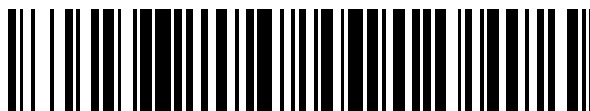


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 191**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) A61P 31/00	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01) A61P 7/08	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)	
A61K 31/5377	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2014 PCT/CN2014/079827**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14201972**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2014 E 14814343 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 3012256**

54 Título: **Compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina, composición farmacéutica del mismo, método de preparación y uso del mismo**

30 Prioridad:
17.06.2013 CN 201310240069

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2018

73 Titular/es:
**SHANGHAI HUILUN LIFE SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD (100.0%)
No.2 Building Suite 650-10 351 Guoshoujing Rd.
Zhangjiang Hi-Tech Park Pudong New District
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:
**FAN, XING y
QIN, JIHONG**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 688 191 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

Compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina, composición farmacéutica del mismo, método de preparación y uso del mismo

5

Campo técnico

La presente invención se relaciona con un compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina, un método de preparación, una composición farmacéutica que contiene al mismo, y su uso como un agente terapéutico y un inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP).

10

Técnica relacionada

Los productos quimioterapéuticos y radiación ionizante son dos vías usadas comúnmente en el tratamiento de cánceres. Las dos terapias causan ruptura de cuerda individual y/o de doble cuerda de ADN, y así ejercen un efecto citotóxico, dando como resultado la muerte de células objetivo de tumor, debida al daño de cromosomas. En respuesta al daño de ADN, una consecuencia importante es la activación de señalización de puntos de revisión del ciclo celular, con el propósito de proteger las células contra mitosis en el caso de daño de ADN, evitando de ese modo el daño celular. En la mayoría de los casos, las células de tumor tienen una elevada rata de proliferación mientras exhiben deficiencia en la señalización de puntos de revisión del ciclo celular. Por ello, puede inferirse que en las células de tumor existe un mecanismo específico de reparación de ADN, el cual puede responder rápidamente y reparar el daño cromosómico asociado con la regulación de la proliferación, de modo que las células de tumor sobreviven el efecto citotóxico de algunos agentes terapéuticos.

15

20

En uso clínico, la concentración del agente quimioterapéutico o la intensidad de la radiación son efectivas para contrarrestar el mecanismo de reparación de ADN, para asegurar el efecto mortal sobre células objetivo de tumor. Sin embargo, puede desarrollarse resistencia al tratamiento en las células de tumor, a través de un mecanismo fortalecido de reparación de daño de ADN, de modo que las células de tumor sobreviven al daño fatal de ADN. Para superar el desarrollo de resistencia, generalmente se requiere aumentar la dosificación del agente terapéutico o la intensidad de la radiación. Esto tiene un efecto negativo sobre tejidos normales alrededor de la lesión, con lo cual durante el tratamiento están implicados serios efectos adversos, y aumenta el riesgo del tratamiento. Entre tanto, se reduce el efecto terapéutico con aumento de la resistencia. Por ello, puede inferirse que el efecto citotóxico de un agente que daña ADN puede ser mejorado de una manera específica para la célula de tumor, regulando la señalización de daño de ADN y el mecanismo de reparación.

25

30

35

Las poli(ADP-ribosa)polimerasas (PARPs) caracterizadas por actividad de poli(ADP-ribosil)ación constituyen una superfamilia de 18 enzimas intranucleares y citoplásmicas. A través de esta poli(ADP-ribosil)ación, pueden modularse la actividad catalítica de proteínas objetivo y las interacciones proteína-proteína, y se regulan algunos procesos biológicos fundamentales, incluyendo reparación de ADN y muerte celular. Además, la estabilidad genómica también se correlaciona con la poli(ADP-ribosil)ación.

40

La actividad de PARP-1 responde por aproximadamente 80% del total de actividad de PARP en las células. PARP-1 y PARP-2 más cercana a ella son miembros de la familia PARP que tienen una habilidad para reparar el daño de ADN. Como una proteína sensor y de señalización de daño de ADN, PARP-1 puede detectar rápidamente y unirse directamente al sitio de daño de ADN, induciendo a continuación la agregación de numerosas proteínas requeridas para la reparación de ADN, de modo que se repara el daño de ADN. Cuando hay eficiencia de PARP-1 en las células, PARP-2 es capaz de reparar el daño de ADN, en lugar de PARP-1. Los estudios muestran que, comparado con las células normales, las PARPs se expresan a un nivel generalmente aumentado en tumores sólidos. Además, los cánceres (por ejemplo cáncer de mama y de ovario) que son deficientes en genes relacionados con la reparación de ADN (por ejemplo BRCA-1 o BRCA-2) son extremadamente sensibles al inhibidor que PARP-1, indicando que el inhibidor de PARP, como un agente terapéutico individual, es potencialmente útil en el tratamiento de cáncer de mama negativo triple. Además, dado que el mecanismo de reparación de daño de ADN es un mecanismo principal a través del cual se desarrolla resistencia en las células del tumor, contrarrestando al agente quimioterapéutico y radiación ionizante. De acuerdo con ello, se considera que PARP-1 es un objetivo de interés en la búsqueda de un nuevo método para el tratamiento de cánceres.

45

50

55

Los inhibidores de PARP que están desarrollados y diseñados previamente son análogos desarrollados con nicotinamida de NAD, que es un sustrato para PARP como un patrón. Estos inhibidores son inhibidores competitivos de NAD, que compiten con NAD por los sitios catalíticos de PARP, impidiendo de ese modo la síntesis de cadena de poli(ADP-ribosa). Sin la modificación con poli(ADP-ribosil)ación, la PARP no puede ser escindida del sitio de daño de ADN, de modo que otras proteínas involucradas en la reparación no pueden acceder al sitio de daño y así no puede ejecutarse el proceso de reparación. Por ello, bajo el ataque de agentes citotóxicos o radiación, la presencia del inhibidor de PARP conduce finalmente a la muerte de las células de tumor ADN deteriorado. Los inhibidores de PARP son conocidos por ejemplo a partir de los documentos WO 03/106430 A1 y US 2007/265324 A1. Adicionalmente, el NAD, consumido como sustrato para PARP, es esencial para la síntesis de ATP en células. A un elevado nivel de actividad de PARP, se reduce dramáticamente el nivel intracelular de NAD, afectando así el nivel de

60

65

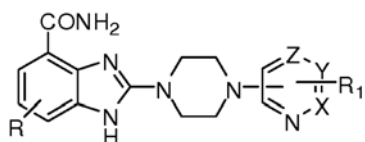
ATP en las células. Debido al inadecuado contenido de ATP en las células, las células decaen en muerte celular programada dependiente de ATP, y tienen que volver a la necrosis, un proceso especial de apoptosis. Durante la necrosis, se libera una gran cantidad de factores inflamatorios, causando un efecto tóxico a otros órganos y tejidos. Por ello, el inhibidor de PARP puede encontrar uso en el tratamiento de muchas enfermedades asociadas con tal mecanismo, incluyendo enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, demencia senil, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Parkinson), diabetes, isquemia o complicaciones durante la reperfusión isquémica, por ejemplo, infarto del miocardio y falla renal aguda, enfermedades del sistema circulatorio, por ejemplo, choque séptico, y enfermedades inflamatorias tales como reumatismo crónico.

10 Resumen

Un objetivo de la presente invención es suministrar un nuevo compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina así como sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, y sales farmacéuticamente aceptables. Otro objetivo de la presente invención es suministrar una composición farmacéutica que comprende el compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina como un ingrediente activo.

