidina (41% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,88-2,04 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 2H), 3,81-3,86 (m, 1H), 4,35 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J=13,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=8,1, 2,59 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,2 Hz, 2H), 8,29 (d, J=8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 3

- 55 6-Fluoro-2-[4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético utilizando el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 1G, substituyendo con 2-(trifluorometil)pirrolidina la 2-metilpirrolidina (34% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,84-1,96 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,91-3,99 (m, 1H), 4,35 (d, J=14,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,77 (dd, J=10,1, 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J=8,5 Hz, 2H).

Ejemplo 4

2-[4-(2-Etilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-6-fluoro-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

5 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con 2-etilpirrolidina la 2-metilpirrolidina (32% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,03 (t, *J*=6,0 Hz, 3H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 1H), 1,95-2,11 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 7,81 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 8,29 (d, *J*=8,2 Hz, 2H).

10

Ejemplo 5

6-Fluoro-2-[4-(2-isopropilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

15 Se preparó el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético utilizando el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 1G, substituyendo con 2-isopropilpirrolidina la 2-metilpirrolidina (57% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,06 (dd, *J*=19,5, 6,7 Hz, 6H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,06-2,21 (m, 2H), 2,22 - 2,31 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 3,50 - 3,58 (m, 1H), 4,35 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,2, 2,44 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J*=10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 8,29 (d, *J*=8,2 Hz, 2H).

20

Ejemplo 6

6-Fluoro-2-[4-((*R*)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

25 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con (*R*)-(+)-pirrolidin-2-ilmetanol la 2-metilpirrolidina (72% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,90-1,98 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,44 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 7,75 (dd, *J*=7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 8,28 (d, *J*=8,2 Hz, 2H).

30

Ejemplo 7

2-[4-((*S*)-2-Hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 7A

2-(4-Dietoximetilfenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

40 Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, substituyendo con diclorhidrato de 2,3-diaminobenzamida (sintetizado como se describe en EE.UU. 6.737.421, columna 11, Ejemplo 2, etapa (e)) el Ejemplo 1D (54% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) *m/z* 340 (M+H)⁺.

Ejemplo 7B

45 6-Fluoro-2-(4-formilfenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, substituyendo con el Ejemplo 7A el Ejemplo 1E (73% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) *m/z* 266 (M+H)⁺.

Ejemplo 7C

2-[4-((*S*)-2-Hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

55 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con (*S*)-(-)-pirrolidin-2-ilmetanol la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1F (7% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,88-2,08 (m, 2H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3-75-3,82 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 1H), 4,45 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 8,00 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J*=7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=8,3 Hz, 2H).

Ejemplo 8

2-[4-(2-Trifluorometilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

5 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con 2-(trifluorometil)pirrolidina la 2-metilpirrolidina y con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1F (45% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 2,01-2,11 (m, 1H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,39-2,54 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,44 (d, *J*=13,5 Hz, 1H), 4,63 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,91 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 8,03 (dd, *J*=8,3, 0,92 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J*=7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,26 (d, *J*=8,6 Hz, 2H).

10

Ejemplo 9

2-[4-(2-Isopropilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

15 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con 2-isopropilpirrolidina la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1F (40% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,06 (d, *J*=12,9 Hz, 6H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,06-2,22 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 4,47 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,71 (d, *J*=12,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,77 (m, 1H), 8,00 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 8,05 (dd, *J*=8,3, 0,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*=7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=8,3 Hz, 2H).

20

Ejemplo 10

2-[4-(2-Etilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

25 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con 2-etilpirrolidina la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1F (17% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,03 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,11-2,24 (m, 1H), 2,36-2,51 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,41-3,58 (m, 2H), 4,40 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 4,76 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 7,7 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 8,04 (dd, *J*=8,3, 0,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* 7,7, 0,6 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=8,6 Hz, 2H).

30

Ejemplo 11

2-[4-((*R*)-2-Hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

35 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con (*R*)-(+)-pirrolidin-2-ilmetanol la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 7B el Ejemplo 1F (55% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,90-1,98 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,27-2,37 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,76-3,80 (m, 1H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 4,47 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 4,84-4,86 (m, 1H), 7,72 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 8,04 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=8,2 Hz, 2H).

40

Ejemplo 12

45 6-Cloro-2-[4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 12A

2-Amino-5-cloro-3-nitrobenzamida

50

Etapa A

Preparación de 2-amino-3-nitrobenzamida

55 A una solución de ácido 2-amino-3-nitrobenzoico (preparado empleando el procedimiento descrito en EE.UU. 6.737.421, Ejemplo 2, parte b) en dimetoxietano (7,1 ml/g), se le añadió cloruro de tionilo (1,33 equivalentes). Se agitó la mezcla a 50°C durante 12 horas, se enfrió y se añadió lentamente a hidróxido de amonio concentrado (22 equivalentes). Se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas, se añadió agua y se enfrió y filtró la mezcla. Se lavó el sólido con agua e isopropanol y se secó, para obtener el compuesto del título (89% de rendimiento).

