

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 713**

51 Int. Cl.:

C07D 235/18 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.1999 E 03024899 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1391457**

54 Título: **2-fenilbencimidazoles sustituidos y su empleo como inhibidores de PARP**

30 Prioridad:

03.11.1998 DE 19850709
16.11.1998 DE 19852801
01.03.1999 DE 19908733

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.03.2014

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden , DE

72 Inventor/es:

LUBISCH, WILFRIED;
KOCK, MICHAEL y
HÖGER, THOMAS, DR.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 449 713 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

2-fenilbencimidazoles sustituidos y su empleo como inhibidores de PARP

La presente invención se refiere a nuevos 2-fenilbencimidazoles, su producción con nuevos productos intermedios y el empleo como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30) para la producción de medicamentos.

La poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), o bien como es conocida también poli(ADP-ribosa)sintetasa (PARS), representa una enzima reguladora que se encuentra en el núcleo celular (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Se asume que la PARP desempeña un papel en la reparación de rupturas de ADN (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Daños o rupturas de la cuerda de ADN activan la enzima PARP la cual, cuando es activada, cataliza la transferencia de ADP-ribosa de NAD (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). En ello se libera nicotinamida de NAD. Mediante consumo del portador de energía ATP de otras enzimas, la nicotinamida es convertida nuevamente en NAD. De acuerdo con ello, una sobre-activación de PARP tiene como consecuencia un elevado consumo no fisiológico de ATP y esto conduce en el caso extremo a deterioros celulares y muerte celular.

Se sabe que radicales como anión de superóxido, NO y peróxido de hidrógeno pueden conducir en las células a deterioros de ADN y con ello activan PARP. Se observa la formación de grandes cantidades de radicales para una serie de estados patofisiológicos y de ello se da por sentado que esta acumulación de radicales conduce o contribuye a los daños celulares o bien de órganos. Entre ellos se cuentan por ejemplo los estados isquémicos de órganos como en el ataque de apoplejía, infarto cardíaco (C. Thiernermann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) o isquemia renal, pero también daños de reperfusión como surgen por ejemplo después de la lisis de infarto del corazón (ver arriba: C. Thiernermann et al.). Por lo tanto, la inhibición de la enzima PARP podría ser un medio para mitigar o por lo menos impedir parcialmente este deterioro. Con ello, los inhibidores de PARP podrían representar un nuevo principio terapéutico para el tratamiento de una serie de enfermedades.

La enzima PARP influye en la reparación de daños de ADN y con ello podría también jugar un papel en la terapia de dolencias del cáncer, puesto que en combinación con sustancias con eficacia citostática se había observado un elevado potencial de acción contra tejidos tumorales (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303).

Son ejemplos no limitantes de tumores la leucemia, glioblastoma, linfoma, melanoma, cáncer de mama y cervical.

Además se encontró que inhibidores de PARP pueden mostrar efecto inmunosupresor (D. Weltin et al. Int. J. Immunopharmacol. 1995, 17, 265-271).

Se descubrió asimismo que para dolencias o bien enfermedades inmunológicas, en las cuales el sistema inmune juega un papel importante, como por ejemplo la artritis reumatoide y choque séptico, está involucrado PARP, y que inhibidores de PARP pueden mostrar un efecto favorable en el curso de la enfermedad (H. Kröger et al. Inflammation 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. Rheumatol. Int. 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. Eur. J. Pharmacol. 1998, 342, 67-76).

En el sentido de esta invención se entienden por PARP también isoenzimas de la enzima PARP arriba descrita. Tales isoenzimas son por ejemplo PARP II y PARP III.

Además el inhibidor PARP 3-aminobenzamida mostró efecto protector en un modelo para el choque circulatorio (S. Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. 1997, 121, 1065-1074).

Los 2-fenilbencimidazoles han sido descritos de manera reiterada. De este modo en DE 38 30 060 se divulgan derivados con grupos alquilo como inhibidores de agregación de eritrocitos. En DE 35 22 230 se cita un derivado de éster del 2-fenilbencimidazol como inhibidor de agregación de placas. En WO 98/06703 habían sido descritos como antagonistas de MCP-1 los 2-fenilbencimidazoles sustituidos con halógeno, que en el anillo fenilo portan radicales amino sustituidos.

Así mismo se conocen 2-fenil-bencimidazoles en los cuales el grupo bencimidazol está sustituido mediante un grupo amido. Derivados 5-amido del 2-fenilbencimidazol, que en el anillo fenilo portan radicales alquilo, había sido descritos en WO 94/12461 como inhibidores de la cAMP-fosfodiesterasa. Para derivados análogos, en DE 35 46 575 (por ejemplo Ejemplo 15) se encontró que estos compuestos causan efectos inotrópicos positivos. Así mismo derivados 4-amido, que en la posición 3 portan un radical piridilo, son citados en WO 97/48697 como inhibidores de la cAMP-fosfodiesterasa.

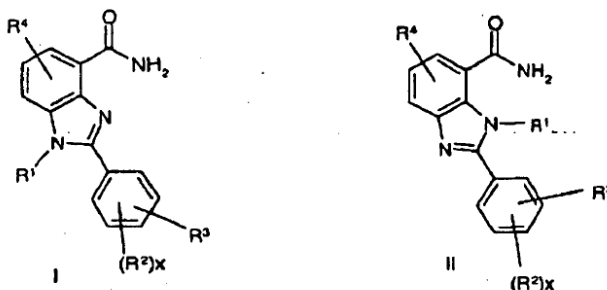
La síntesis de 2-fenil-bencimidazol-4-amidas ha sido descrita en J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307. En J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 son citados compuestos análogos que en el radical amido portan aún una cadena alquilo sustituida y que deberían tener efecto citotóxico. Por el contrario, en WO 97/04771 y en Pharm. Sci. 1996, 2, 43-47, se citan bencimidazol-4-amidas que inhiben la PARS. En particular en WO 97/04771 se describen como eficaces, derivados que portan un anillo fenilo en la posición 2, donde el anillo fenilo puede estar sustituido aún con sustituyentes sencillos, como nitro, metoxi y CF₃. Aunque estas sustancias muestran parcialmente buena inhibición de la enzima PARP, los derivados allí descritos tienen por desventaja que ellos muestran sólo baja o ninguna solubilidad en soluciones acuosas y con ello no pueden ser aplicados como solución acuosa.

En una serie de terapias como ataque de apoplejía, los principios activos son aplicados de manera intravenosa como solución de infusión. Para ello es necesario tener a disposición sustancias, aquí inhibidores PARP, que exhiben una suficiente solubilidad en agua a valores fisiológicos de pH o valores aproximados de pH (por ejemplo valores de pH de 5 a 8), de modo que pueda producirse una solución de infusión. Muchos de los inhibidores PARP descritos, en particular los inhibidores PARP con mejor eficacia, tienen sin embargo como desventaja que ellos muestran sólo pequeña o ninguna solubilidad en agua a estos valores de pH y con ello no entran en consideración para una aplicación intravenosa. Tales principios activos pueden ser aplicados solos con sustancias auxiliares que deberían promover la solubilidad en agua (ver WO 97/04771). Estas sustancias auxiliares, por ejemplo polietilenglicol y dimetilsulfóxido, causa frecuentemente efectos secundarios o incluso son incompatibles. Es objetivo de la presente invención obtener inhibidores PARP con buena eficacia, con suficiente solubilidad en agua.

De modo sorprendente se encontró que los 2-fenil-bencimidazoles, que en el anillo fenilo están sustituidos con radicales alcoxi y que en la cadena lateral alcoxi portan aún un radical amino, representan inhibidores con buena eficacia, los cuales mediante la incorporación del radical alifático amino hacen posible una formación de sal con ácidos y mediante ello muestran una solubilidad en agua claramente mejorada.

Se alcanzó el propósito de la presente invención mediante nuevos derivados de 2-fenilbencimidazol de la fórmula general I, los cuales respecto a los compuestos ya descritos muestran ventajas y representan potentes inhibidores de PARP y muestra simultáneamente también suficiente solubilidad en agua, lo cual hace posible una aplicación como solución de infusión.

Son objetivo de la presente invención 2-fenilbencimidazoles de la fórmula general I o II



donde

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, donde un átomo de C del radical alquilo puede portar aún OR¹¹ o un grupo R⁵, donde

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, y

R² es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CF₃, nitro, NHCOR²¹, NR²²R²³, OH, alquilo O-C₁-C₄, alquilo-fenilo O-C₁-C₄, NH₂, fenilo, donde los anillos fenilo pueden estar sustituidos aún con máximo dos radicales R²⁴, y R²¹ y R²² son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R²³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o fenilo, y R²⁴ puede ser OH, alquilo C₁-C₆, alquilo O-C₁-C₄, cloro, bromo, yodo, flúor, CF₃, nitro, NH₂, y

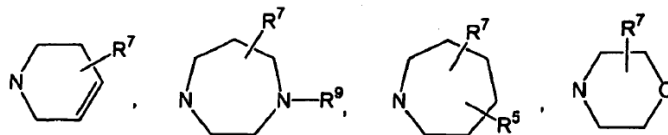
x puede ser 0, 1 y 2 y

R³ es B,

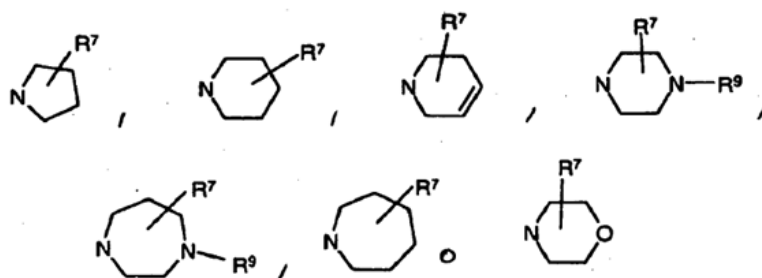
R⁴ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, OH, nitro, CF₃, CN, R⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, alquilo O-C₁-C₄, donde R⁴¹ y R⁴² son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

R⁴³ puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo-fenilo C₁-C₄ o fenilo, y

B puede ser



5 R⁵ puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₆, NR⁷R⁹ y



y

R⁷ puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo-fenilo C₁-C₄, fenilo, donde el anillo puede estar aún sustituido con hasta dos radicales R⁷¹, y

10 R⁷¹ puede ser OH, alquilo C₁-C₆, alquilo O-C₁-C₄, cloro, bromo, yodo, flúor, CF₃, nitro, NH₂, y

R⁹ puede ser hidrógeno, COCH₃, alquilo CO-O-C₁-C₄, COCF₃, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, donde uno o dos hidrógenos del radical C₁-C₆ pueden estar sustituidos por en cada caso uno de los siguiente radicales: OH, alquilo O-C₁-C₄ y fenilo y el anillo fenilo puede portar aún uno o dos de los siguiente radicales: yodo, cloro, bromo, flúor, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, nitro, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, OH, alquilo O-C₁-C₄, CN, CF₃, alquilo SO₂-C₁-C₄, y

15 así como sus formas tautoméricas, posibles formas de enantiómeros y diastereoisómeros, y sales farmacológicamente compatibles.