Un objetivo adicional de la presente invención es suministrar un método para preparar el compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina.

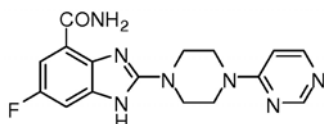
20 Un objetivo todavía adicional de la presente invención es suministrar el compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina para uso en el tratamiento de ciertas enfermedades. En un primer aspecto de la presente invención, se suministra un compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina de la fórmula general (I):



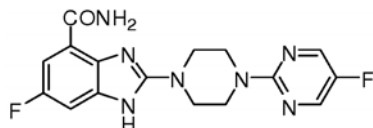
(I)

25 donde la fórmula general (I), R es flúor; uno de X, Y, y Z es nitrógeno, y los otros son CH o X, Y, y Z son todos CH; R₁ es hidrógeno, alquil C₁-C₆, metoxi, trifluorometilo, halo, nitro, ciano, CONR₂R₃, y NR₂R₃; R₂ es hidrógeno, o alquil C₁-C₆; y R₃ es hidrógeno, alquil C₁-C₆, o cicloalquil C₃-C₆, o NR₂R₃ son formados como ciclos para formar morfolinilo, tetrahidropirrolilo, y piperidinilo.

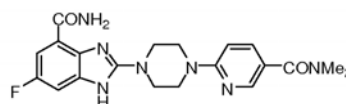
Más preferiblemente, el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención son compuestos (16)-(37) abajo:



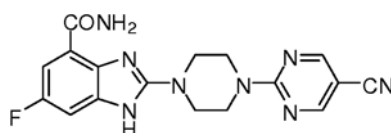
(16)



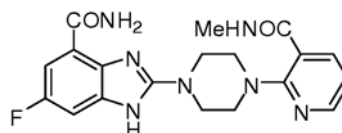
(17)



(18)

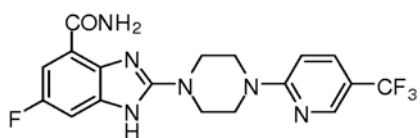


(19)

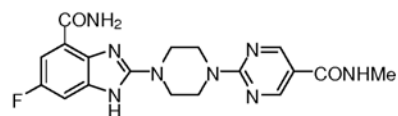


(20)

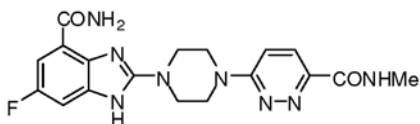
40



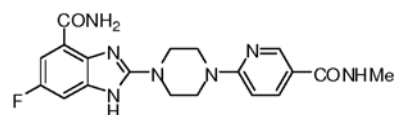
(21)



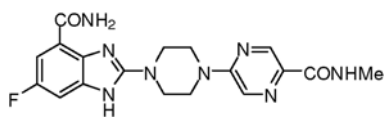
(22)



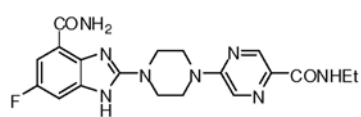
(23)



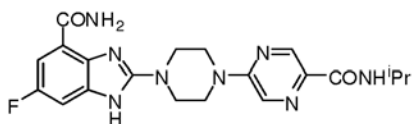
(24)



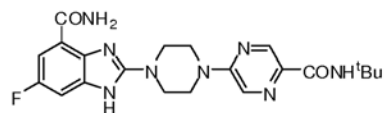
(25)



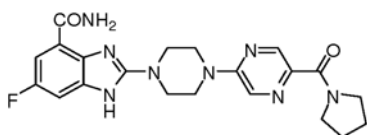
(26)



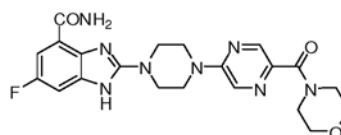
(27)



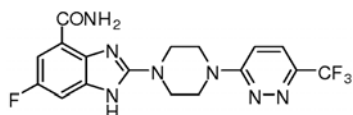
(28)



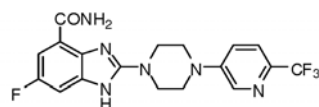
(29)



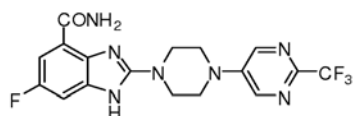
(30)



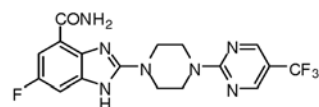
(31)



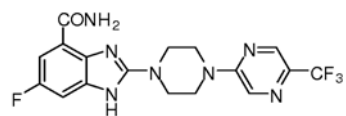
(32)



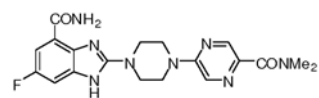
(33)



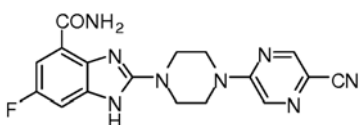
(34)



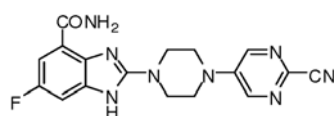
(35)



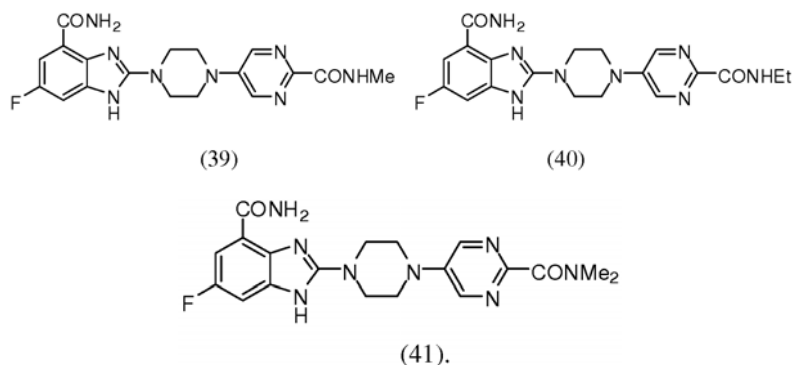
(36)



(37)



(38)



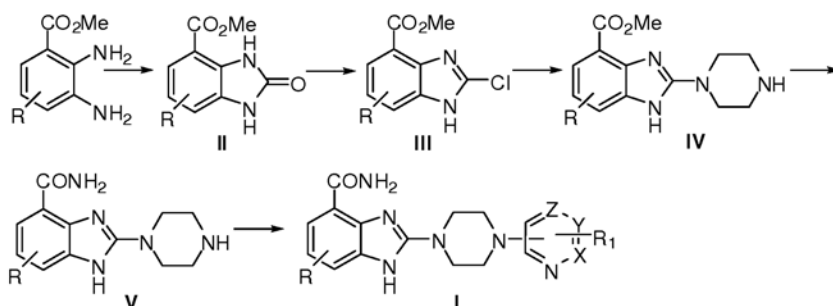
5 El compuesto de la fórmula general (I) es uno cualquiera de un enantiómero, un diastereoisómero, y un confórmero, o una mezcla de dos o más de ellos.

El compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede existir como una sal farmacéuticamente aceptable.

10 La sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención es un clorhidrato, un sulfato, un fosfato, un acetato, un trifluoroacetato, un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, un p-toluenosulfonato, un tartrato, un maleato, un fumarato, un succinato o un malato del compuesto de la fórmula general (I).