60

Etapa B

Preparación de 2-amino-5-cloro-3-nitrobenzamida

- 5 A una solución de 2-amino-3-nitrobenzamida (4,0 g, 22 mmol) en acetonitrilo caliente (1.250 ml), se le añadió N-clorosuccinimida (3,1 g, 23 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 20 horas. Después de enfriar, se recogió el material cristalino naranja por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó. Se concentró el filtrado y se recrystalizó el sólido con acetonitrilo, para obtener una segunda cosecha del compuesto del título. (3,98 g, 84%). MS (DCI/NH₃) m/z 216 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 12B

2,3-Diamino-5-clorobenzamida

- 15 Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1D, substituyendo con el Ejemplo 12A el Ejemplo 1C (99% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 186 (M+H)⁺.

Ejemplo 12C

- 20 6-Cloro-2-(4-dietoximetilfenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, substituyendo con el Ejemplo 12B el Ejemplo 1D (47% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 374 (M+H)⁺.

- 25 **Ejemplo 12D**

6-Cloro-2-(4-formilfenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- 30 Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, substituyendo con el Ejemplo 12C el Ejemplo 1E (82% de rendimiento). MS (DCI/NH₃) m/z 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 12E

- 35 6-Cloro-2-[4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- Se preparó el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético utilizando el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 1G, substituyendo con 2-(trifluorometil)pirrolidina la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 12D el Ejemplo 1F (28% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,72-1,81 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 3,01-3,07 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,97 (d, J=13,4 Hz, 1H), 4,25 (d, J=13,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 8,29 (d, J=7,9 Hz, 2H), 9,07 (s ancho, 1H).

40

Ejemplo 13

- 45 6-Cloro-2-[4-(2-isopropilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- Se preparó el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético utilizando el procedimiento descrito en la etapa A del Ejemplo 1G, substituyendo con 2-isopropilpirrolidina la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 12D el Ejemplo 1F (8% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,92 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 0,94 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 4,23-4,62 (m, 2H), 7,82-7,83 (m, 2H), 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,98 (s ancho, 1H), 8,38 (d, J=8,2 Hz, 2H), 9,12 (s ancho, 1H), 10,06 (s ancho, 1H).

50

Ejemplo 14

- 55 6-Cloro-2-[4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con (S)-(-)-pirrolidin-2-ilmetanol la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 12D el Ejemplo 1F (9% de rendimiento). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,75-1,91 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 3H), 4,37 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 1H), 4,67 (dd, J=12,9, 4,3 Hz, 1H), 7,81-7,82 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 2H), 7,94 amplio (s, 1H), 8,36 (d, J=8,6 Hz, 2H), 9,12 (s ancho, 1H), 10,29 (s ancho, 1H).

60

Ejemplo 156-Cloro-2-[4-((R)-2-hidroxi metilpirrolidin-1-il metil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

5 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1G, substituyendo con (R)-(+)-pirrolidin-2-il metanol la 2-metilpirrolidina y substituyendo con el Ejemplo 12D el Ejemplo 1F (24% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,89-1,98 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 1H), 4,44 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 4,83 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,98 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J*=8,2 Hz, 2H).

10

Ejemplo 162-[4-[2-(2-Metilpirrolidin-1-il)etil]fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida**Ejemplo 16A**2-(4-[1,3]-Dioxolan-2-il metilfenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

20 Se trató una solución de ácido 4-(1,3-dioxolan-2-il metil)benzoico (1,0 g, 4,80 mmol) en piridina (5 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (0,856 g, 5,28 mmol) a 45°C durante 2 horas. Se añadió diclorhidrato de 2,3-diaminobenzamida (sintetizado como se describe en EE.UU. 6.737.421, columna 11, Ejemplo 2, etapa (e), 1,08 g, 4,80 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y se calentó el residuo en ácido acético (30 ml) a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se repartió el residuo entre acetato de etilo y una solución de bicarbonato de sodio. Después de filtrar, se concentró el filtrado y se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice (metanol al 0-15% en acetato de etilo/hexano 2:1), para obtener 1,14 g del compuesto del título. MS (DCI) *m/z* 324 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 16B30 2-[4-[2-(2-Metilpirrolidin-1-il)etil]fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se calentó una solución del Ejemplo 16A (750 mg, 2,32 mmol) en ácido acético (30 ml) y agua (60 ml) a 70°C durante 18 horas. Después de enfriar, se concentró la solución, para obtener un sólido amarillo claro. A una solución del aldehído bruto (170 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y metanol (3,5 ml), se le añadió 2-metilpirrolidina (125 μL, 1,22 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (77 mg, 1,22 mmol) y se calentó la mezcla a 55°C durante la noche. Se eliminó el metanol y se purificó el residuo por cromatografía instantánea (gel de sílice, hidróxido de amonio/metanol/diclorometano 1:10:80), seguido de HPLC (columna Zorbax, C-18, 250x2,54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente del 0-100%), para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato. Se disolvió este material en metanol/diclorometano 1:1 (2 ml) y se trató con una solución 1M de ácido clorhídrico en éter (5 ml). La concentración dio 135 mg del compuesto del título como sal clorhidrato. ¹H RMN (CD₃OD) 1,52 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 2,07-2,19 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 3,26-3,38 (m, 4 H), 3,55-3,61 (m, 1 H), 3,66-3,73 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 7,68-7,78 (m, 3 H), 8,02 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J*=7,9 Hz, 2 H).