20 Son posiciones particularmente preferidas para el radical R² en la fórmula general I o II la posición 3 y la posición 4 para el anillo bencimidazol. Para el radical R³ es así mismo preferida la posición 3 o posición 4 para el anillo bencimidazol.

Son muy particularmente preferidos compuestos donde R² está en posición 3 y R³ está en posición 4 o R² está en posición 4 y R³ está en posición 3 al anillo bencimidazol.

El significado particularmente preferido de R¹ es Hidrógeno.

25 El significado particularmente preferido de R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ ramificado o no ramificado, nitro, CN, NH₂, alquilo O-C₁-C₄.

R⁵ significa preferiblemente un anillo de 6 miembros, en particular piperazina.

El significado particularmente preferido de R₄ es hidrógeno.

Se prefieren de modo muy particular compuestos donde R¹ y R⁴ son hidrógeno.

30 De modo muy particular se prefieren las respectivas combinaciones de los significados preferidos de arriba.

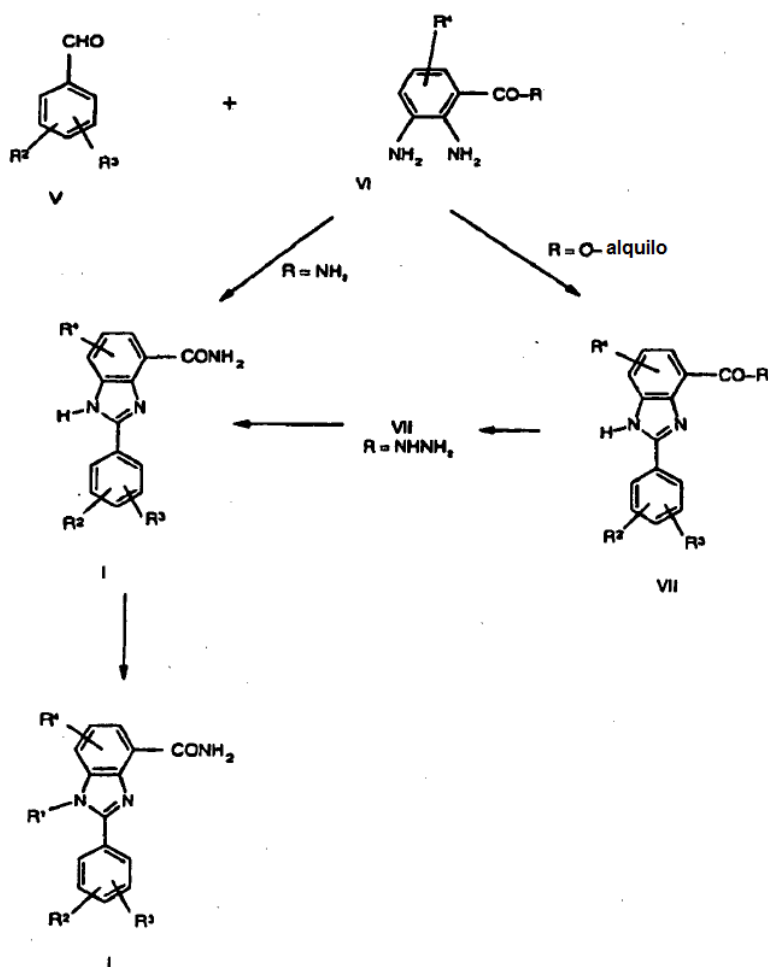
Los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados como racematos, como compuestos enantioméricos o como diastereoisómeros. Si se desean compuestos enantioméricos, estos pueden ser obtenidos por ejemplo ejecutando

una escisión clásica del racemato con una base o ácido ópticamente activos adecuados, con el compuesto de la fórmula I o sus productos intermedios.

Son objetivo de la invención también compuestos mesómeros o tautómeros a los compuestos de la fórmula I.

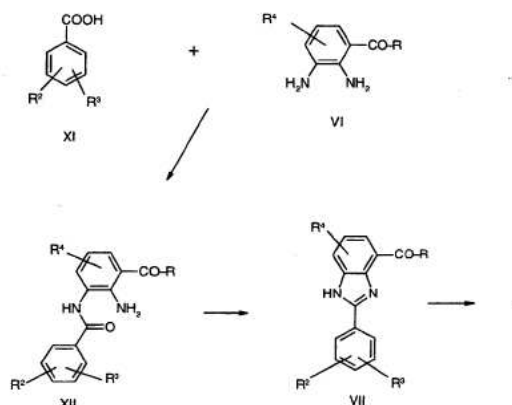
- 5 Otro objetivo de la invención son las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos I, que se obtienen mediante transformación de compuestos I con una base o ácido adecuados. Por ejemplo en Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, editorial Birkhäuser, volumen 10, pp. 224-285 se listan ácidos y bases adecuados. Entre ellos se cuentan por ejemplo ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico, ácido fumárico, etc. o bien hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y Tris.
- 10 La producción de los 2-fenilbencimidazoles acordes con la invención de la fórmula I o II puede ocurrir por diferentes vías, las cuales se delinearon en los siguientes esquemas de síntesis.

Esquema de síntesis 1



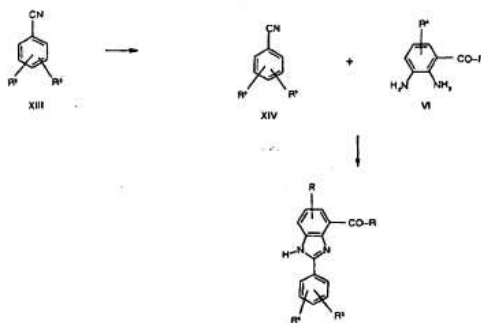
- 15 Mediante condensación de benzaldehídos V con fenilendiaminas VI se obtiene el benzimidazol VII, donde se trabaja preferiblemente en solventes polares como etanol o dimetilformamida con adición de ácidos como ácido acético a elevadas temperaturas, por regla general 80 a 120°C. Para la reacción es conveniente la adición de agentes de oxidación débiles como sales de cobre II, que son añadidos como solución acuosa.

Esquema de síntesis 2



- 5 Cuando en la fenilendiamina, VI R = NH₂, por la condensación surgen directamente compuestos I acordes con la invención. Por otro lado, en caso de que R = alquilo-O, pueden hacerse reaccionar estos ésteres con amoníaco, dado el caso a elevada temperatura y elevada presión, hasta dar amidas I. De modo alternativo pueden transformarse los ésteres XII con hidracina en solventes polares, como los alcoholes butanol y etanol o también dimetilformamida, a temperaturas elevadas, preferiblemente 80 a 130°C, donde surge una hidracida XII (R = NHHN₂), la cual puede ser aún reducida después de ello bajo condiciones reductoras, como con níquel Raney en alcoholes bajo reflujo, hasta dar amida I.
- 10 Una introducción del radical R¹ en el radical benzimidazol en I (R₁ =H) aplica bajo condiciones comunes de introducción de grupos alquilo, como por ejemplo en J.Het.Chem. 1995, 32, 707f y en Tetrahedron 1994, 50, 5535), donde sin embargo tienen que emplearse los asociados de reacción R¹-L (L = grupo saliente como Cl, Br y I).

Esquema de síntesis 3



- 15 De modo alternativo a los benzaldehídos V mostrados en el esquema 1, pueden emplearse también ácidos benzoicos como XI (ver esquema 2) o benzonitrilos, XIII (ver esquema 3), en lugar de los benzaldehídos. La producción de estos derivados ocurre de manera análoga a la producción de los benzaldehídos sustituidos V. Proveniente de XI ocurre la condensación hasta dar VII en dos etapas. Primero se transforma del ácido benzoico XI con la anilina VI en un acoplamiento tipo péptido hasta dar amida XII. En ello se trabaja según condiciones comunes, las cuales son listadas por ejemplo en Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie, 4ª edición, E5, capítulo V o bien C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, página 972 y siguientes. El cierre del anillo ocurre hasta dar benzimidazol, y ocurre después de ello a elevada temperatura, por ejemplo 60 a 180°C, con o sin solvente como dimetilformamida, por adición de ácidos como ácido acético o directamente en ácido acético mismo.
- 25 La reacción de la fenilendiamina VI con un benzonitrilo XIII ocurre así mismo bajo condiciones comunes. En ello puede trabajarse en solvente como dimetilformamida por adición de ácidos a elevada temperatura, como 60 a 200°C. Sin embargo pueden emplearse también los métodos comunes para la producción de amidinas a partir de benzonitrilos, como se describen en Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie, E5, p. 1304 y siguientes, J. Amer.Chem.Soc. 1957, 427 y J.Org.Chem. 1987,1017.

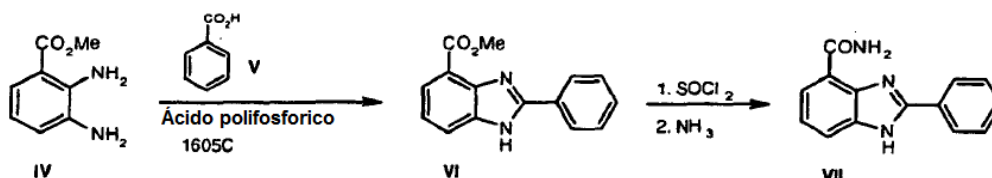
La presente invención se refiere además a 2,3-diaminobenzamidas de las fórmulas XX, XXI y su síntesis y empleo como sustancias intermedias.