15 En una realización preferida de la presente invención, el compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina de la fórmula general (I) es un compuesto de 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un segundo aspecto de la presente invención, se suministra un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I). El esquema de reacción es como sigue:



donde R y R₁ son como se definió anteriormente. El método comprende específicamente:

25 Paso 1): formación de ciclo de metil 2, 3-diaminobenzoato sustituido, con carbonildiimidazol, para obtener metil 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (II) sustituido;

30 Paso 2): cloración del metil 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (II) sustituido obtenido en el Paso 1) a través de reacción con oxiclورو de fósforo, para obtener metil 2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (III) sustituido;

35 Paso 3): sujeción del metil 2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (III) sustituido obtenido en el Paso 2), a sustitución nucleofílica con piperazina en presencia de una base, para obtener metil 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato (IV) sustituido;

Paso 4): aminólisis del grupo éster del metil 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato (IV) sustituido obtenido en el Paso 3) en una solución metanólica de amoníaco, para obtener 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (V) sustituido; y

40 Paso 5): acoplamiento de la 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (V) sustituida obtenida en el Paso 4) con un ácido, o aminación reductora de la 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (V) sustituida obtenida en el Paso 4) con un aldehído, para generar el compuesto de la fórmula general (I).

45 En un tercer aspecto, se suministra una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula general (I) como el ingrediente activo y uno o más vehículos y/o diluyentes

farmacéuticamente aceptable, o comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula general (I) como el ingrediente activo y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 En el tercer aspecto, se suministra una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula general (I) como el ingrediente activo y uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula general (I) como el ingrediente activo y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 La composición farmacéutica puede ser preparada como comprimidos, cápsulas, una suspensión acuosa, una suspensión oleosa, un polvo dispersable, gránulos, pastillas, una emulsión, un jarabe, una crema, un ungüento, un supositorio o una inyección.

15 En la composición farmacéutica, el compuesto de la fórmula general (I) puede existir en forma libre.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se suministra el compuesto de la fórmula general (I) para uso en el tratamiento de enfermedades cuya mejoría ocurre por inhibición de la actividad de PARP.

20 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula general (I) para uso en el tratamiento de enfermedades cuya mejoría ocurre por inhibición de la actividad de PARP.

25 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de enfermedades cuya mejoría ocurre por inhibición de la actividad de PARP.

Las enfermedades cuya mejoría ocurre por inhibición de la actividad de PARP son enfermedades vasculares, choque séptico, daño isquémico, síntomas neurotóxicos, choque hemorrágico, enfermedad inflamatoria o esclerosis múltiple.

30 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra el compuesto de la fórmula general (I) como fármacos adyuvantes para el tratamiento de tumor.

35 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula general (I) para uso como fármacos adyuvantes para el tratamiento de tumor.

En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra la composición farmacéutica para uso como fármacos adyuvantes para tratamiento de tumor.

40 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra el compuesto de la fórmula general (I) para uso como un fármaco para estimular la radioterapia de tumor.

En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula general (I) para uso como un fármaco para estimular la radioterapia de tumor.

45 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra la composición farmacéutica para uso como un fármaco para estimular la radioterapia de tumor.

50 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra el compuesto de la fórmula general (I) para uso como un agente quimioterapéutico para tumores.

En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula general (I) para uso como un agente quimioterapéutico para tumores.

55 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra la composición farmacéutica para uso como un agente quimioterapéutico para tumores.

60 En el cuarto aspecto de la presente invención, se suministra el compuesto de la fórmula general (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica, para uso como un fármaco para tratar a un individuo con un cáncer, que es deficiente en reparación de ruptura de doble cuerda (DSB) de ADN dependiente de recombinación homóloga (HR).

Preferiblemente, el cáncer comprende una o más células de cáncer que tienen una habilidad reducida o eliminada para reparar DSB ADN mediante HR, respecto a células normales.

65 Preferiblemente, el cáncer tiene un fenotipo mutante deficiente en BRCA-1 o BRCA-2.

Preferiblemente, el cáncer es cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata.

5 Para examinar el grado de inhibición de los compuestos suministrados en la presente invención sobre la enzima PARP, se determina la actividad de los compuestos de la presente invención para enzima PARP, a través de ensayos de actividad biológica de enzima.

10 PARP es una enzima responsable por la modificación post-translacional, que puede ser activada por medio de daño de ADN. El proceso catalizado por PARP *in vivo* es principalmente poli(ADP-ribosil)ación dependiente de NAD, en el cual los sustratos son principalmente algunas proteínas nucleares que incluyen PARP, un ejemplo de las cuales es histona. En la presente invención, se prueba la actividad de PARP determinando el grado de poli(ADP-ribosil)ación de histona cubierta en una placa de 96 pozos en presencia de NAD, y la actividad de PARP bajo la acción de un inhibidor de PARP es probada de modo correspondiente, evaluando de ese modo el grado de inhibición de los compuestos sobre la actividad de PARP.

15 Descripción detallada

Los términos usados en la descripción y reivindicaciones tienen los siguientes significados, a menos que se establezca de otro modo.

20 En la presente invención, el término "alquil C₁-C₆" se refiere a un grupo hidrocarbilo monovalente saturado lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y t-butilo.

25 El término "halógeno" y "halo" se refieren a F, Cl, Br, y I.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que retiene la eficacia biológica y propiedades del compuesto progenitor. La sal incluye:

30 (1) sales de adición ácida, obtenibles por reacción del compuesto progenitor como una base libre con un ácido inorgánico incluyendo ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, fosfórico, metafosfórico, sulfúrico, sulfuroso, perclórico y similares; o un ácido orgánico incluyendo ácido acético, propiónico, acrílico, oxálico, (d) o (L)-málico, fumárico, maleico, hidroxibenzoico, γ -hidroxibutírico, metoxibenzoico, ftálico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftaleno-1-sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico, tartárico, cítrico, láctico, mandélico, succínico o malónico; o

35 (2) sales formadas por reemplazo del protón ácido presente en el compuesto progenitor, con un ion metálico, por ejemplo, ion de metal alcalino, ion de metal alcalinotérreo o ion aluminio; o mediante coordinación con una base inorgánica, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metil glucosamina, y similares.

40 "Composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más del compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal, solvato, hidrato o profármaco de ellos farmacéuticamente aceptable, con otros ingredientes químicos, por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica es suministrada para el propósito de promover la administración del fármaco a un animal.

45 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente inactivo en la composición farmacéutica, que no causa irritación significativa a un organismo y no interfiere con la actividad biológica y propiedades del compuesto administrado, por ejemplo, pero no limitado a: carbonato de calcio, fosfato de calcio, diferentes carbohidratos (por ejemplo lactosa y manitol), almidón, ciclodextrina, estearato de magnesio, celulosa, carbonato de magnesio, polímeros acrílicos, o polímeros metacrílicos, gel, agua, polietilen glicol, propilen glicol, etilen glicol, aceite de ricino, aceite hidrogenado de ricino o aceite polietoxihidrogenado de ricino, aceite de sésamo, aceite de maíz y aceite de maní.

50 Adicionalmente al vehículo farmacéuticamente aceptable, la composición farmacéutica puede comprender además adyuvantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes antimicrobianos, conservantes, colorantes, agentes de solubilidad, espesantes, tensioactivos, agentes quelantes, proteínas, aminoácidos, lípidos, carbohidratos, vitaminas, minerales, elementos traza, edulcorantes, pigmentos, fragancias o una combinación de ellos.

60 En la presente invención, se suministra un compuesto y uso del compuesto como un inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa. Los parámetros de proceso pueden ser adaptados de manera apropiada por aquellos expertos en la técnica, con base en lo aquí divulgado. Debería notarse de modo particular que todos los reemplazos equivalentes y modificaciones son evidentes para aquellos expertos en la técnica, y contemplados por la presente invención. El método y uso de la presente invención han sido descritos con referencia a los ejemplos preferidos, y es evidente que la invención puede ser implementada y aplicada por personas de destreza en la técnica, mediante modificación, o alternación y combinación apropiadas hechas al método y uso de la presente invención sin apartarse de las divulgaciones, espíritu y alcance de la presente invención.