35

40

Ejemplo 172-[2-Fluoro-4-((S)-2-hidroxi metilpirrolidin-1-il metil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida**Ejemplo 17A**

50

4-Ciano-2-fluorobenzoato de metilo

Se agitó una solución de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (10,0 g, 43 mmol), cianuro de zinc (10,0 g, 86 mmol) y paladio tetrakis(trifenilfosfina) (2,5 g, 0,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) a 80°C durante la noche. Después de enfriar, se repartió la mezcla entre acetato de etilo y solución salina saturada y se lavó la fase orgánica con agua y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:5), para obtener 6,1 g (80%) del compuesto del título MS (DCI): *m/z* 180 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 17B

60

2-Fluoro-4-formilbenzoato de metilo

Se disolvió el Ejemplo 17A (310 mg, 1,73 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (10 ml) con calentamiento suave,

se añadió níquel Raney (60 mg) y se agitó la mezcla bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el material sólido por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:4), para obtener 220 mg (70%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 183 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 17C

4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-fluorobenzoato de metilo

10 Se calentó una solución del Ejemplo 17B (2,0 g, 11 mmol), 1,2-etanodiol (1,0 g, 16 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (10 mg) en benceno (10 ml) a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 6 horas. Después de enfriar, se repartió la mezcla entre acetato de etilo y solución salina saturada y se lavó la fase orgánica con una solución de hidróxido de sodio al 10% y agua y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo/hexano 1:5), para obtener 2,1 g (80%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 227 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 17D

Ácido 4-[1,3]dioxolan-2-il-2-fluorobenzoico

20 A una solución del Ejemplo 17C (2,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml), se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (1 g) en agua (5 ml). Se añadió metanol hasta formarse una solución homogénea. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró a 5 ml. Se acidificó ésta con ácido clorhídrico 2N a pH 2 y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para obtener 1,5 g (79%) del compuesto del título. MS (DCI): m/z 213 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 17E

2-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-2-fluorofenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

30 Se trató una solución del Ejemplo 17D (1,5 g, 7,1 mmol) en piridina (5 ml) y N,N-dimetilformamida (20 ml) con 1,1'-carbonyldiimidazol (1,4 g, 8,5 mmol) a 40°C durante 30 minutos. Se añadió diclorhidrato de 2,3-diaminobenzamida (sintetizado como se describe en EE.UU. 6.737.421, columna 11, Ejemplo 2, etapa (e), 1,58 g, 7,1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los solventes y se agitó el residuo en ácido acético (10 ml) a 80°C durante la noche. Después de concentrar, se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice (acetato de etilo), para obtener 500 mg (22%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 329 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 17F

40 2-(2-Fluoro-4-formilfenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se calentó una solución del Ejemplo 17E (500 mg, 1,5 mmol) en ácido acético (5 ml) y agua (10 ml) a 70°C durante la noche. Después de enfriar, se concentró la mezcla, para obtener 400 mg (94%) del compuesto del título. MS (DCI/NH₃) m/z 285 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 17G

2-[2-Fluoro-4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

50 A una solución del Ejemplo 17F (70 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y metanol (4 ml), se le añadió (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (37 mg, 0,37 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (38 mg) y se calentó la mezcla a 55°C durante la noche. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250x2,54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente del 0-100%), para obtener 65 mg del compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,87-2,07 (m, 2 H); 2,15 (d, J=4,0 Hz, 1 H); 2,30 (dd, J=12,5, 6,41 Hz, 1 H); 3,25-3,38 (m, 1 H); 3,50 (s, 1 H); 3,77 (d, J=7,3 Hz, 2 H); 3,87 (d, J=7,6 Hz, 1 H); 4,35 (d, J=12,8 Hz, 1 H); 4,75 (d, J=13,1 Hz, 1 H); 7,42 (s, 1 H); 7,55 (s, 2 H); 7,82 (s, 1 H); 7,97 (s, 1 H); 8,39 (d, J=1,2 Hz, 1 H).

55

Ejemplo 18

2-{4-[(3-Aminopirrolidin-1-il)metil]fenil}-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

5 Ejemplo 18A

1-{4-[4-(Aminocarbonil)-1*H*-bencimidazol-2-il]bencil}pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

10 Se agitó una solución del Ejemplo 7B (300 mg, 1,13 mmol) y 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (631 mg, 3,39 mmol) en metanol/*N,N'*-dimetilformamida 1:1 (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (213 mg, 3,39 mmol) y cloruro de zinc (154 mg, 1,13 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 18 horas. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC (Zorbax C-8, ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo/agua), para obtener el compuesto del título (415 mg, 84%). MS (DCI/NH₃) *m/z* 436 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 18B

2-{4-[(3-Aminopirrolidin-1-il)metil]fenil}-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

20 Se trató una solución del Ejemplo 18A (410 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (40 ml) con ácido trifluoroacético (15 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la solución con acetonitrilo y se concentró, para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato (300 mg, 96%). ¹H RMN (CD₃OD) δ 2,17-2,29 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,56 (dd, *J*=12,7, 4,4 Hz, 1H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,80 (dd, *J*=12,8, 8,2 Hz, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 4,55 (d, *J*=5,5 Hz, 2H), 7,45 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J*=7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J*=7,6, 0,9 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=8,2 Hz, 2H).