En WO 9631462 se describen diaminobenzamidas, que portan una cadena alquilo sustituida en el radical amido, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En JP 09059236 se describen diaminobenzamidas, que portan un radical arilo sustituido en el radical amido, para el tratamiento de inflamaciones y alergias. Los efectos de ácidos benzohidroxámicos sobre la síntesis de ADN fueron investigados en Bull. Soc. Chim. Belg. 1997, 106, 767.

En P. V. Khadikar et al., J. Heterocycl. Chem. 1998, 35, 675 se produjeron amino-dibenzodiazepinonas. La síntesis de 2-fenil-bencimidazol-4-amidas ha sido descrita en J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2302-2307. En J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 se listan compuestos, que en el radical amida portan aún una cadena alquilo sustituida, y que deberían tener efecto citotóxico. De WO 97/04771 se listan bencimidazol-4-amidas, que inhibe la enzima PARP. En particular se describen como efectivos, derivados que portan un anillo fenilo en la posición 2 donde el anillo fenilo puede estar aún sustituido con sustituyentes sencillos como nitro, metoxi y CF₃.

Para la ilustración de la estrategia de síntesis, en WO 97/04771 se representa en el esquema 4 a modo de ejemplo la síntesis de 2-fenilbencimidazol-4-carboxamida (NU 1070).

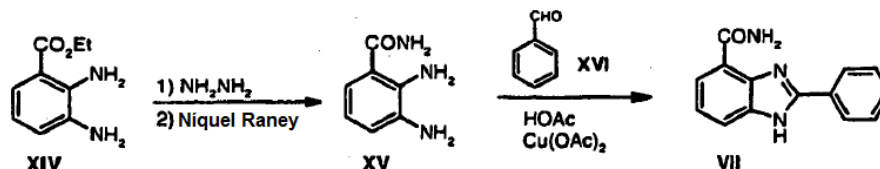
Esquema 4



La transformación de metiléster de ácido diaminobenzoico IV con ácido benzoico V en ácido polifosfórico genera el éster de ácido bencimidazol-4-carboxílico VI en un rendimiento de 20 %. Finalmente, por medio de formación de cloruro de ácido se transforma el éster VI en la amida VII. Para esta etapa los autores indican un rendimiento de 62 %. Para la secuencia de síntesis surge un rendimiento total de 12 %. Los rendimientos totales para la síntesis de todos los otros los ejemplos mencionados en WO 97/04771 están en un marco de 5 a 19 %. Una gran desventaja de esta estrategia de síntesis es el hecho de que cada compuesto análogo a VI tiene que ser transformado aún en la amida, la cual representa ya el inhibidor activo de PARP.

Para la comparación de los rendimientos totales de las nuevas estrategias de síntesis con aquellos de WO 97/04771, en el esquema 11 se representa la síntesis de 2-fenilbencimidazol-4-carboxamida. La transformación de los ésteres XIV hasta dar amidas XV ocurre en un 70 %. La síntesis del bencimidazol VII mediante condensación de XV con benzaldehído XVI con subsiguiente oxidación transcurre con un rendimiento de 85 %. El rendimiento total de 60 % que resulta de allí sobrepasa el rendimiento total correspondiente de 12 % de WO 97/04771.

Esquema 8



Los 2-fenilbencimidazoles sustituidos I o II obtenidos en la presente invención representan inhibidores de la enzima poli-(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30). El efecto inhibitor de los 2-fenilbencimidazoles sustituidos I o II fue determinado con una prueba de enzima ya conocida en la literatura, donde como medición de la eficacia se determinó un valor K_i. Los 2-fenilbencimidazoles I fueron medidos de esta manera sobre efecto inhibitor de la enzima poli-(ADP-ribosa)polimerasa o PARP (EC 2.4.2.30).

Determinación de la solubilidad en agua

- 5 Se disuelve un compuesto que va a ser medido, directamente en un volumen de agua establecido y con una solución de acetato de sodio se ajusta a 5 a 6 el pH de la solución formada, de modo que se alcanza la concentración de principio activo que va a ser probada. En caso de que la sustancia de medida no estuviera presente como sal soluble en agua, se disolvió ésta en tan poco dimetilsulfóxido como fuera posible, a continuación se diluyó con agua (concentración final de dimetilsulfóxido 5 1 %), después de lo cual se ajustó aún también aquí el valor de pH. El poderoso inhibidor de PARP NU 1076 (WO 97/04771) mostró aquí una solubilidad < 0,01 %, contra lo cual el ejemplo 2 acorde con la invención exhibe una solubilidad > 0,5 %.
- 10 Los 2-fenilbencimidazoles sustituidos de la fórmula general I representan inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) o bien como es denominada también poli(ADP-ribosa) sintetasa (PARS) y con ello pueden servir para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que están asociadas con una elevada actividad enzimática de esta enzima.
- Los compuestos de las fórmulas I pueden ser empleados para la producción de medicamentos para el tratamiento de deterioros después de isquemias y para la profilaxis en isquemias esperadas de diferentes órganos.
- 15 Los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados para la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las cuales ocurren elevadas actividades patológicas PARP; preferiblemente para tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y deterioros neuronales o para el tratamiento de aquellas enfermedades neurodegenerativas y deterioros neuronales que son provocados por isquemias, traumas o hemorragias masivas.
- 20 Además, los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados para la producción de medicamentos para el tratamiento del ataque de apoplejía y del trauma craneo-cerebral, para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, para el tratamiento o profilaxis de deterioros por isquemias, para el tratamiento de epilepsias, en particular de ataques epilépticos generalizados, como por ejemplo Petit mal y ataque tónico-clónico y ataques epilépticos parciales, como lóbulo temporal, y ataques complejos parciales, para el tratamiento de deterioros de los riñones después de isquemias renales, deterioros que son causados por terapias con medicamentos, como por ejemplo durante terapias con ciclosporina, y para el tratamiento durante y después de trasplantes de riñones, para el tratamiento de deterioros del corazón después de isquemias cardíacas, para el tratamiento de microinfartos como por ejemplo durante y después de reemplazo de válvulas del corazón, resecciones de aneurismas y trasplantes de corazón, para el tratamiento por una revascularización de arterias coronarias con estrechamiento crítico como por ejemplo en PTCA y operaciones de desviación o arterias periféricas con estrechamiento crítico, en particular arterias de las piernas, para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de deterioros durante y después de su lisis mecánica o por medicamentos, para el tratamiento de tumores y su metástasis, para el tratamiento de sepsis de la falla multi-órganos como por ejemplo durante el choque séptico y el "síndrome de distensión aguda respiratoria", para el tratamiento de enfermedades inmunológicas como inflamaciones y enfermedades reumáticas, como por ejemplo artritis reumatoide y para el tratamiento de diabetes mellitus.
- 25 30 35 40 45 50 Los presentes 2-fenilbencimidazoles de la fórmula general I pueden después de ello servir para el tratamiento y profilaxis de enfermedades neurodegenerativas, que surgen después de isquemias, traumas (trauma cerebral craneal), hemorragias masivas, hemorragias subaracnoidales y enfermedad cerebrovascular, y de enfermedades neurodegenerativas, como demencia por infarto múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y de epilepsias, en particular de ataques epilépticos generalizados, como por ejemplo Petit mal y ataques tónico-clónicos y ataques epilépticos parciales, como lóbulo temporal, y ataques parciales complejos, y además para el tratamiento y profilaxis de deterioros del corazón después de isquemias cardíacas y deterioros de los riñones después de isquemias renales, por ejemplo de la insuficiencia renal aguda, de la falla renal aguda o de deterioros que ocurren durante y después de un trasplante de riñones. Además, los compuestos de la fórmula general I pueden servir para el tratamiento de infarto agudo de miocardio y deterioros que ocurren durante y después de su lisis por medicamentos (por ejemplo con TPA, reteplasa, estreptoquinasa o mecánicos con un láser o aterectomía rotacional coronaria de alta velocidad), y de microinfartos durante y después de reemplazo de válvulas del corazón, resecciones de aneurisma y trasplantes de corazón. Además, los 2-fenilbencimidazoles I pueden ser útiles en la quimioterapia de tumores y su metástasis y servir para el tratamiento de inflamaciones y enfermedades reumáticas, como por ejemplo artritis reumática.
- Puede comprobarse la eficacia terapéutica de los nuevos inhibidores de PARP en modelos farmacológicos relevantes. En la tabla 1 se listan ejemplos de algunos modelos adecuados para ello.

ES 2 449 713 T3

Tabla 1

Enfermedad	Modelo	Literatura
Enfermedades neurodegenerativas (ataque de apoplejía, Parkinson etc.)	Excitotoxicidad NMDA en los ratones o ratas	
Ataque de apoplejía	MCAO permanente ("oclusión de la arteria media cerebral ")	Tokime T. et al., J. Cereb Blood Flow Metab, 18(9):991-7, 1998 Guegan C. Brain Research. Molecular Brain Research 55(1) 133-40, 1998
	MCAO transitorio focal en ratas o ratones	Eliasson MJL et al., Nat Med 1997, 3: 1089-1095. Endres M. et al., J. Cereb Blood Flow Metab 1997, 17: 1143-1151. Takahashi K. et al., J. Cereb Blood Flow Metab 1997, 17: 1137-1142.
Enfermedad de Parkinson	Toxicidad en los ratones/ratas de MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina)	Cosi C. et al., Brain Res. , 1998 809 (1):58-67. Cosi C. et al. , Brain Res., 1996 729(2):264-9.
Infarto del corazón	Oclusión de vasos coronarios en ratas, cerdos o conejos	Richard V. et al., Br. J. Pharmacol 1994, 113, 869-876. Thiemermann C. et al., Pr° C Natl Acad Sci USA. 1997, 94(2):679-83. Zingarelli B. et al., Cardiovasc Res. 1997, 36(2):205-15.
	Modelo de corazón de Langendorff en ratas o conejos	Ver la descripción abajo
Choque séptico	Choque de endotoxina en las ratas	Szabo C. et al., J. Clin Invest, 1997, 100(3):723-35.
	Falla múltiple de órganos inducida por Zymosan o carragenina en ratas o ratones	Szabo C. et al. J. Exp Med. 1997, 186 (7):1041-9. Cuzzocrea S. et al. Eur J. Pharmacol. 1998, 342(1):67-76.
Artritis reumatoide	Artritis inducida por adyuvante o colágeno en ratas o ratones	Szabo C. et al., Pr° C Natl Acad Sci USA. 1998, 95(7):3867-72.
Diabetes	Obesidad asociada o bien inducida a estreptozotocina y aloxan	Uchigata Y. et al., Diabetes 1983, 32:316-318. Masiello P. et al., Diabetologia 1985, 28: 683-686. Shimabukuro M. et al., J. Clin Invest 1997, 100: 290-295.
Cáncer		Schlicker et al. 1999 75:1, 91-100

Las preparaciones medicinales acordes con la invención contienen aparte de las sustancias medicinales auxiliares comunes una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos I.