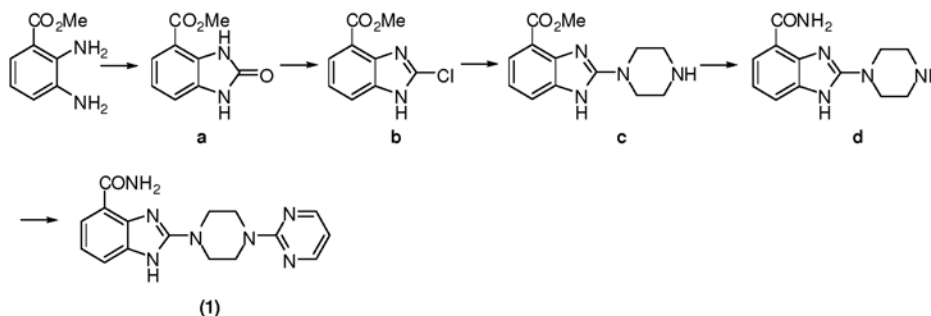
65

A continuación, la presente invención es descrita adicionalmente con referencia a ejemplos. Los ejemplos 1 a 15 de preparación, que no están comprendidos en las reivindicaciones, son ejemplos de referencia y no forman parte de la invención.

5 Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

10 Preparación del compuesto (1): 2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida. El esquema de reacción fue específicamente como sigue.



15 Paso 1: Preparación de metil 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato

A una solución de metil 2,3-diaminobenzoato (0.8 g, 4.8 mmol) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (20 mL), se añadió carbonildiimidazol (1.56 g, 9.6 mmol), se calentó a reflujo y se hizo reaccionar por 8 horas. Después de enfriar, se retiró el solvente bajo presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (éter de petróleo: acetato de etilo=5: 1) para obtener el Compuesto a: metil 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato como un sólido ligero (0.3 g, rendimiento 33%). MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ =193.

20 Paso 2: Preparación de metil 2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato

Compuesto a: se añadió metil 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (1.1 g, 5.7 mmol) a oxiclورو de fósforo (8 mL), se calentó a reflujo y se hizo reaccionar por 8 horas. Después de enfriar, se retiró el solvente bajo presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (éter de petróleo: acetato de etilo=5: 1) para obtener el Compuesto b: metil 2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato como un sólido blanco (1.5 g, rendimiento 100%). MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ =211.

30 Paso 3: Preparación de metil 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato

Al compuesto b: metil 2-cloro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (59 mg, 0.28 mmol) disuelto en dimetilformamida (5mL), se añadió piperazina (110 mg, 1.12 mmol), se calentó a 100°C, y se hizo reaccionar por 8 horas. Después de enfriar, se retiró el solvente bajo presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (diclorometano: metanol=10: 1) para obtener el Compuesto c: metil 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato como un sólido blanco (100 mg, rendimiento 100%). MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ =261.

35 Paso 4: Preparación de 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

A una solución de compuesto c: metil 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5mL), se añadió amoníaco acuoso (5mL), se calentó a 70°C, se selló, y se hizo reaccionar por 8 horas. Después de enfriar, se retiró el solvente bajo presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (diclorometano: metanol=10: 1) para obtener el Compuesto d: 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida como un sólido blanco (20 mg, rendimiento 28%). MS (ESI) m/z: $[M+H]^+$ =246.

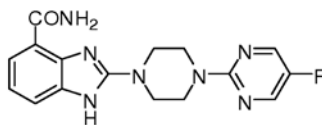
45 Paso 5: Preparación de 2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida

Al Compuesto d: 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (74 mg, 0.3 mmol) disuelto en dimetilformamida (5mL), se añadieron 2-cloropirimidina (34 mg, 0.3 mmol) y trietilamina (30 mg, 0.3 mmol), se calentó a 100°C, y se hizo reaccionar por 8 horas. Después de enfriar, se retiró el solvente bajo presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (diclorometano: metanol=10: 1) para obtener el Compuesto (1): 2-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (32mg, rendimiento 33%). LC-MS (ESI): m/z 324 $(M+1)^+$. 1H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.10 (br, 1H), 9.16 (br, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.70-6.63 (m, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.67 (br, 4H).

55

Ejemplo 2

Preparación del Compuesto (2): 2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



5

(2)

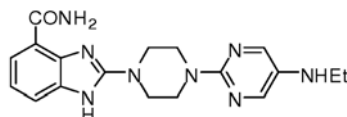
De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-fluoropirimidina, para obtener el Compuesto (2): 2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (30 mg, rendimiento 72%). LC-MS (ESI): m/z 342 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.92 (br, 1H), 9.13 (br, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.52 (br, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.98 (t, 1H, J=7.8Hz), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 4H).

10

Ejemplo 3

15

Preparación del Compuesto (3): 2-(4-(5-etilaminopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida



(3)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-etilaminopirimidina, para obtener el Compuesto (3): 2-(4-(5-etilaminopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (23 mg, rendimiento 42%). LC-MS (ESI): m/z 367 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 9.08 (br, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.37 (t, 3H, J=4.5Hz).

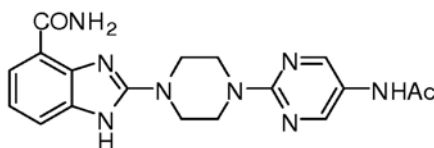
20

25

Ejemplo 4

30

Preparación del Compuesto (4): 2-(4-(5-acetamidopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida



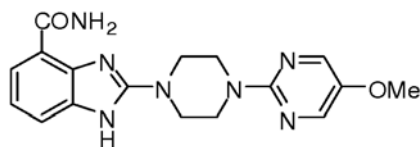
(4)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-acetamidopirimidina, para obtener el Compuesto (4): 2-(4-(5-acetamidopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (12 mg, rendimiento 22%). LC-MS (ESI): m/z 381 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.85 (br, 1H), 9.89 (br, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.51 (br, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.98 (t, 1H, J=7.5Hz), 3.84-3.65 (m, 8H), 2.00 (s, 3H).

35

Ejemplo 5

Preparación del Compuesto (5): 2-(4-(5-metoxipirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

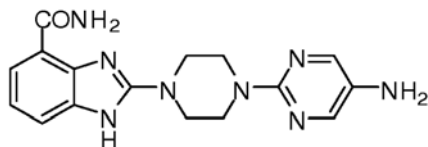


(5)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-metoxipirimidina, para obtener el Compuesto (5): 2-(4-(5-metoxipirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (17 mg, rendimiento 41%). LC-MS (ESI): m/z 354 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.86 (br, 1H), 9.15 (br, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.51 (br, 1H), 7.31 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.98 (t, 1H, J=7.5Hz), 3.77 (br, 7H), 3.64 (br, 4H).

Ejemplo 6

Preparación del Compuesto (6): 2-(4-(5-aminopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

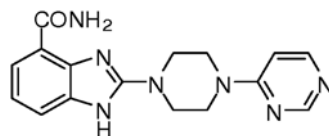


(6)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-aminopirimidina, para obtener el Compuesto (6): 2-(4-(5-aminopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (190 mg, rendimiento 83%). LC-MS (ESI): m/z 339 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 9.12 (br, 1H), 7.60-7.25 (m, 7H), 7.00-6.95 (m, 1H), 3.67 (br, 8H).