25

Ejemplo 19

2-(4-[[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil]fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

30 Se agitó una solución del Ejemplo 18B (50 mg, 0,15 mmol), trietilamina (52 μl, 0,37 mmol) y formaldehído (37% en agua, 8 μl, 0,30 mmol) en metanol/*N,N'*-dimetilformamida 1:1 (6 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (28 mg, 0,45 mmol) y cloruro de zinc (20 mg, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C durante 18 horas. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC (Zorbax C-8, ácido trifluoroacético al 0,1%/acetonitrilo/agua), para obtener la sal trifluoroacetato del compuesto del título. Se obtuvo la sal clorhidrato (18 mg, 33%) por tratamiento de una solución en metanol de la sal trifluoroacetato purificada con una solución de ácido clorhídrico en éter. ¹H RMN (CD₃OD) δ 2,46-2,59 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 1H), 2,99 (s, 6H), 3,53-3,65 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 1H), 3,92-4,08 (m, 2H), 4,23-4,38 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,69-7,75 (m, 1H), 8,03 (dd, *J*=8,3, 0,9 Hz, 3H), 8,08 (dd, *J*=7,5, 0,8 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=8,6 Hz, 2H).

40 Ejemplo 20

2-(4-[[3-(Isopropilamino)pirrolidin-1-il]metil]fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

45 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19, substituyendo con acetona el formaldehído (26% de rendimiento) ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,40 (d, *J*=6,4 Hz, 6H), 2,31-2,51 (m, 1H), 2,69-2,85 (m, 1H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 1H), 4,31-4,48 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,99-8,03 (m, 3H), 8,07 (dd, *J*=7,7, 0,9 Hz, 1H), 8,29 (d, *J*=8,6 Hz, 2H).

Ejemplo 21

50

2-[4-({3-[(Ciclopropilmetil)amino]pirrolidin-1-il}metil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

55 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19, substituyendo con ciclopropanocarboxaldehído el formaldehído (24% de rendimiento). ¹H RMN (CD₃OD) δ 0,40-0,54 (m, 2H), 0,73 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 1,09-1,22 (m, 1H), 2,33-2,47 (m, 1H), 2,65-2,86 (m, 1H), 3,00 (d, *J*=7,36 Hz, 2H), 3,41-3,56 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,88-4,03 (m, 1H), 4,17-4,36 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,69 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=8,0 Hz, 3H), 8,07 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,30 (d, *J*=8,3 Hz, 2H).

Ejemplo 22

60

2-(4-[[3-(Ciclobutilamino)pirrolidin-1-il]metil]fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19, substituyendo

con ciclobutanona el formaldehído (31% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,86-2,02 (m, 2H), 2,25-2,44 (m, 5H), 2,58-2,78 (m, 1H), 3,46-3,63 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 2H), 3,84-3,95 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,99 (d, $J=8,3$ Hz, 3H), 8,06 (dd, $J=7,5$, 0,8 Hz, 1H), 8,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H).

5 Ejemplo 23

2-(4-([3-(Diciclobutilamino)pirrolidin-1-il]metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

10 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19, substituyendo con ciclobutanona el formaldehído (14% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD): δ 1,75-1,92 (m, 4H), 2,30-2,44 (m, 4H), 2,44-2,59 (m, 6H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 1H), 3,76-3,88 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 3H), 4,27-4,43 (m, 1H), 4,65-4,71 (m, 2H), 7,67 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=8,6$ Hz, 2H);

15 Ejemplo 24

2-(4-([2-(Aminometil)pirrolidin-1-il]metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

20 Ejemplo 24A

(1-{4-[4-(Aminocarbonil)-1*H*-bencimidazol-2-il]bencil}pirrolidin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo

25 Se preparó el compuesto del título según el procedimiento para el Ejemplo 18A, substituyendo con pirrolidin-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo la 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (85% de rendimiento). MS (DCI/ NH_3) m/z 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 24B

30 2-(4-([2-(Aminometil)pirrolidin-1-il]metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

35 Se preparó el compuesto del título como sal trifluoroacetato según el procedimiento para el Ejemplo 18B, substituyendo con el Ejemplo 24A el Ejemplo 18A (94% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD): δ 1,97-2,11 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,35 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=7,7$, 0,9 Hz, 1H), 8,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H).

Ejemplo 25

40 2-[4-([2-([Dimetilamino)metil]pirrolidin-1-il]metil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

45 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19, substituyendo con el Ejemplo 24B el Ejemplo 18B. (27% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD): δ 2,08-2,21 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 1H), 2,59-2,72 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 3,34-3,51 (m, 2H), 3,72 (dd, $J=13,4$, 8,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, $J=13,5$, 4,3 Hz, 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,99 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 8,00 (dd, $J=8,3$, 0,9 Hz, 1H), 8,06 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 8,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H).