Para la aplicación local externa, por ejemplo en polvo, pomada o atomizado, los principios activos pueden estar presentes en las concentraciones comunes. Por regla general los principios activos están presentes en una cantidad de 0,001 a 1 % en peso, preferiblemente 0,001 a 0,1 % en peso.

5 Para aplicaciones internas se administran las preparaciones en dosis individuales. En una dosis individual se dan 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal. Las preparaciones pueden ser administradas diariamente en una o varias dosis dependiendo del tipo y gravedad de las enfermedades.

10 De modo correspondiente al tipo deseado de aplicación, las preparaciones medicinales acordes con la invención contienen, aparte del principio activo las sustancias soporte y agentes diluyentes comunes. Para la aplicación externa local pueden emplearse sustancias auxiliares farmacéuticas industriales, como etanol, isopropanol, aceite de ricino oxetilado, aceite de ricino hidrogenado oxetilado, ácido poliacrílico, polietilenglicol, estearato de polietilenglicol, alcoholes grasos etoxilados, aceite de parafina, vaselina y grasa de lana. Para la aplicación interna son adecuados por ejemplo lactosa, propilenglicol, etanol, almidones, talco y polivinilpirrolidona.

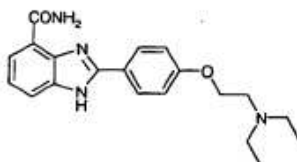
Además pueden estar presentes agentes antioxidantes como tocoferol e hidroxianisol butilado así como hidroxitolueno butilado, aditivos mejoradores del sabor, estabilizantes, emulsificantes y lubricantes.

15 Las sustancias presentes en la preparación, aparte del principio activo, así como las sustancias empleadas en la producción de las preparaciones farmacéuticas son toxicológicamente inofensivas y compatibles con los respectivos principios activos. La producción de las preparaciones medicinales ocurre de manera común, por ejemplo mediante mezcla de principio activo con otros materiales de soporte y agentes diluyentes comunes.

20 Las preparaciones medicinales pueden ser administradas en diferentes modos de aplicación, por ejemplo peroral, parenteral como intravenosa por infusión, subcutánea, intraperitoneal y tópica. De este modo son posibles formas de preparación como tabletas, emulsiones, soluciones para infusión e inyección, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos y atomizados.

Ejemplo 1

2(4(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-amida



25

a) 4(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)-benzaldehído

30 Se cocieron bajo reflujo 15 g (122 mMol) de 4-hidroxibenzaldehído, 16,7 g (122 mMol) de N(2-cloroetil)-N,N-dietilamina y 33,9 g (246 mMol) de carbonato de potasio junto con una punta de espátula de 18-Krone-6, en 300 ml de etilmetilcetona por 6 horas. A continuación se filtró y se concentró al vacío el filtrado. Se distribuyó el residuo entre éter y soda cáustica 2 M, se separó la fase de éter, se secó y se concentró al vacío. Se obtuvieron 24,8 g del producto intermedio.

b) etiléster de ácido 2(4(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

35 Se disolvieron 2 g (11 mMol) de etiléster de ácido 2,3-diaminobenzoico y 1,4 ml de ácido acético concentrado en 25 ml de metanol. A continuación, dentro de un periodo de 30 minutos se añadieron gota a gota 3,2 g (14,4 mMol) del producto intermedio 1a, disueltos en 50 ml de metanol. Después se añadieron rápidamente gota a gota 2,9 g (14,4 mMol) de acetato de cobre-II, disueltos en 37,5 ml de agua caliente y a continuación se coció todo por 20 minutos bajo reflujo. Se enfrió la solución de reacción a 50 ° C se añadieron 4,5 ml de ácido clorhídrico al 32%. Después se añadió cuidadosamente una solución de 4,3 g de hidrato de sulfuro de sodio en 25 ml de agua y se agitó todo por otros 15 minutos. Se colocó la solución de reacción en agua helada y se aspiró el precipitado formado. Se ajustó el filtrado con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio hasta pH alcalino y se realizó extracción varias veces con éster acético. Se separó la fase de éster acético, se secó y se concentró al vacío. Se obtuvieron 4,4 g del producto intermedio.

40

c) Hidracida del ácido 2-(4(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

Se añadieron 2,7 g (54 mMol) de hidrato de hidracina a 4,1 g (10,7 mMol) del producto intermedio 1b en 30 ml de etanol y se coció todo por 10 horas bajo reflujo. A continuación se eliminó al vacío la fase orgánica y se distribuyó el residuo entre agua y éster acético. Se separó la fase de éster acético, se secó y se concentró al vacío. El residuo así obtenido fue tratado con éter y aspirado nuevamente, después de lo cual se obtuvieron 1,7 g del compuesto intermedio.

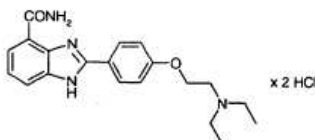
d) 2(4(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-amida

A 1,6 g (4,5 mMol) del compuesto intermedio 1c en 45 ml de dimetilformamida/agua (2/1) se añadieron aproximadamente 1,6 g de níquel Raney y se calentó todo por 6 horas a 100 °C. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con mucha agua, con lo cual precipitó el producto. Se obtuvieron 1,2 g del producto.

10 ¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 0,95(6H), 2,6(4H), 2,8(2H), 4,1(2H), 7,1(2H), 7,3(1H), 7,7(1H + NH), 7,85(1H), 8,2 (2H) y 9,4 (NH)ppm.

Ejemplo 2

2 (4 (2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 clorhidrato

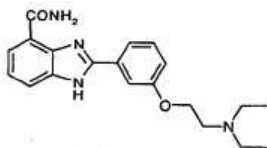


15 Se disolvieron 0,2 g del producto del Ejemplo 1 en una mezcla de éster acético y poco tetrahidrofurano y se le añadió una solución de ácido clorhídrico en éter, con lo cual se formó un precipitado. Se aspiró este precipitado, se separó por gravedad la suspensión con acetona y se aspiró nuevamente, después de lo cual se obtuvieron aproximadamente 200 mg del producto.

20 ¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,2(6H), 3,2(4H), 3,3(2H), 4,5(2H), 7,25(1H), 7,4(1H), 7,8-7,9(2H), 8,3(2H), 9,0(NH) y 10, 5 (NH) ppm.

Ejemplo 3

2(3(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-amida



a) 3(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)-benzaldehído

25 Se disolvieron 6,1 g (50 mMol) de 3-hidroxibenzaldehído en 100 ml de etanol y se añadieron 3,5 g (50 mMol) de etanolato de sodio. Se agitó todo por 15 minutos. Después de ello se añadieron 7,5 g (55 mMol) de N(2-cloroetil)-N,N-dietilamina, se coció todo bajo reflujo por 12 horas. A continuación se concentró la mezcla de reacción al vacío. Después se distribuyó el residuo entre éter y soda cáustica 1M, se separó la fase de éter, se secó y se concentró al vacío. Se obtuvieron 7.6 g del producto intermedio.

30 b) etiléster de ácido 2 (3 (2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

35 Se disolvieron 1 g (5,5 mMol) de etiléster del ácido 2,3-diaminobenzoico y 0,68 ml de ácido acético concentrado en 20 ml de metanol. A continuación se añadieron gota a gota 1,6 g (7,2 mMol) del compuesto intermedio 3a, disueltos en 30 ml de metanol, dentro de un periodo de 30 minutos. Después de ello se añadieron rápidamente gota a gota 1,1 g (5,5 mMol) de acetato de cobre-II, disueltos en 19 ml de agua caliente y a continuación se coció todo bajo reflujo por 20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a 50 ° C y se añadieron 2,25 ml de ácido clorhídrico al 32%. Después de ello se añadió gota a gota cuidadosamente una solución de 2,13 g de hidrato de sulfuro de sodio en 15 ml de agua y se agitó todo por otros 15 minutos. Se colocó la mezcla de reacción en agua helada y se aspiró el precipitado formado. Se ajustó el filtrado a pH alcalino con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se

realizó extracción varias veces con éster acético. Se separó la fase de éster acético, se secó y se concentró al vacío. Se obtuvieron 2,4 g del producto intermedio.

c) hidracida del ácido 2 (3 (2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

5 A 2,3 g (6,0 mMol) del producto intermedio 3b en 30 ml de butanol se añadieron 1,5 g (30 mMol) de hidrato de hidracina y se calentó todo por 10 horas a 120 °C. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con mucha agua y se realizó extracción con éster acético. Se separó la fase de éster acético, se secó y se concentró al vacío. Se obtuvieron 1,7 g del compuesto intermedio.

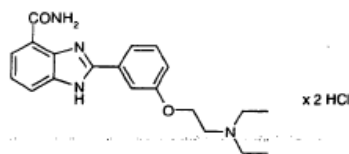
d) 2(3(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-amida

10 A 1 g (2,7 mMol) del compuesto intermedio 3c en 30 ml de dimetilformamida/agua (2/1) se añadieron aproximadamente 1,5 g de níquel Raney y se calentó todo por 6 horas a 100 °C. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con mucha agua, con lo que precipitó el producto. Se obtuvieron 0,74 g del producto.