Ejemplo 7

Preparación del Compuesto (7): 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

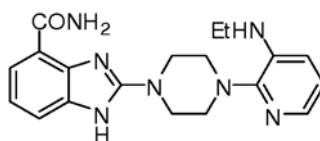


(7)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 4-cloropirimidina, para obtener el Compuesto (7): 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (25 mg, rendimiento 65%). LC-MS (ESI): m/z 324 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.85 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.60 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.50 (br, 1H), 7.33 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.99 (t, 1H, J=7.5Hz), 6.91 (d, 1H, J=8.1Hz), 3.80-3.79 (m, 4H), 3.68-3.66 (m, 4H).

Ejemplo 8

Preparación del Compuesto (8): 2-(4-(3-etilaminopiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



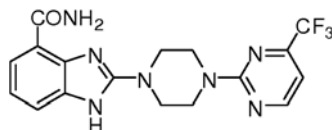
(8)

40

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-3-etilaminopiridina, para obtener el Compuesto (8): 2-(4-(3-etilaminopiridin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida (13 mg, rendimiento 36%). LC-MS (ESI): m/z 366 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.02 (br, 1H), 9.18 (br, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 3.77-3.74 (m, 4H), 3.14-3.10 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 3H).

Ejemplo 9

10 Preparación del Compuesto (9): 2-(4-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida



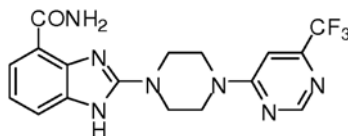
(9)

15 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina, para obtener el Compuesto (9): 2-(4-(4-trifluorometilpirimidin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida (36 mg, rendimiento 55%). LC-MS (ESI): m/z 392 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.87 (br, 1H), 9.13 (br, 1H), 8.72 (d, 1H, J=4.8Hz), 7.61 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.53 (br, 1H), 7.33 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.07 (d, 1H, J=4.8Hz), 6.99 (t, 1H, J=7.8Hz), 3.94 (br, 4H), 3.69 (br, 4H).

20

Ejemplo 10

Preparación del Compuesto (10): 2-(4-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida



(10)

25

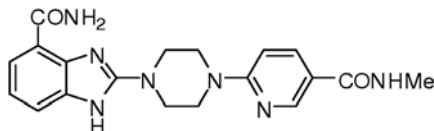
De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 6-cloro-4-trifluorometilpirimidina, para obtener el Compuesto (10): 2-(4-(6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida (40 mg, rendimiento 61%). LC-MS (ESI): m/z 392 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.88 (br, 1H), 9.12 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.53 (br, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.99 (t, 1H, J=7.5Hz), 3.92 (br, 4H), 3.69 (br, 4H).

30

Ejemplo 11

35

Preparación del Compuesto (11): 2-(4-(5-metilcarbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida



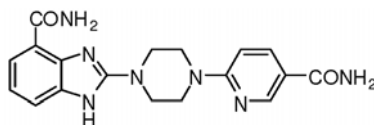
(11)

40 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 6-cloro-3-metilcarbamoilpiridina, para obtener el Compuesto (11): 2-(4-(5-metilcarbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida (15 mg, rendimiento 24%). LC-MS (ESI): m/z 380 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.86 (br, 1H), 9.14 (br, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.24 (br, 1H), 7.96 (d, 1H, J=9.6Hz), 7.61 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.52 (br, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.01-6.92 (m, 2H), 3.77 (br, 4H), 3.67 (br, 4H), 2.74 (d, 3H, d=4.2Hz).

45

Ejemplo 12

Preparación del Compuesto (12): 2-(4-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida



(12)

5

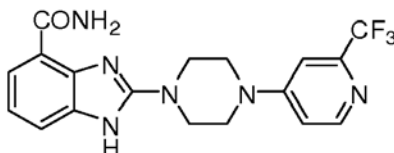
De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 6-cloro-3-carbamoilpiridina, para obtener el Compuesto (12): 2-(4-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida (25 mg, rendimiento 41%). LC-MS (ESI): m/z 366 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.86 (br, 1H), 9.14 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.79 (br, 1H), 7.60 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.51 (br, 1H), 7.32 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.17 (br, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 3.78 (br, 4H), 3.67 (br, 4H).

10

Ejemplo 13

15

Preparación del Compuesto (13): 2-(4-(2-trifluorometilpiridin-4-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida



(13)

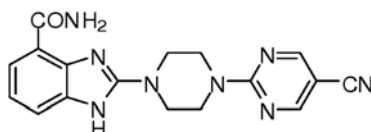
De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 4-cloro-2-trifluorometilpiridina, para obtener el Compuesto (13): 2-(4-(2-trifluorometilpiridin-4-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida (7 mg, rendimiento 13%). LC-MS (ESI): m/z 391 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.88 (br, 1H), 9.13 (br, 1H), 8.34-8.29 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 8H).

25

Ejemplo 14

30

Preparación del Compuesto (14): 2-(4-(5-cianopirimidin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida



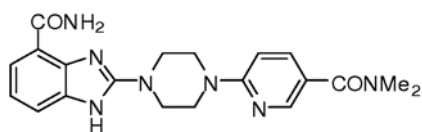
(14)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-cianopirimidina, para obtener el Compuesto (14): 2-(4-(5-cianopirimidin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida (40 mg, rendimiento 71%). LC-MS (ESI): m/z 349 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 11.88 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.53 (br, 1H), 7.33 (d, 1H, J=7.2Hz), 6.99 (t, 1H, J=7.2Hz), 4.01 (br, 4H), 3.69 (br, 4H).

35

Ejemplo 15

Preparación del Compuesto (15): 2-(4-(5-dimetilcarbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il) -1H-bencimidazol-4-carboxamida

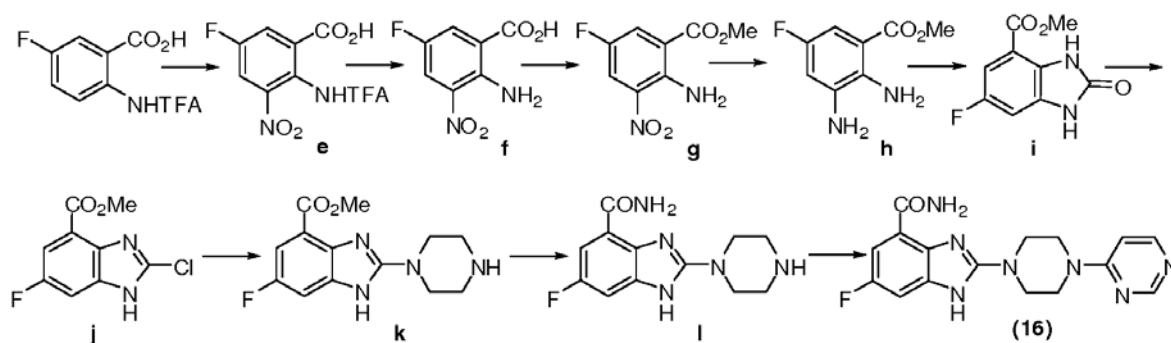


(15)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto d: 2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 6-cloro-3-dimetilcarbamoilpiridina, para obtener el Compuesto (15): 2-(4-(5-dimetilcarbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (35 mg, rendimiento 44%). LC-MS (ESI): m/z 394 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.11 (br, 1H), 9.19 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.53 (br, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 8H), 2.96 (s, 6H).

Ejemplo 16

Preparación del Compuesto (16): 6-fluoro-2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida. El esquema de reacción fue específicamente como sigue.