Ejemplo 26

50 2-[4-([2-([Ciclopropilmetil]amino)metil]pirrolidin-1-il)metil]fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

55 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19 substituyendo con ciclopropanocarboxaldehído el formaldehído y con el Ejemplo 24B el Ejemplo 18B (14% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD): δ 0,46-0,56 (m, 2H), 0,71-0,79 (m, 2H), 1,14-1,29 (m, 1H), 2,16 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,99-3,16 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,62 (dd, $J=13,4$, 7,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, $J=13,5$, 4,6 Hz, 1H), 4,07-4,20 (m, 1H), 4,47 (d, $J=12,6$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 7,65-7,71 (m, 1H), 8,00 (dd, $J=8,3$, 0,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=7,5$, 0,8 Hz, 3H), 8,29 (d, $J=8,3$ Hz, 2H).

Ejemplo 27

60 2-[4-([2-([Diciclobutilamino)metil]pirrolidin-1-il]metil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19 substituyendo con ciclobutanona el formaldehído y con el Ejemplo 24B el Ejemplo 18B (39% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD): δ

1,77-1,98 (m, 4H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,36 (d, $J=2,2$ Hz, 4H), 2,45-2,60 (m, 4H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,65 (dd, $J=13,7, 10,3$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J=13,8, 3,1$ Hz, 1H), 3,90-4,01 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 1H), 4,48 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 8,00 (dd, $J=8,3, 0,9$ Hz, 1H), 8,03-8,09 (m, 3H), 8,29 (d, $J=8,3$ Hz, 2H)

5

Ejemplo 28

2-[4-({2-[(Isopropilamino)metil]pirrolidin-1-il}metil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

10 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según el procedimiento para el Ejemplo 19 substituyendo con acetona el formaldehído y con el Ejemplo 24B el Ejemplo 18B (27% de rendimiento). ^1H RMN (CD_3OD): δ 1,43 (d, $J=6,4$ Hz, 6H), 2,09-2,19 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,60 (dd, $J=13,2, 7,7$ Hz, 1H), 3,69-3,78 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 4,46 (d, $J=13,5$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,7$ Hz, 3H), 8,29 (d, $J=8,3$ Hz, 2H).

15

Ejemplo 29

2-(4-[(2*S*,5*S*)-2,5-Bis(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil)fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

20 A una solución del Ejemplo 7B (75 mg, 0,28 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (4 ml) y metanol (4 ml), se le añadió (S,S)-(+)-2,5-bis(metoximetil)pirrolidina (134 mg, 0,84 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (53 mg, 0,28 mmol) y se calentó la mezcla a 55°C durante la noche. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250x2,54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente del 0-100%), para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato. La disolución en metanol y el tratamiento con una solución 1M de ácido clorhídrico en éter, seguido de concentración, dieron el compuesto del título como sal clorhidrato (20 mg, 18%). ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,91-1,99 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 4,52 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J=8,2$ Hz, 2H).

30

Ejemplo 30

2-{2-Fluoro-4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

35

A una suspensión del Ejemplo 17F (50 mg, 0,17 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió 2-metilpirrolidina (43 mg, 0,5 mmol) y se agitó la mezcla a 50°C hasta su completa disolución. Se añadió cianoborohidruro de sodio (38 mg) y se calentó la mezcla a 55°C durante la noche. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250x2,54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente del 0-100%), para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato (44 mg). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39 (d, $J=6,4$ Hz, 3H); 1,59-1,74 (m, 1H); 1,84-1,93 (m, 1H); 1,95-2,09 (m, 1H); 2,18-2,38 (m, 1H); 3,18-3,29 (m, 1H); 3,30-3,44 (m, 1H); 3,48-3,63 (m, 1H); 4,29 (dd, $J=12,9, 7,1$ Hz, 1H); 4,67 (dd, $J=13,2, 2,5$ Hz, 1H); 7,40 (t, $J=8,3$ Hz, 1H); 7,61 (dd, $J=8,3, 1,53$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J=12,0$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 7,84 (d, $J=1,5$ Hz, 1H); 7,92 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 8,40 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 9,15 (s, 1H); 9,98 (s, 1H).

45

Ejemplo 31

2-(4-[(3-Dimetilamino)pirrolidin-1-il]metil)-2-fluorofenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

50 Se preparó el compuesto del título como sal trifluoroacetato según el procedimiento para el Ejemplo 30, substituyendo con 3-dimetilaminopirrolidina la 2-metilpirrolidina. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,05-2,26 (m, 1H); 2,29-2,43 (m, 1H); 2,83 (s, 6H); 3,20-3,31 (m, 1H); 3,33 - 3,49 (m, 2H); 3,65 (dd, $J=12,6, 8,3$ Hz, 1H); 3,92-4,11 (m, 2H); 4,26 (m, 1H); 7,39 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J=11,7$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); 7,83 (d, $J=7,1$ Hz, 1H); 7,92 (d, $J=7,1$ Hz, 1H); 8,35 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 9,20 (s, 1H); 9,65 (s, 1H).