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,0(6H), 2,6(4H), 2,9(2H), 4,15(2H), 7,1(1H), 7,4(1H), 7,5(1H), 7,7-7,9 (5H) y 9,3 (NH) ppm.

Ejemplo 4

2(3(2-(N,N-dietilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 clorhidrato

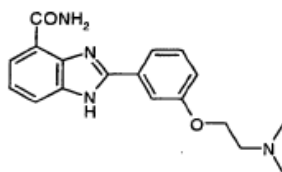


15 Se disolvieron 0,2 g del producto del ejemplo 3 en una mezcla de éster acético y tetrahidrofurano y se le añadió una solución de ácido clorhídrico en éter, con lo cual se formó un precipitado. Se aspiró ese precipitado, se separó por gravedad la suspensión con acetona y se aspiró nuevamente, después de lo cual se obtuvieron aproximadamente 200 mg del producto. ¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,3(6H), 3,2(4H), 3,6(2H), 4,6(2H), 7,2-8,1(8H), 9,0(1H), y 10,8(NH) ppm.

De modo análogo al ejemplo 1 se produjeron:

Ejemplo 5

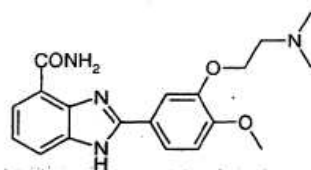
2(3 (2-(N,N-dimetilamino)et-1-iloxi)fenil)-bencimidazol-4-amida



25 ¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 2,2(6H), 2,7(2H), 4,2(2H), 7,0-8,0(9H) y 9,3(1H) ppm.

Ejemplo 6

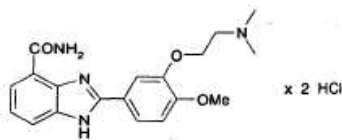
2(3(2-(N,N-dimetilamino)et-1-iloxi)-4-metoxi-fenil)-bencimidazol-4-amida



¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 2,25(6H), 2,75(2H), 3,8(3H), 4,1(2H), 7,0-8,1(8H) y 9,4(1H) ppm.

Ejemplo 7

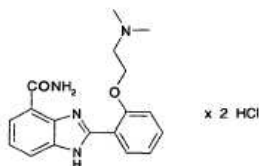
2(3(2-(N,N-dimetilamino)et-1-iloxi)-4-metoxi-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl



5 ¹H-NMR (D2O): δ = 3,0(6H), 3,7(2H), 3,8(3H), 4,3(2H), 6,9(1H), 7,3(1H), 7,3-7,5(3H) y 7,7(3H) ppm.

Ejemplo 8

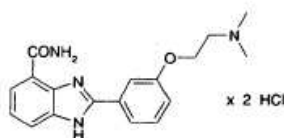
2(2(2-(N,N-dimetilamino)et-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl



¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 2,9(6H), 3,7(2H), 4,7(2H), 7,2-8,3(8H), 8,9 (ancho) y aproximadamente 11 (ancho) ppm.

10 **Ejemplo 9**

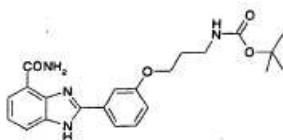
2(3(2-(N,N-dimetilamino)et-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 clorhidrato



¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 2,9(6H), 3,5(2H), 4,5(2H), 7,2-8,1(8H), 9,0 (ancho) y aproximadamente 10,8 (ancho) ppm.

Ejemplo 10

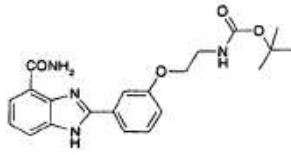
15 2 (3 (3 - (tert.-butoxicarbonilamino) prop-1-il oxi) -fenil) -bencimidazol-4-amida



¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,3(9H), 1,9(2H), 3,1(2H), 4,1(2H), 6,9-8,0(9H) y aproximadamente 9,3 (ancho) ppm.

Ejemplo 11

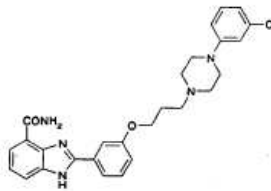
2(3(3-(tert-butoxicarbonilamino)et-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida



$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO): $\delta = 1,3(9\text{H}), 3,3(2\text{H}), 4,1(2\text{H}), 7,0-8,0(9\text{H})$ y aproximadamente 9,3 (ancho) ppm.

Ejemplo 12

2(3(3-(4(3-clorofenil)piperazin-1-il)prop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida

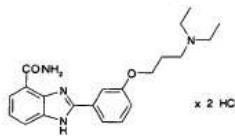


5

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO): $\delta = 2,3(2\text{H}), 3,3-3,5(6\text{H}), 3,7(2\text{H}), 3,7-4,3(6\text{H}), 6,9-8,0(11\text{H}), 9,1$ (ancho) y aproximadamente 10,9 (ancho) ppm.

Ejemplo 13

2(3(3-(N,N-dietilamino)prop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

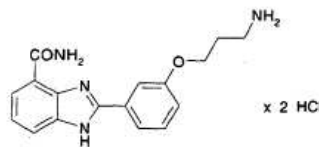


10

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO): $\delta = 1,2(6\text{H}), 2,2(2\text{H}), 3,2(4\text{H}), 3,8(2\text{H}), 4,3(2\text{H}), 7,1-8,0(7\text{H}), 9,1$ (ancho) y aproximadamente 10,5 (ancho) ppm.

Ejemplo 14

2(3(3-aminoprop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2HCl

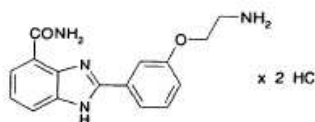


15

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO): $\delta = 2,1(2\text{H}), 3,0(2\text{H}), 4,2(2\text{H}), 7,2(1\text{H}), 7,5(2\text{H}), 7,8-8,1(6\text{H}), 8,2$ (ancho) y aproximadamente 8,9 (ancho) ppm.

Ejemplo 15

2(3(2-aminoet-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2HCl



20

¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 3,2(2H), 4,2(2H), 7,1-8,0(9H), 8,2 (ancho) y 9,0 (ancho) ppm.

Pueden producirse los siguientes ejemplos de modo análogo a las instrucciones de arriba.

Ejemplo 16

2(4(3-(N,N-dietilamino)prop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

5 ¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,3(6H), 2,2(2H), 3,2(6H), 4,2(2H), 7,2(2H), 7,5(1H), 7,8-8,0(3H), 8,35(2H), 8,9(1H) y 10,7 (ancho) ppm.

Ejemplo 17

1-(3-(N,N-dietilamino)-prop-1-il)-2(4(3-(N,N-dietilamino)prop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

10 ¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,1-1,3(12H), 2,2(4H), 2,9-3,3(12H), 4,2(2H), 4,5(2H), 7,2(2H), 7,6(1H), 7,8-8,1(3H), 8,3(1H), 8,4(1h), 8,9(1H) y 11,0 (ancho) ppm.

Ejemplo 18

2(4(2-(pirrolidin-il)-et-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

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

Ejemplo 19

1-(3(pirrolidin-1-il)-prop-1-il)-2(4(2-(pirrolidin-1il)-et-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

20 ¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 1,3(2H), 1,7-1,9(10H), 3,0(4H), 3,3-3,6(8H), 4,5(2H), 4,9(2H), 7,1(2H), 7,5(1H), 7,7-8,0(3H), 8,1(2H), 9,0 (ancho), 10,8 (ancho) y 11,2 (ancho) ppm.

Ejemplo 20

2(4(3(N,N-bencilmetilamino)-prop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

Ejemplo 21

1(3(N,N-bencilmetilamino)-prop-1-il)-2(4(3(N,N-bencilmetilamino)-prop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

MS: m/e = 575 (M⁺).

25 **Ejemplo 22**

2(4(3 (4-metilpiperazin-1-il)-prop-1-iloxi)-fenil)-bencimidazol-4-amida x 3 HCl

MS: m/e = 393 (M⁺).

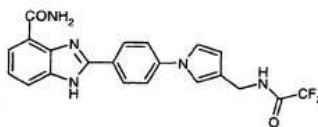
Ejemplo 23

2 (3 (2 (N,N-bencilmetilamino)-et-1-iloxi)-4-nitrofenil)-bencimidazol-4-amida

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

Ejemplo 24

2(4(3-trifluoracetamidometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida



a) etiléster del ácido 2 (4-nitrofenil)-bencimidazol-4-carboxílico

5 Se disolvieron 1,5 g (8,3 mMol) de etiléster del ácido 2,3-diaminobenzoico y 1,1 ml de ácido acético concentrado en 50 ml de metanol. A continuación se añadieron gota a gota 1,6 g (10,8 mMol) de 4-nitrobenzaldehído, disueltos en 150 ml de metanol, dentro de un periodo de 30 minutos. Después de ello se añadieron gota a gota rápidamente 2,2 g (10,8 mMol) de acetato de cobre -II, disueltos en 100 ml de agua caliente y a continuación se coció todo bajo reflujo por 20 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a 50 ° C y se añadieron 3 ml de ácido clorhídrico al 32%. Después de ello se añadió cuidadosamente gota a gota una solución de 3,1 g de hidrato de sulfuro de sodio en 50 ml de agua y se agitó todo por otros 15 minutos. Se colocó la mezcla de reacción en agua helada y se aspiró el precipitado formado. Se ajustó el pH del filtrado hasta el rango alcalino con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó extracción varias veces con éster acético. Se separó la fase de éster acético, se secó y se concentró el vacío. Se obtuvieron 2,2 g del producto intermedio.

b) hidracida del ácido 2(4(4-nitro-fenil)-bencimidazol-4- carboxílico

15 A 2,1 g (6,7 mMol) del compuesto intermedio 24a en 25 ml de etanol se añadieron 1,7 ml (34 mMol) de hidrato de hidracina y se coció todo bajo reflujo por 4 horas. A continuación se eliminó al vacío el solvente orgánico y se distribuyó el residuo entre agua y éster acético. Se separó la fase de éster acético, se secó y se concentró al vacío. Se trató el residuo así obtenido una vez más con éter y se aspiró nuevamente, con lo que se obtuvieron 1,7 g del producto intermedio.

c) 2(4(4-Amino-fenil)-bencimidazol-4-amida

20 A 1,7 g (5,7 mMol) del compuesto intermedio 24b en 120 ml de etanol/ácido acético (5/1) se añadió aproximadamente 1 g de carbono-paladio (al 10%) y se hidrogenó todo con hidrógeno. A continuación se filtró la mezcla de reacción y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en 70 ml de una mezcla de dimetilformamida y agua (7/3). A continuación se añadieron 2 g de níquel Raney y se calentó todo por 4 h a 100 °C. Después se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado al vacío. Se dispersó el residuo así obtenido en éter y se aspiró, con lo cual se obtuvo 1,5 g del producto.