Paso 1: Preparación de ácido 5-fluoro-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico

Se añadió lentamente ácido 2-trifluoroacetamido-5-fluoro-benzoico (2.5 g, 10 mmol) a ácido nítrico fumante (14 mL) mientras se mantenía en un baño de hielo. La reacción continuó por 1 hr con agitación mientras estaba en el baño de hielo, luego se colocó dentro de agua-hielo y se filtró, para obtener el Compuesto e: ácido 5-fluoro-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico como un sólido blanco (1.9 g, rendimiento 65%). MS (ESI) m/z: [M-H]⁻=295.

Paso 2: Preparación de ácido 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (20 mL) a una solución del Compuesto e: ácido 5-fluoro-3-nitro-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoico (1.18 g, 4 mmol) disuelto en etanol (20 mL). Se calentó esta reacción a 80°C y se agitó por 3 hrs. Se retiró el etanol bajo presión reducida, y se ajustó el residuo a pH 4 con ácido clorhídrico y se filtró, para obtener el Compuesto f: ácido 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoico como un sólido amarillo (0.72 g, rendimiento 90%). MS (ESI) m/z: [M-H]⁻=199.

Paso 3: Preparación de metil 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoato

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (2.38g) gota a gota dentro de una solución de Compuesto f: ácido 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoico (0.8 g, 4 mmol) disuelto en metanol (20 mL) mientras estaba en un baño de hielo, se calentó a reflujo, y reacción por 8 hrs. Después de enfriar se retiró el solvente bajo presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (éter de petróleo: acetato de etilo =5: 1) para obtener el Compuesto g: metil 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoato como un sólido amarillo (0.5 g, rendimiento 58%). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺=215.

Paso 4: Preparación de metil 2,3-diamino-5-fluorobenzoato

Se añadió 10% de paladio sobre carbono (0.7 g) a una solución de Compuesto g: metil 2-amino-5-fluoro-3-nitrobenzoato (7 g, 32.7 mmol) disuelto en metanol (50 mL), se hidrogenó por 7 hrs a temperatura ambiente y se filtró. Se retiró el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (éter de petróleo: acetato de etilo =5: 1) para obtener el Compuesto h: metil 2,3-diamino-5-fluorobenzoato como un sólido amarillo (2.16 g, rendimiento 36%). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺=185.

Paso 5: Preparación de metil 6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato

De forma análoga al procedimiento en el Paso 1 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se formó ciclo del Compuesto h: metil 2,3-diamino-5-fluorobenzoato con carbonildiimidazol (CDI), para obtener el Compuesto i: metil 6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (711 mg, rendimiento 37%). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺=211.

Paso 6: Preparación de metil 2-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxilato

De forma análoga al procedimiento en el Paso 2 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, con oxiclورو de fósforo se introdujo cloro en el Compuesto i: metil 6-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato, para obtener el Compuesto j: metil 2-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (681 mg, rendimiento 94%). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺=229.

Paso 7: Preparación de metil 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato

De forma análoga al procedimiento en el Paso 3 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto j: metil 2-cloro-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxilato a sustitución nucleofílica con piperazina, para obtener el Compuesto k: metil 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato (430 mg, rendimiento 65%). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺=279.

Paso 8: Preparación de 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

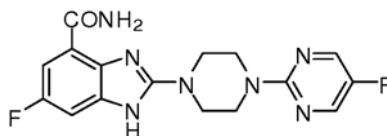
A una solución de Compuesto k: metil 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 mL), se añadió amoníaco acuoso (5 mL), se calentó a 70°C, se selló y se hizo reaccionar por 8 hrs. Después de enfriar se retiró el solvente bajo presión reducida, y se separó el residuo mediante cromatografía de columna instantánea (diclorometano: metanol=10: 1) para obtener el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida como un sólido blanco (20 mg, rendimiento 28%). MS (ESI) m/z: [M+H]⁺=246.

Paso 9: Preparación de 6-fluoro-2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 4-cloropirimidina, para obtener el Compuesto (16): 6-fluoro-2-(4-(pirimidin-4-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (21 mg, rendimiento 48%). LC-MS (ESI): m/z 342 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.04 (br, 1H), 9.10 (br, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.71 (br, 1H), 7.33-7.2 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.90 (d, 1H, J=7.2Hz), 3.80 (br, 4H), 3.66 (br, 4H).

Ejemplo 17

Preparación del Compuesto (17): 6-fluoro-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

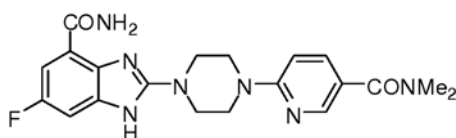


(17)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-fluoropirimidina, para obtener el Compuesto (17): 6-fluoro-2-(4-(5-fluoropirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (27 mg, rendimiento 87%). LC-MS (ESI): m/z 360 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 9.11 (br, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 3.84-3.82 (m, 4H), 3.68-3.65 (m, 4H).

Ejemplo 18

Preparación del Compuesto (18): 2-(4-(5-(dimetilcarbamoyl)piridin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

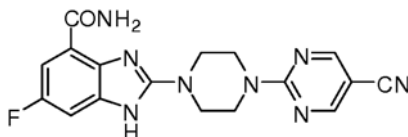


(18)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 6-cloro-3-dimetilcarbamoylpiridina, para obtener el Compuesto (18): 2-(4-(5-(dimetilcarbamoyl)piridin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (14 mg, rendimiento 18%). LC-MS (ESI): m/z 412 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSOd6): δ 12.57 (br, 1H), 9.12 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 3.72 (br, 8H), 2.95 (s, 6H).

Ejemplo 19

Preparación del Compuesto (19): 2-(4-(5-cianopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

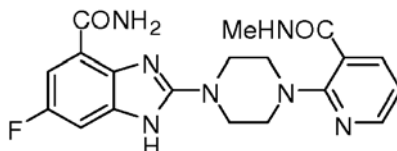


(19)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-cianopirimidina, para obtener el Compuesto (19): 2-(4-(5-cianopirimidin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (43 mg, rendimiento 77%). LC-MS (ESI): m/z 367 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.11 (br, 1H), 9.07 (br, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.00 (br, 4H), 3.69 (br, 4H).

Ejemplo 20

Preparación del Compuesto (20): 6-fluoro-2-(4-(3-metilcarbamoylpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

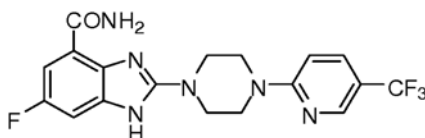


(20)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-N-metilnicotinamida, para obtener el Compuesto (20): 6-fluoro-2-(4-(3-metilcarbamoylpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (28 mg, rendimiento 52%). LC-MS (ESI): m/z 398 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.21 (br, 1H), 9.10 (br, 1H), 8.41 (br, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.68 (br, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 3.69 (br, 8H), 2.79 (s, 3H).

Ejemplo 21

Preparación del Compuesto (21): 6-fluoro-2-(4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

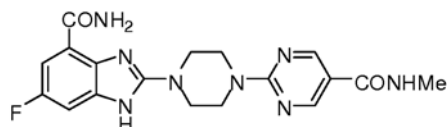


(21)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-trifluorometilpiridina, para obtener el Compuesto (21): 6-fluoro-2-(4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (23 mg, rendimiento 52%). LC-MS (ESI): m/z 409 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.32 (br, 1H), 9.10 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.81 (br, 4H), 3.70 (br, 4H).