55

Ejemplo 32

2-{4-[(3-Aminopirrolidin-1-il)metil]-2-fluorofenil}-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

60 A una solución del Ejemplo 17F (100 mg, 0,3 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) y metanol (10 ml), se le añadió pirrolidin-3-icarbamato de terc-butilo (111 mg, 0,6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (38 mg) y se calentó la mezcla a 55°C durante la noche. Después de enfriar, se concentró la mezcla y se trató el residuo con diclorometano (4 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml) durante 1

hora y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250x2,54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente del 0-100%), para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato (79 mg) ¹H RMN (DMSO-D₆) δ 2,02-2,17 (m, 1H); 2,35-2,48 (m, 1H); 3,40 (s, 2H); 3,46-3,61 (m, 1H); 3,64-3,82 (m, 1H); 3,92-4,12 (m, 1H); 4,45-4,62 (m, 2H); 7,41 (t, J=7,7 Hz, 1H); 7,59 (dd, J=8,0, 1,2 Hz, 1H); 7,68 (d, J=12,0 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,84 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,93 (d, J=8,3 Hz, 1H); 8,27-8,52 (m, J=7,8, 7,8 Hz, 2H); 9,16 (s, 1H).

Ejemplo 33

10 2-(2-Fluoro-4-((2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)fenil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal trifluoroacetato según el procedimiento para el Ejemplo 30, substituyendo con (R)-2-hidroximetilpirrolidina la 2-metilpirrolidina. ¹H RMN (DMSO-D₆) δ 1,75-1,83 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 4,41 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J=12,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J=11,9 Hz, 1H), 7,81 (s ancho, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,40 (t, J=7,8 Hz, 1H), 9,15 (s ancho, 1H), 9,74 (s ancho, 1H).

Ejemplo 34

20 2-[4-(1-Pirrolidin-1-ilet)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 34A

25 2-(4-Acetilfenil)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se agitó ácido 4-acetilbenzoico (1,64 g; 10 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y piridina (10 ml) a 40°C durante 10 minutos. Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,7 g, 10,5 mmol) y se agitó la mezcla a 40°C durante 30 minutos. Se añadió diclorhidrato de 2,3-diaminobenzamida (sintetizado como se describe en EE.UU. 6.737.421, 2,2 g, 10 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió alcohol isopropílico (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró el sólido resultante, se lavó con alcohol isopropílico y se secó, para obtener 2,1 g de un sólido amarillo. Se agitó el material bruto en agua (30 ml) con hidróxido de sodio al 50% (1 ml) a temperatura ambiente durante 7,5 horas. Se filtró la solución y se recogió el sólido (1,84 g) y se agitó en ácido acético a reflujo (25 ml) durante 4 horas. Se concentró la mezcla, se agitó en diclorometano, se filtró y se secó, para obtener el compuesto del título (1,78 g, 64%) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,27 (ancho, 1H), 8,40 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,16 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,89 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,78 (ancho, 1H), 7,37 (t, J=7,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 34B

40 2-[4-(1-Pirrolidin-1-ilet)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se calentó una solución del Ejemplo 34A (0,1 g, 0,4 mmol) y pirrolidina (0,13 ml, 1,6 mmol) en metanol (1 ml) con cianoborohidruro de sodio (0,05 g, 0,8 mmol) y ácido acético (0,2 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a 70°C. Se concentró el residuo y se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando diclorometano al 0-10%/metanol/hidróxido de amonio al 0,1%, para obtener el compuesto del título, que se disolvió en metanol (1 ml), se trató con una solución de ácido clorhídrico 1M en éter (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el precipitado, para obtener el compuesto del título como sal clorhidrato. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,34 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,85-7,91 (m, 3H), 7,79 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,51 (cd, J=7,4, 7,2 Hz, 1H), 3,70 (dd, J=11,4, 4,5 Hz, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 1H), 2,89 (dc, J=11,2, 8,1 Hz, 1H), 1,91-2,00 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,69 (d, J=6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 35

55 2-[4-[1-(4-Metil[1,4]diazepan-1-il)etil]fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según se describe en el Ejemplo 34B substituyendo con 1-metil[1,4]diazepán la pirrolidina. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H) 9,70 (s, 1H), 8,37 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,84-7,92 (m, 3H), 7,79 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,51-3,58 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,17 (s, 4H), 2,73-2,80 (m, 5H), 2,11-2,20 (m, 3H).

Ejemplo 36

2-[4-(1-(Azepan-1-iletil)fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- 5 Se preparó el compuesto del título como sal clorhidrato según se describe en el Ejemplo 34B substituyendo con azepán la pirrolidina. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, *J*=84 Hz, 2H), 7,85-7,90 (m, 3H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,37 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 4,65-4,70 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,02-3,06 (m, 5H), 2,96 (d, *J*=6,2 Hz, 2H), 1,73-1,83 (m, 4H), 1,47-1,67 (m, 4H).

Ejemplo 37

2-[4-(1-(Morfolin-4-iletil)fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- 15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 34B substituyendo con morfolina la pirrolidina. Se purificó el producto por HPLC en una columna C18 utilizando acetonitrilo al 0-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%, para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,36 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,89 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,72-7,81 (m, 4H), 7,38 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,60-3,77 (m, 5H), 2,94-3,02 (m, 3H), 1,71 (d, *J*=7,0 Hz, 4H).

Ejemplo 38

2- {4-[1-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]fenil}-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- 25 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 34B substituyendo con 1-metilpiperazina la pirrolidina. Se purificó el producto por HPLC en una columna C18 utilizando acetonitrilo al 0-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%, para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,26 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,73-7,81 (m, 2H), 7,59 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,36 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,40 (s, 1H), 1,45 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,03-1,11 (m, 1H).