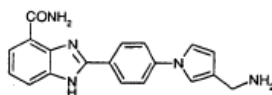
d) 2 (4(3-trifluoroacetamidometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

30 Se añadieron 1,4 g (5,6 mMol) del compuesto intermedio 24c y 1,8 g (6,9 mMol) de 2,5-dimetoxi-3-(trifluoroacetamidometil) tetrahidrofurano a 50 ml de ácido acético concentrado y se calentó bajo reflujo por 10 minutos. A continuación se concentró todo al vacío y se purificó el residuo formado por vía cromatográfica en gel de sílice, con éster acético como fase móvil. Se obtuvieron 1,9 g del producto.

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 4,3(2H), 6,3(1H), 7,35(1H), 7,5(1H), 7,7-7,9(5H), 8,3(2H), 9,4(1H) y 9,9(1H) ppm.

Ejemplo 25

2(4(3-aminometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida



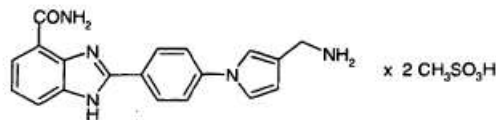
35 Se disolvieron 1,7 g (4 mMol) del ejemplo 24 en 70 ml de tetrahidrofurano y se les añadió una solución de 0,38 g (15,9

mMol) de hidróxido de litio en 25 ml de agua. Se agitó todo por 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se neutralizó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico diluido y se eliminó al vacío el solvente orgánico. Se aspiró y se secó el precipitado formado. Se obtuvieron 0,87 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 4,4(2\text{H}), 7,0(\text{NH})$ y $7,8-8,4(11\text{H})$ ppm.

Ejemplo 26

Ácido 2(4(3-aminometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 metano-sulfónico

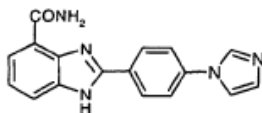


- 5 Se disolvió 0,1 g de producto del ejemplo 25 en 2 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 20,5 mL de ácido metanosulfónico, diluido con 5 ml de agua. A continuación se diluyó aún más con agua y después de ello se liofilizó la solución obtenida, con lo cual se obtuvieron 117 mg de producto.

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 2,45(6\text{H}), 4,0(2\text{H}), 6,4(1\text{H}), 7,2-8,4(11\text{H})$ y $9,1(\text{NH})$ ppm.

Ejemplo 27

- 10 2(4(1-imidazolil)fenil)-bencimidazol-4-amida



a) etiléster de ácido 2 (4(1-imidazolil)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

- 15 Se disolvieron 1 g (5,5 mMol) de etiléster del ácido 2,3-diaminobenzoico y 0,7 ml de ácido acético concentrado en 13 ml de metanol. A continuación, dentro de un periodo de 30 minutos se añadieron gota a gota 1,24 g (7,2 mMol) de 4-imidazol-1-il benzaldehído, disueltos en 25 ml de metanol. Después de ello se añadieron rápidamente gota a gota 1,4 g (7,2 mMol) de acetato de cobre-II, disueltos en 19 ml de agua caliente y a continuación se coció todo por 20 minutos bajo reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción a 50°C y se añadieron 2,25 ml de ácido clorhídrico al 32%. Después se añadió gota a gota cuidadosamente una solución de 2,13 g de hidrato de sulfuro de sodio en 15 ml de agua y se agitó todo por otros 15. Se colocó la solución de reacción en agua helada y se aspiró el precipitado
- 20 formado. Se ajustó el pH del filtrado hasta el rango alcalino con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó extracción varias veces con éster acético. Se separó la fase de éster acético, se la secó y concentró al vacío. Se obtuvieron 1,7 g del producto intermedio.

b) Hidracida del ácido 2(4(1-imidazolil)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

- 25 A 1,6 g (5,0 mMol) del compuesto intermedio 27a en 30 ml de butanol se añadieron 5 ml de hidrato de hidracina y se coció todo por 8 horas bajo reflujo. A continuación se concentró la mezcla de reacción al vacío y se distribuyó el residuo entre agua y éster acético. Se separó la fase de éster acético, se la secó y concentró al vacío. Se obtuvieron 0,55 g del producto intermedio.

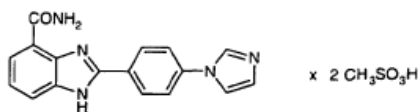
c) 2(4(1-imidazolil)fenil)-bencimidazol-4-amida

- 30 A 0,53 g (1,7 mMol) del producto intermedio 27b en 35 ml de dimetilformamida/agua (2/1) se añadieron aproximadamente 1,5 g de níquel Raney y se calentó todo por 8 horas a 100°C . A continuación se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con mucha agua, con lo cual precipitó el producto. Se obtuvieron 0,19 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 7,2(1\text{H}), 7,4(1\text{H}), 7,7-8,0(6\text{H}), 8,4(3\text{H})$ y $9,4(1\text{H})$ ppm.

Ejemplo 28

2(4(1-imidazolil)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 ácido metanosulfónico

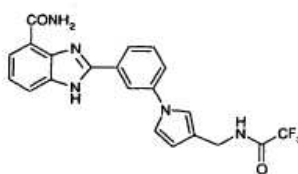


Se transformaron 50 mg del ejemplo 4 de manera análoga al procedimiento 26a en el bismetanosulfonato y se les liofilizó. Se obtuvieron 60 mg del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). δ = 2,3(6H), 7,4(2H), 7,8-8,2(7H), 8,4(1H), 8,5(2H), 9,1(1H) y 9,8 (2H) ppm.

5 Ejemplo 29

2(3(3-trifluoroacetamidometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida



a) etiléster del ácido 2 (3-nitrofenil)-bencimidazol-4-carboxílico

- 10 Se disolvieron 4,2 g (23 mMol) de etiléster del ácido 2,3-diaminobenzoico y 3,1 ml de ácido acético concentrado en 100 ml de metanol. A continuación, dentro de un periodo de 30 minutos se añadieron gota a gota 4,5 g (30 mMol) de 4-nitrobenzaldehído, disueltos en 150 ml de metanol. Después de ello se añadieron rápidamente gota a gota 6 g (30 mMol) de acetato de cobre-II, disueltos en 150 ml de agua caliente y a continuación se coció todo por 20 minutos bajo reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción a 50 ° C y se añadieron 8,3 ml de ácido clorhídrico concentrado.
- 15 Después de ello se añadió gota a gota cuidadosamente una solución de 8,6 g hidrato de sulfuro de sodio en 100 ml de agua y se agitó todo por otros 15 minutos. Se colocó la mezcla de reacción en agua helada y se aspiró el precipitado formado. Se ajustó el pH del filtrado al rango básico con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó extracción varias veces con éster acético. Se separó la fase de éster acético, se la secó y concentró vacío. Se obtuvieron 6.1g del producto intermedio.

b) Hidracida de ácido 2(3-nitro-fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

- 20 A 6 g (19,3 mMol) del producto intermedio 29a en 70 ml de etanol se añadieron 4,8 g (96 mMol) de hidrato de hidracina y se coció todo bajo reflujo por 3 horas. A continuación se colocó la carga de reacción en agua y se aspiró el precipitado formado. Se obtuvieron 4,8 g del compuesto intermedio.

c) 2(3-amino-fenil)-bencimidazol-4-amida

- 25 A 4,7 g (15,8 mMol) del compuesto intermedio 29b en 400 ml de etanol se añadieron 0,5 g de carbón-paladio (al 10%) y se hidrogenó todo con hidrógeno. A continuación se filtró la carga de reacción y se concentró al vacío. Se humedeció el residuo en 100 ml de dimetilformamida y después de ello se diluyó con 70 ml de agua. A continuación se añadieron 10 g de níquel Raney y se calentó todo por 2 h a 90°C. Después de ello se filtró y se concentró el filtrado al vacío. Se cristalizó el residuo obtenido a partir de éster acético/éter, después de lo cual se obtuvieron 3,1 g de producto.

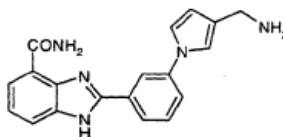
- 30 d) 2(3(3-trifluoroacetamidometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

A 2,2 g (8,7 mMol) del compuesto intermedio 29c y 2,8 g (10,9 mMol) de 2,5-dimetoxi-3-(trifluoroaceto-amidometil) tetrahidrofurano se añadieron 75 ml de ácido acético concentrado y se calentó bajo reflujo por 15 minutos. A continuación se concentró todo al vacío y se purificó el residuo formado por vía cromatografía sobre gel de sílice, con fase móvil de éster acético/metanol (10/1). Se obtuvieron 2,5 g del producto.

- 35 MS: m/e = 427 (M⁺).

Ejemplo 30

2(3(3-aminometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

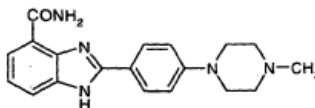


5 Se disolvieron 2,3 g (5,4 mMol) del ejemplo 29 en 100 ml de tetrahidrofurano y se les añadieron 0,26 g (10,8 mMol) de hidróxido de litio, disueltos en 50 ml de agua. Se agitó todo por 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se neutralizó la carga mediante adición de ácido clorhídrico diluido y se eliminó al vacío del solvente orgánico. Se aspiró el precipitado que separó lentamente por cristalización. Se obtuvieron 0,61 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (CF₃COOD). δ = 4,4(2H), 7,0(NH) y 7,8-8,4(11H) ppm.