Ejemplo 22

10 Preparación del Compuesto (22): 6-fluoro-2-(4-(5-metilcarbamoilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



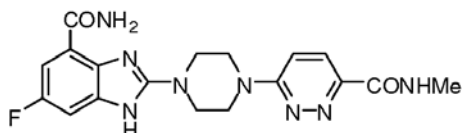
(22)

15 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-N-metilpirimidina-5-carboxamida, para obtener el Compuesto (22): 6-fluoro-2-(4-(5-metilcarbamoilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (17 mg, rendimiento 29%). LC-MS (ESI): m/z 399 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.01 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.37 (br, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 3.98 (br, 4H), 3.67 (br, 4H), 2.75 (s, 3H).

20

Ejemplo 23

25 Preparación del Compuesto (23): 6-fluoro-2-(4-(6-metilcarbamoilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



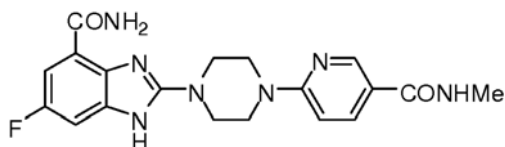
(23)

30 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 6-cloro-N-metilpiridazin-3-carboxamida, para obtener el Compuesto (23): 6-fluoro-2-(4-(6-metilcarbamoilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (20 mg, rendimiento 27%). LC-MS (ESI): m/z 399 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.05 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.84 (br, 1H), 7.87 (d, 1H, J=10.5Hz), 7.74 (br, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=10.5Hz), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.90 (br, 4H), 3.72 (br, 4H), 2.80 (s, 3H).

35

Ejemplo 24

40 Preparación del Compuesto (24): 6-fluoro-2-(4-(5-metilcarbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



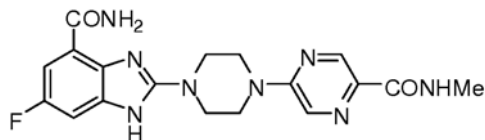
(24)

45 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 6-cloro-N-metilnicotinamida, para obtener el Compuesto (24): 6-fluoro-2-(4-(5-metilcarbamoilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (6 mg, rendimiento 13%). LC-MS (ESI): m/z 398 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-

d6): δ 12.58 (br, 1H), 9.12 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 8H), 2.73 (s, 3H).

Ejemplo 25

5 Preparación del Compuesto (25): 6-fluoro-2-(4-(5-metilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

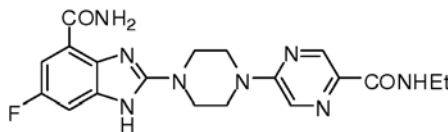


(25)

10 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-cloro-N-metilpirazin-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (25): 6-fluoro-2-(4-(5-metilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (38 mg, rendimiento 64%). LC-MS (ESI): m/z 399 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.05 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (br, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.88 (br, 4H), 3.70 (br, 4H), 2.77 (s, 3H).

Ejemplo 26

20 Preparación del Compuesto (26): 2-(4-(5-etilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

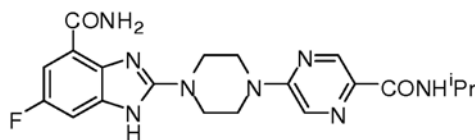


(26)

25 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-cloro-N-etilpirazin-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (26): 2-(4-(5-etilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (19 mg, rendimiento 31%). LC-MS (ESI): m/z 413 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.09 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.71 (br, 4H), 3.28 (q, 2H, J=6.9Hz), 1.09 (t, 3H, J=6.9Hz).

Ejemplo 27

35 Preparación del Compuesto (27): 6-fluoro-2-(4-(5-isopropilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



(27)

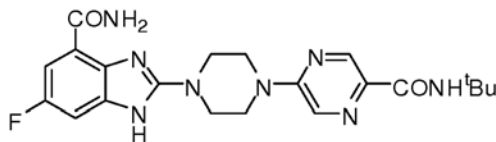
40 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-cloro-N-isopropilpirazin-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (27): 6-fluoro-2-(4-(5-isopropilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (22 mg, rendimiento 28%). LC-MS (ESI): m/z 427 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.04 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.09 (sep, 1H, J=6.6Hz), 3.88 (br, 4H), 3.71 (br, 4H), 1.15 (d, 6H, J=6.6Hz).

45

Ejemplo 28

Preparación del Compuesto (28): 2-(4-(5-t-butilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5



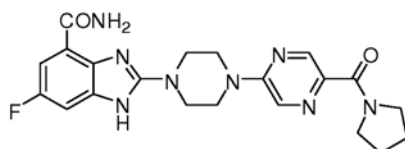
(28)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-cloro-N-t-butilpirazin-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (28): 2-(4-(5-t-butilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (29 mg, rendimiento 35%). LC-MS (ESI): m/z 441 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.04 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.71 (br, 4H), 1.37 (s, 9H).

10

Ejemplo 29

Preparación del Compuesto (29): 6-fluoro-2-(4-(5-(pirrolin-1-aci)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



(29)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con (5-cloropirazin-2-il)(pirrolin-1-il)metanona, para obtener el Compuesto (29): 6-fluoro-2-(4-(5-(pirrolin-1-aci)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (14mg, rendimiento 17%). LC-MS (ESI): m/z 441 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.04 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 3.86 (br, 4H), 3.70 (br, 4H), 3.47-3.45 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H).

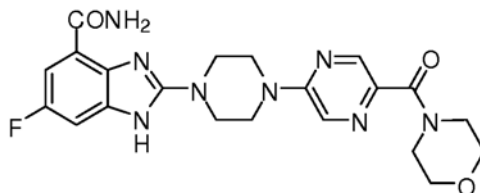
20

25

Ejemplo 30

Preparación del Compuesto (30): 6-fluoro-2-(4-(5-(morfolin-4-aci)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

30



(30)

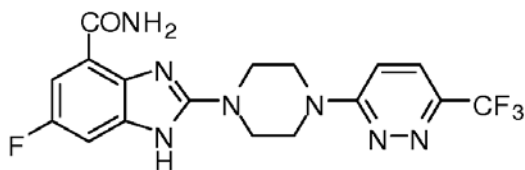
De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con (5-cloropirazin-2-il)(morfolin-2-il)metanona, para obtener el Compuesto (30): 6-fluoro-2-(4-(5-(morfolin-4-aci)pirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (32 mg, rendimiento 37%). LC-MS (ESI): m/z 455 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.04 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.85 (br, 6H), 3.70 (br, 4H), 3.62 (br, 6H).

35

40

Ejemplo 31

Preparación del Compuesto (31): 6-fluoro-2-(4-(6-trifluorometilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



(31)

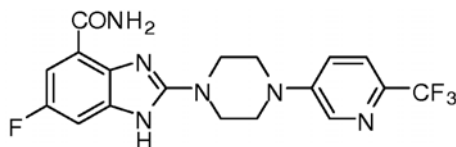
5

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 3-cloro-6-trifluorometilpiridazina, para obtener el Compuesto (31): 6-fluoro-2-(4-(6-trifluorometilpiridazin-3-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (15 mg, rendimiento 20%). LC-MS (ESI): m/z 410 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.05 (br, 1H), 9.10 (br, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 3.93 (br, 4H), 3.72 (br, 4H).

10

Ejemplo 32

Preparación del Compuesto (32): 6-fluoro-2-(4-(6-trifluorometilpiridina-3-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



(32)

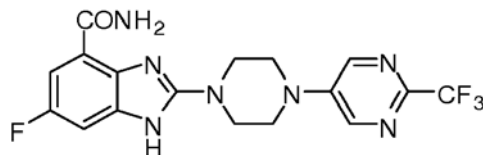
20

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-bromo-2-trifluorometilpiridina, para obtener el Compuesto (32): 6-fluoro-2-(4-(6-trifluorometilpiridina-3-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (23 mg, rendimiento 19%). LC-MS (ESI): m/z 409 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 9.09 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.72 (br, 4H), 3.54 (br, 4H).