30

Ejemplo 39

2-{4-[1-(4-Isopropilpiperazin-1-il)etil]fenil}-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

- 35 Se preparó el compuesto del título como se describe en el Ejemplo 34B substituyendo con 1-isopropilpiperazina la pirrolidina. Se purificó el producto por HPLC en una columna C18 utilizando acetonitrilo al 0-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%, para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 1H), 8,27 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,61 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,37 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 3,42-3,49 (m, 2H), 3,38 (dd, *J*=14,0, 7,0 Hz, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,41 (s, 1H), 1,48 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,18-1,24 (m, 6H).

40

Ejemplo 40

2-[4-(1-Metil-1-pirrolidin-1-iletil)fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

45

Ejemplo 40A

(4-Bromofenil)pirrolidin-1-ilmetanona

- 50 Se enfrió una solución de cloruro de 4-bromobenzoilo (3 g, 13,7 mmol) en diclorometano (25 ml) hasta 0°C y se trató con pirrolidina (2,5 ml, 30,3 mmol) y trietilamina (2 ml, 14,4 mmol). Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente a lo largo de 3 horas y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando hexano al 10-60%/acetato de etilo, para obtener el compuesto del título (3,1 g, 89%). MS (ESI) *m/e* 256 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 40B

1-[1-(4-Bromofenil)-1-metiletil]pirrolidina

- 60 Se enfrió una solución del Ejemplo 40A (0,5 g, 2 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) hasta -15°C y se trató con cloruro de zirconio (IV) (0,46 g, 2 mmol). Se agitó la mezcla a -15°C durante 30 minutos y se añadió lentamente una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter (4 ml, 12 mmol). Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente durante la noche y se enfrió después hasta 0°C. Se añadió hidróxido de sodio al 25%, se extrajo la mezcla

con diclorometano y se separó la capa orgánica, se lavó con agua y solución salina saturada y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando hexano al 10-60%/acetato de etilo, para obtener el compuesto del título (0,2 g, 38%). MS (ESI) m/e 270 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 40C

4-(1-Metil-1-pirrolidin-1-iletil)benzaldehído

10 Se enfrió una solución del Ejemplo 40B (0,4 g, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) hasta -78°C y se trató con una solución 1,3 M de sec-butil-litio en ciclohexano (1,8 ml, 2,3 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a -78°C y se trató con N,N'-dimetilformamida (0,4 ml, 5,2 mmol). Se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente a lo largo de 15 horas, se añadió ácido acético (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua (2 ml) y se diluyó la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y solución salina saturada y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando hexano al 10-60%/acetato de etilo, para obtener el compuesto del título (0,135 g, 42 %). MS (ESI) m/e 218 (M+H)⁺.

Ejemplo 40D

20 2-[4-(1-Metil-1-pirrolidin-1-iletil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

25 Se trató una solución de diclorhidrato de 2,3-diaminobenzamida (0,134 g, 0,6 mmol) (2,2 g, 10 mmol) y del Ejemplo 40C (0,13 g, 0,6 mmol) en metanol (4 ml) con paladio al 10% sobre carbono (0,04 g). Se sometió la mezcla a reflujo durante la noche, se filtró a través de Celite y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea en gel de sílice utilizando diclorometano al 0-10%/metanol/hidróxido de amonio al 0,1%, para obtener el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,36 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,90 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,75-7,84 (m, 2H), 7,40 (t, J=7,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 1,82-1,88 (m, 4H), 1,81 (s, 6H) 1,72 (s, 1H), 1,09 (t, J=6,9 Hz, 1H).

30 Ejemplo 41

2-[5-(1-Morfolin-4-iletil)tiopen-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

Ejemplo 41A

35 (2-Amino-3-carbamoilfenil)amida del ácido 5-acetiltiopeno-2-carboxílico

40 Se trató una solución de ácido 5-acetiltiopeno-2-carboxílico (1,80 g, 10,55 mmol) en piridina (12 ml) y N,N'-dimetilformamida (12 ml) con 1,1'-carbonildiimidazol (1,88 g, 11,60 mmol) a 45°C durante 4 horas. Se añadió diclorhidrato de 2,3-diaminobenzamida (2,36 g, 10,55 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla y se agitó el residuo en acetato de etilo y agua y se filtró, y se lavó el sólido amarillo con agua y acetato de etilo y se secó, para obtener el compuesto del título (2,91 g, 91%). MS(APCI): 304 (M+1)⁺.

Ejemplo 41B

45 2-(5-Acetiltiopeno-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

50 A una solución del Ejemplo 41A (1,70 g) en N,N'-dimetilformamida caliente (60 ml), se le añadió ácido acético (50 ml) y se calentó la solución a 125°C durante 3 horas. Después de enfriar, se filtró la solución y se lavó el sólido amarillo con metanol y se secó, para obtener el compuesto del título (1,52 g, 95%). MS(APCI): 286 (M+1)⁺.