Ejemplo 31

2(4(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida



10

a) 4(4-metilpiperazin-1-il)benzaldehído

15 Se añadieron 20 g (161 mMol) de 4-fluorobenzaldehído, 48,4 g (483 mMol) de 1-metilpiperazina y 22,3 g (161 mMol) de carbonato de potasio a 50 ml de dimetilformamida y se calentó por 36 horas a 130 °C. A continuación se concentró la carga al vacío. Se distribuyó el residuo entre éster acético y ácido clorhídrico 2 M. Se separó la fase acuosa y se alcalinizó con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se realizó extracción a esta fase acuosa con éster acético, se separó la fase orgánica, se la secó y concentró vacío. Se obtuvieron 48,7 g del producto intermedio.

b) etiléster de ácido 2(4(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

20 De manera análoga al procedimiento 6a se hicieron reaccionar 1,5 g (8,3 mMol) de etiléster de ácido 2,3-diaminobenzoico y 2,2 g (10,8 mMol) del compuesto intermedio 8a, en lo cual después de una purificación por vía cromatografía sobre gel de sílice se obtuvieron 2,8 g del producto.

c) hidracida del ácido 2(4(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-carboxílico

Se hicieron reaccionar 1,35 g (3,7 mMol) del compuesto intermedio 21b de manera análoga al procedimiento 6b con hidracina, donde precipitaron 1,1 g del producto.

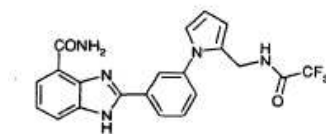
25 d) 2(4(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

De manera análoga al procedimiento 29c se trató el producto intermedio con níquel Raney, después de lo cual se obtuvo el producto.

$^1\text{H-NMR}$ (D₆-DMSO). δ = 2,25(3H), 2,6(4H), 3,2(4H), 7,0-8,1(9H) y 9,5(1H) ppm.

Ejemplo 32

30 2(3(2-trifluoracetamidometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

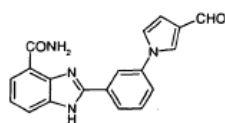


De manera análoga al ejemplo 29, a partir de etiléster de ácido 2,3-diaminobenzoico, 3-nitrobenzaldehído y 2,5-dimetoxi-2-(trifluoroacetamidometil)-tetrahidrofurano se produjo el compuesto de arriba.

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 4,5(2\text{H}), 6,3(2\text{H}), 7,3-8,0(6\text{H}), 9,25(1\text{H})$ y $9,8(1\text{H})$ ppm.

5 Ejemplo 33

2(3(3-formil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

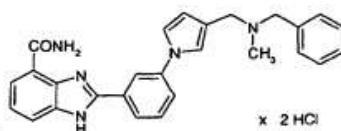


De manera análoga al ejemplo 29, a partir de etiléster de ácido 2,3-diaminobenzoico, 3-nitrobenzaldehído y 2,5-dimetoxitetrahidrofuranil-3-carbaldehído se produjo el compuesto de arriba.

10 $^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 6,8(2\text{H}), 7,3-8,0(6\text{H}), 8,3(1\text{H}), 8,4(1\text{H}), 8,6(1\text{H}), 9,2(1\text{H})$ y $9,8(1\text{H})$ ppm.

Ejemplo 34

2(3(3(N,N-bencil-metilaminometil)-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

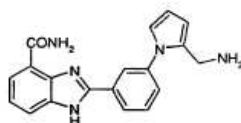


15 Se disolvieron 2,0 g (6,0 mMol) del compuesto del ejemplo 33, 0,74 g (6,0 mMol) de N-metilbencilamina, y 0,4 ml (6,0 mMol) de ácido acético glacial en 100 ml de etanol. Después de ello se agregaron a temperatura ambiente en porciones 0,38 g (6,0 mMol) de cianoborohidruro de sodio y se agitó todo a temperatura ambiente por 16 h. A continuación se diluyó la carga con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó extracción con éster acético. Se separó la fase orgánica, se la secó y concentró al vacío. Se purificó el residuo por vía cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: éster acético/metanol = 10/1). El producto así obtenido fue disuelto en acetona y se le añadió solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol, en lo cual precipitó el producto y fue aspirado. Se obtuvieron 0,98 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 2,6(3\text{H}), 4,1-4,5(4\text{H}), 6,6(1\text{H}), 7,3-8,0(13\text{H}), 8,2(1\text{H}), 8,6(1\text{H}), 9,1(1\text{H})$ y $10,8(1\text{H})$ ppm.

Ejemplo 35

2(3(2-aminometil-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida



25

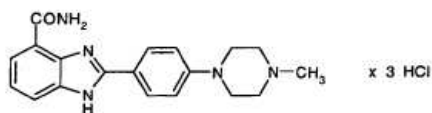
Se disolvió 1,0 g (2,3 mMol) del compuesto del ejemplo 32 en 100 ml de agua y se añadieron 0,56 g (23,4 mMol) de hidróxido de litio disueltos en 20 ml de agua. Se agitó todo por 90 minutos a temperatura ambiente. A continuación

se eliminó al vacío el solvente orgánico y se neutralizó cuidadosamente la fase acuosa resultante con ácido clorhídrico diluido. Se aspiró el precipitado formado. Se obtuvieron 0,55 g del producto.

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 3,8(2\text{H}), 6,2(2\text{H}), 7,0(1\text{H}), 7,35(1\text{H}), 7,6-8,1(5\text{H}), 8,3(1\text{H}), 9,35(1\text{H})$ y $9,5(1\text{H})$ ppm.

Ejemplo 36

5 2(4(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida x 3 HCl



Se disolvieron 0,25 g del producto del ejemplo 31 en 25 ml de éster acético/tetrahidrofurano (4/1) y se añadió gota a gota ácido clorhídrico en éter. Se trató con acetona el precipitado formado y se aspiró. Se obtuvieron 0,25 g del producto.

10 $^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 2,75(3\text{H}), 3,1-3,4(4\text{H}), 4,0-4,4(4\text{H}), 7,25(2\text{H}), 7,5(1\text{H}), 7,9-8,1(4\text{H}), 8,3(2\text{H}), 9,0$ (ancho) y $11,5$ (ancho) ppm.

Ejemplo 37

2(4(4-tert-butiloxipiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

15 $^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 1,4(9\text{H}), 3,3(4\text{H}), 3,5(4\text{H}), 7,2(1\text{H}), 7,3(1\text{H}), 7,7(1\text{H}), 7,75(1\text{H}), 7,8(1\text{H}), 8,2(2\text{H}), 9,4$ (1H) y $12,5$ ppm.

Ejemplo 38

2(4(piperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4 -amida x 2 HCl

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 3,3(4\text{H}),$ aproximadamente $3,7(4\text{H}), 7,3(2\text{H}), 7,6(1\text{H}), 7,9-8,0(3\text{H}), 8,3(2\text{H}), 8,7(1\text{H})$ y $9,5$ (ancho) ppm.

20 **Ejemplo 39**

2(3(2(aminometil)-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

$^1\text{H-NMR}$ (D2O). $\delta = 4,25(2\text{H}), 6,4(1\text{H}), 6,6(1\text{H}), 7,1(1\text{H}), 7,4(1\text{H}), 7,6(1\text{H}), 7,7-7,8(3\text{H}), 7,9(1\text{H})$ y $8,0(1\text{H})$ ppm.

Ejemplo 40

2(4(3-formilpirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

25 $^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 6,7(1\text{H}), 7,3(1\text{H}), 7,7-8,0(7\text{H}), 8,4(2\text{H}), 9,4(1\text{H}), 9,8(1\text{H})$ y $13,5$ (ancho) ppm.

Ejemplo 41

2 (4 (3-(N,N-bencilmetilaminometil)-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

MS: $m/e = 435$ (M^+).

Ejemplo 42

30 2 (4 (3-(N,N-dietilaminometil)-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

$^1\text{H-NMR}$ (D6-DMSO). $\delta = 1,3(6\text{H}), 3,1(4\text{H}), 4,2(2\text{H}), 6,6(1\text{H}), 7,5(1\text{H}), 7,75(1\text{H}), 7,8-8,0(6\text{H}), 8,5(2\text{H}), 9,1(1\text{H})$ y $10,4(1\text{H})$ ppm.

Ejemplo 43

2 (4(3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 2,1(3H), 2,2-2,5(8H), 3,35(2H), 6,2(1H), 7,3-8,0(7H), 8,3(2H) y 9,4 (ancho) ppm.

Ejemplo 44

5 2(4(3-(4-bencilpiperazin-1-ilmetil)-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 2,2-2,6(8H), 3,4(2H), 3,5(2H), 6,2(1H), 7,2-8,0(13H), 8,3(2H), 9,4(1H) y 13,4 (ancho) ppm.

Ejemplo 45

2 (4(3-(piperidin-1-ilmetil)-pirrol-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,3-1,6(6H), 2,3(4H), 3,3(2H), 6,2(1H), 7,3-8,0(8H), 8,3(2H) y 9,4 (ancho) ppm.

10 **Ejemplo 46**

2(4(4-bencilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida 3 x HCl

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 3,2(4H), 4,2(4H), 4,5(2H), 7,2(2H), 7,4-8,0(9H), 8,2(2H), 9,0(1H) y 11,8 (ancho) ppm.

Ejemplo 47

2(4(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

15 ¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,1-1,9(10H), 2,7(4H), 3,2(4H), 4,1(1H), 7,1(2H), 7,25(1H), 7,7(2H), 7,8(1H), 8,0(2H), 9,4(1H) y aproximadamente 13 (ancho) ppm.

Ejemplo 48

2(4(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

20 ¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,0(3H), 2,4(2H), 2,5(4H), 3,2(4H), 7,0-7,3(3H), 7,6-7,9(2H), 8,0(2H), 9,4(1H) y aproximadamente 13 (ancho) ppm.

Ejemplo 49

2(4(4-n-butilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 0,9(3H), 1,2-1,6(4H), 2,3(2H), 3,2-3,5(8H), 7,1(2H), 7,3(1H), 7,6-7,9(3H), 8,1(2H), 9,5(1H) y 13 (ancho) ppm.

25 **Ejemplo 50**

2(4(4-difenilmetilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 2,5(4H), 3,2(4H), 4,3(1H), 7,0-7,9(16H), 8,1(2H), 9,4(1H) y aproximadamente 13 (ancho) ppm.