Ejemplo 41C

55 2-[5-(1-Morfolin-4-iletil)tiopen-2-il]-1H-bencimidazol-4-carboxamida

60 Se agitó una solución del Ejemplo 41B (100 mg, 0,35 mmol) y morfolina (61 µl, 0,70 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de zinc (48 mg, 0,35 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cianoborohidruro de sodio (44 mg, 0,70 mmol) y metanol (3 ml) y se calentó la suspensión a 80°C durante 2 días. Después de enfriar, se eliminó el solvente y se purificó el residuo por HPLC (columna Zorbax, C-18, 250x2,54, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo; gradiente del 0-100%), para obtener el compuesto del título como sal trifluoroacetato (77,6 mg, 34%). ¹H RMN (CD₃OD): δ 1,89 (d, J=7,2 Hz, 3H), 3,23-3,33 (m, 4H), 3,82-4,06 (m, 4H), 4,93 (c, J=7,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J=3,7 Hz, 1H),

7,96 (d, $J=7,8$ Hz, 1H).

Ejemplo 42

5 2-(2-Fluoro-4-[[*(2S)*-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal trifluoroacetato según el procedimiento para el Ejemplo 17G, substituyendo con (*S*)-(+)-2-(metoximetil)pirrolidina el (*S*)-pirrolidin-2-ilmctanol. ^1H RMN(CD_3OD) δ 1,86-1,96 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,32 (dd, $J=13,1, 6,7$ Hz, 1H), 3,34-3,36 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,87 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=7,93$ Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,85 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 8,45 (t, $J=7,9$ Hz, 1H).

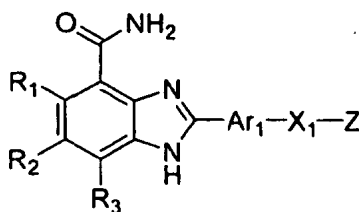
Ejemplo 43

15 2-(2-Fluoro-4-[[*(2R)*-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]metil]fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título como sal trifluoroacetato según el procedimiento para el Ejemplo 17G, substituyendo con (*R*)-(-)-2-(metoximetil)pirrolidina el (*S*)-pirrolidin-2-ilmctanol. ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,86-1,96 (m, 1H) 1,96-2,09 (m, 1H) 2,11-2,22 (m, 1H) 2,32 (dd, $J=13,1, 6,7$ Hz, 1H) 3,34-3,36 (m, 1H) 3,44 (s, 3H) 3,47-3,55 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,87 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J=13,1$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,85 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 8,45 (t, $J=7,9$ Hz, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

R₁, R₂ y R₃ son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno y halógeno;

Ar₁ es arilo, donde Ar₁ está eventualmente sustituido con halógeno;

10 X₁ es alquilenilo;

Z es heterociclo, donde Z está sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, NR_CR_D y NR_CR_Dalquilo; y

R_C y R_D son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo,

15 a condición de que, cuando Z sea un anillo no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno y eventualmente un átomo de azufre u oxígeno, entonces Z no esté unido a X₁ a través de un átomo de carbono.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Ar₁ es fenilo.

20 3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Z es pirrolidinilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Z es pirrolidinilo sustituido con NR_CR_D.

25 5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Z es pirrolidinilo sustituido con NR_CR_Dalquilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Z es pirrolidinilo sustituido con hidroxialquilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Ar₁ es fenilo y Z es pirrolidinilo.

30 8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde Ar₁ es fenilo sustituido con halógeno.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R₁, R₂ y R₃ son hidrógeno.

35 10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo consistente en

6-fluoro-2-[4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

6-fluoro-2-[4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

6-fluoro-2-[4-((R)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

40 2-[4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((R)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

6-cloro-2-[4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

6-cloro-2-[4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

6-cloro-2-[4-((R)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

45 2-[2-fluoro-4-((S)-2-hidroximetilpirrolidin-1-ilmetil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((3-aminopirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((3-(isopropilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((3-((ciclopropilmetil)amino)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

50 2-[4-((3-(ciclobutilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((3-(dicitobutilamino)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((2-(aminometil)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((2-((dimetilamino)metil)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-((2-((ciclopropilmetil)amino)metil)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

55 2-[4-((2-((dicitobutilamino)metil)pirrolidin-1-il)metil)fenil]-1H-bencimidazol-4-carboxamida,

2-[4-{{2-[(isopropilamino)metil]pirrolidin-1-il}metil}fenil]-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida,
 2-(4-{{(2*S*,5*S*)-2,5-bis(metoximetil)pirrolidin-1-il}metil}fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida,
 2-(4-{{3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il}metil}-2-fluorofenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida,
 2-{4-[[3-aminopirrolidin-1-il]metil]-2-fluorofenil}-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida,
 5 2-(2-fluoro-4-{{(2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il}metil}fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida,
 2-(2-fluoro-4-{{(2*S*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il}metil}fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida y
 2-(2-fluoro-4-{{(2*R*)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il}metil}fenil)-1*H*-bencimidazol-4-carboxamida.

10 11. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un soporte terapéuticamente aceptable.

15 12. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para uso en la inhibición de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento mediante administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto o su sal.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para uso en el tratamiento de la inflamación en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento mediante administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto o su sal.

20 14. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para uso en el tratamiento de la sepsis en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento mediante administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto o su sal.

25 15. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para uso en el tratamiento del choque séptico en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento mediante administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto o su sal.

30 16. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal del mismo para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento mediante administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente aceptable del compuesto o su sal.