Ejemplo 51

30 2(2-metil-4-piperazin-1-il-fenil)-bencimidazol-4-amida 3 x HCl

MS: m/e = 335(M⁺).

Ejemplo 52

2(3-piperazin-1-il-fenil)-bencimidazol-4-amida 3 x HCl

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

Ejemplo 53

2 (4 (4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

5 ¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,0(6H), 2,7(4H), 2,8(1H), 3,3(4H), 7,1(2H), 7,2(1H), 7,5-7,9(3H), 8,05(2H), 9,4(1H) y 13 (ancho) ppm.

Ejemplo 54

2(4(4-tert.butiloxicarbonilhomopiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,1-1,3(9H), 1,9(2H), 3,1-3,9(8H), 6,9(2H), 7,2(1H), 7,7-7,9(3H), 8,0(2H), 9,5(1H) y aproximadamente 13 (ancho) ppm.

10 **Ejemplo 55**

2(4(homopiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

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

Ejemplo 56

15 **2(4(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida**

¹H-NMR (D6-DMSO). δ = 1,7-1,9(8H), 2,2(2H), 2,8-2,9(3H), 3,3(4H), 4,1(2H), 7,1(2H), 7,3(1H), 7,7(1H), 7,75 (1H), 7,8(1H), 8,1(2H), 9,4(1H) y 13,2 (ancho) ppm.

Ejemplo 57

2(4(3-amino-pirrolidin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida x 2 HCl

20 MS: m/e = 321 (M⁺).

Ejemplo 58

2(4(4-bencil-homopiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

Ejemplo 59

2(4(4-metil-homopiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

25 **Ejemplo 60**

2(4(4-etil-homopiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

Ejemplo 61

2(4(4-isopropil-homopiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida

Ejemplo 62

30 **2 (4 (4-butil-homopiperazin-1-il)fenil)-bencimidazol-4-amida**

Ejemplo 63

Síntesis de 2-fenilbencimidazol-4-carboxamida

a) 2,3-diamino-benzamida x 2 clorhidrato

5 A una solución de 200 g (1,11 mol) de etiléster de ácido 2,3-diaminobenzoico en 1500 ml de 1-butanol se añadieron a temperatura ambiente cuidadosamente 400 ml de hidrato de hidracina. Se calentó la mezcla por 15 horas a 100 °C. A continuación se concentró la carga hasta un tercio del volumen. Se añadió gota a gota esta solución lentamente a una suspensión de aproximadamente 200 g de níquel Raney en 500 ml de agua y 1000 ml de dimetilformamida. Se calentó la mezcla por 2 horas a 100 °C. Después de enfriar a 10 °C se separó el catalizador y se concentró al vacío el filtrado. El aceite así obtenido fue disuelto en 500 ml de metanol y se le añadió dietiléter. Se separó el precipitado y se concentró nuevamente el filtrado. A una solución en metanol del aceite obtenido se añadió bajo reflujo cloruro de hidrógeno/iso-propanol. Se aspiró el precipitado formado por enfriamiento, se separó por gravedad la suspensión con dietiléter y se aspiró nuevamente. Se obtuvieron 172,2 g del producto.

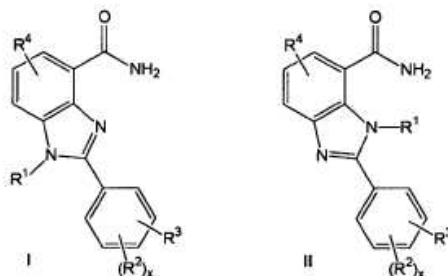
10 b) 2-fenilbencimidazol-4-carboxamida

15 A una solución de 0,84 g (15 mmol) de hidróxido de potasio en polvo en 100 ml de etanol se añadieron a temperatura ambiente 1,68 g (7,5 mmol) del producto de 1b. Después de 5 minutos se añadieron 1,35 g (22,5 mmol) de ácido acético glacial, y dentro de un periodo de 30 minutos se añadió gota a gota una solución de 1 g (9,38 mmol) de benzaldehído en 20 ml de etanol. A continuación se añadió gota a gota rápidamente una solución de 2,59 g (12,97 mmol) de acetato de cobre-II en 20 ml de agua destilada. Se calentó bajo reflujo la mezcla por 2 horas. Se añadió agua a la carga, se ajustó el pH al rango alcalino con solución concentrada de amoníaco y se realizó extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y se secó por adición de carbón activado sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo con textura de resina fue distribuido en dietiléter, se lavó con dietiléter el cristalizado separado y se secó al vacío. Se obtuvieron 1,5 g del producto.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I o II



donde

5 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, donde un átomo de C del radical alquilo puede portar aún OR¹¹ o un grupo R⁵, donde R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, y

R² es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, CF₃, nitro, NHCOR²¹, NR²²R²³, OH, alquilo O-C₁-C₄, alquilo-fenilo O-C₁-C₄, NH₂, fenilo, donde los anillos fenilo pueden estar sustituidos aún con máximo dos radicales R²⁴, y R²¹ y R²² son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y R²³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o fenilo, y R²⁴ es OH, alquilo C₁-C₆, alquilo O-C₁-C₄, cloro, bromo, yodo, flúor, CF₃, nitro, NH₂, y

10

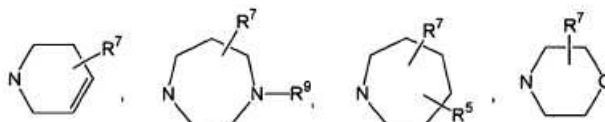
x puede ser 0, 1 y 2 y

R³ es B,

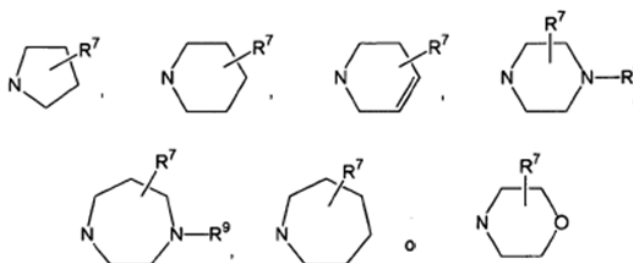
R⁴ es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, OH, nitro, CF₃, CN, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, alquilo O-C₁-C₄, donde R⁴¹ y R⁴² son independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

15 R⁴³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo-fenilo C₁-C₄ o fenilo, y

B puede ser



R⁵ puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₆, NR⁷R⁹ y



20 y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo-fenilo C₁-C₄, fenilo, donde el anillo puede estar aún sustituido con hasta dos radicales R⁷¹, y

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

- R⁹ es hidrógeno, COCH₃, alquilo CO-O-C₁-C₄, COCF₃, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, donde uno o dos hidrógenos del radical C₁-C₆ pueden estar sustituidos por en cada caso uno de los siguiente radicales: OH, alquilo O-C₁-C₄ y fenilo y el anillo fenilo puede portar aún uno o dos de los siguiente radicales: yodo, cloro, bromo, flúor, alquilo C₁-C₆ ramificado y no ramificado, nitro, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, OH, alquilo O-C₁-C₄, CN, CF₃, alquilo SO₂-C₁-C₄,
- 5 y así como sus formas tautoméricas, posibles formas de enantiómeros y diastereoisómeros, y sales farmacológicamente compatibles
2. Compuestos según la reivindicación 1, donde R² está en la posición 3 y R³ está en la posición 4 o R² está en la posición 4 y R³ está en la posición 3 al anillo bencimidazol.
- 10 3. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 o 2, donde R¹ y R⁴ son hidrógeno.
4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, donde R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ ramificado o no ramificado, nitro, CN, NH₂, alquilo O-C₁-C₄.
5. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁵ es un anillo de 6 miembros.
- 15 6. Medicamentos que contienen, aparte de los soportes y sustancias auxiliares comunes, un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5.
7. Empleo de compuestos de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades en las cuales ocurren elevadas actividades patológicas PARP.
8. Empleo de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neuro-degenerativas y deterioros neuronales.
- 20 9. Empleo según la reivindicación 7 para el tratamiento de tales enfermedades neuro-degenerativas y deterioros neuronales que surgen por isquemias, traumas o hemorragias masivas.
10. Empleo según la reivindicación 7 para el tratamiento de ataque de apoplejía y el trauma cráneo-cerebral.
11. Empleo según la reivindicación 7 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.
- 25 12. Empleo de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de deterioros por isquemias.
13. Empleo de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de epilepsias, en particular de ataques epilépticos generalizados, como por ejemplo Petit mal y ataques tónicos clónicos y ataques parciales de epilepsia, como lóbulo temporal, y ataques complejos parciales.
- 30 14. Empleo de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de deterioros de los riñones después de isquemias renales, deterioros que son causados por terapias con medicamentos, como por ejemplo las de las terapias con ciclosporina, y para el tratamiento durante y después de trasplantes de riñón.
- 35 15. Empleo de compuestos de la fórmula I según reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de deterioros del corazón después de isquemias cardíacas.
16. Empleo de compuestos de la fórmula I según reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de microinfartos como por ejemplo durante y después de reemplazo de válvulas cardíacas, resecciones de aneurisma y trasplantes de corazón.
- 40 17. Empleo de compuestos de la fórmula I según reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento por una revascularización de arterias coronarias con estrechamiento crítico como por ejemplo por PTCA y operaciones de desviación o arterias periféricas con estrechamiento crítico, en particular arterias de la pierna.
18. Empleo de compuestos de la fórmula I según reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento del infarto agudo del miocardio y deterioros durante y después de su lisis mecánica o por medicamentos.

19. Empleo de compuestos de la fórmula I según reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de tumores y su metástasis.

5 20. Empleo de compuestos de la fórmula I según reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de sepsis de la falla multi-órganos como por ejemplo durante el choque séptico y el "síndrome de distensión respiratoria aguda".

21. Empleo de compuestos I según la reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades inmunológicas como inflamaciones y enfermedades reumáticas, como por ejemplo artritis reumatoide.

22. Empleo de compuestos de la fórmula I según reivindicación 7 para la producción de medicamentos para el tratamiento de diabetes mellitus.