25

Ejemplo 33

Preparación del Compuesto (33): 6-fluoro-2-(4-(2-trifluorometilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida



(33)

35

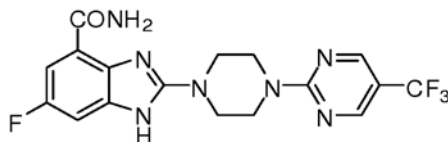
De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-bromo-2-trifluorometilpirimidina, para obtener el Compuesto (33): 6-fluoro-2-(4-(2-trifluorometilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida (12 mg, rendimiento 16%). LC-MS (ESI): m/z 410 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.04 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.71 (br, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.73 (br, 4H), 3.62 (br, 4H).

40

Ejemplo 34

Preparación del Compuesto (34): 6-fluoro-2-(4-(5-trifluorometilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida

5

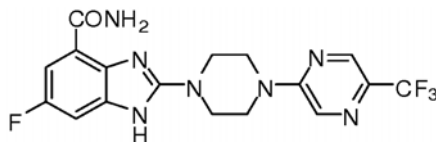


(34)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-trifluorometilpirimidina, para obtener el Compuesto (34): 6-fluoro-2-(4-(5-trifluorometilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (8 mg, rendimiento 14%). LC-MS (ESI): m/z 410 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.02 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.00 (br, 4H), 3.69 (br, 4H).

Ejemplo 35

Preparación del Compuesto (35): 6-fluoro-2-(4-(5-trifluorometilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

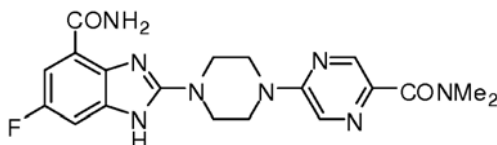


(35)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 2-cloro-5-trifluorometilpirazina, para obtener el Compuesto (35): 6-fluoro-2-(4-(5-trifluorometilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (60 mg, rendimiento 90%). LC-MS (ESI): m/z 410 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ 12.04 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.89 (br, 4H), 3.71 (br, 4H).

Ejemplo 36

Preparación del Compuesto (36): 2-(4-(5-dimetilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida



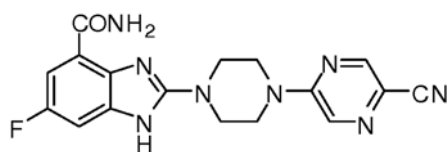
(36)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-cloro-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (36): 2-(4-(5-dimetilcarbamoilpirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida (29 mg, rendimiento 37%). LC-MS (ESI): m/z 413 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO d₆): δ 12.02 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.73 (br, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

40

Ejemplo 37

Preparación del Compuesto (37): 2-(4-(5-cianopirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida

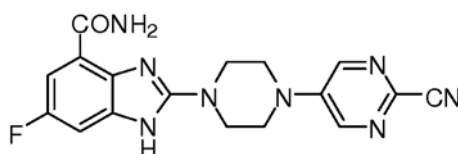


(37)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-cloro-2-cianopirazina, para obtener el Compuesto (37): 2-(4-(5-cianopirazin-2-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida (40 mg, rendimiento 58%). LC-MS (ESI): m/z 367 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.05 (br, 1H), 9.07 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 3.93 (br, 4H), 3.71 (br, 4H).

Ejemplo 38

Preparación del Compuesto (38): 2-(4-(2-cianopirimidin-5-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida

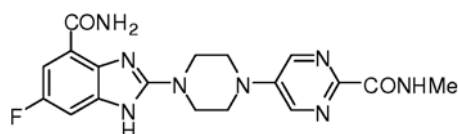


(38)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-bromo-2-cianopirimidina, para obtener el Compuesto (38): 2-(4-(2-cianopirimidin-5-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida (18 mg, rendimiento 26%). LC-MS (ESI): m/z 367 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.03 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 8H).

Ejemplo 39

Preparación del Compuesto (39): 6-fluoro-2-(4-(2-metilcarbamoylpirimidin-2-il)piperazin-5-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida

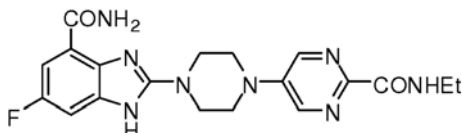


(39)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-bromo-N-metilpirimidina-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (39): 6-fluoro-2-(4-(2-metilcarbamoylpirimidin-2-il)piperazina-5-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (16 mg, rendimiento 29%). LC-MS (ESI): m/z 399 ($M+1$)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSO-d6): δ 12.02 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.67 (s, 2H), 8.34 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 3.99 (br, 4H), 3.68 (br, 4H), 2.72 (s, 3H).

Ejemplo 40

Preparación del Compuesto (40): 2-(4-(2-etilcarbamoylpirimidin-5-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-benzimidazol-4-carboxamida

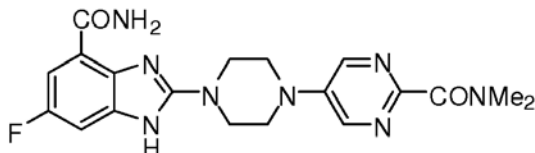


(40)

De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-bromo-N-etilpirimidina-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (40): 2-(4-(2-etilcarbamoilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (17 mg, rendimiento 23%). LC-MS (ESI): m/z 413 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSOd6): δ 12.01 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.31 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 3.96 (br, 4H), 3.65 (br, 4H), 3.26 (q, 2H, J=6.9Hz), 1.07 (t, 3H, J=6.9Hz).

Ejemplo 41

10 Preparación del Compuesto (41): 2-(4-(2-dimetilcarbamoilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida



(41)

15 De forma análoga al procedimiento en el Paso 5 en Preparación del Compuesto (1) en el Ejemplo 1, se sometió el Compuesto 1: 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida a sustitución aromática nucleofílica con 5-bromo-N-dimetilpirimidin-2-carboxamida, para obtener el Compuesto (41): 2-(4-(2-dimetilcarbamoilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-4-carboxamida (19 mg, rendimiento 26%). LC-MS (ESI): m/z 413 (M+1)⁺. ¹H RMN (300MHz, DMSOd6): δ 12.03 (br, 1H), 9.07 (br, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.32 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.97 (br, 4H), 3.67 (br, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

Evaluación biológica

Basic experimental:

25 La poli(ADP-ribosil)ación de proteínas nucleares es una modificación post-translacional ocurrida en respuesta al daño de ADN. PARP es la abreviatura de poli(ADP-ribosa) polimerasa, la cual cataliza la unión de poli(ADP-ribosa) a una proteína nuclear adyacente en presencia de NAD, provocando así el mecanismo de reparación de ADN a través de la ruta de reparación de escisión de base. El nivel de unión de ADP-ribosa etiquetada con biotina, a histona puede ser detectado usando el kit de ensayo HT Universal Chemiluminescent PARP disponible de Trevigen Corp.

Reactivos y materiales

35 1. Kit de ensayo HT Universal Chemiluminescent PARP con pozos de tira cubiertos con histona, disponible comercialmente de Trevigen (EEUU), # de catálogo: 4676-096-K.
2. lector de placa: lector de placa En Vision Multilabel disponible de Perkin Elmer (EEUU).

Soluciones y amortiguadores

40 1. Amortiguador de lavado: Triton X-100 0.1% en PBS.
2. Amortiguador 20X PARP -fue diluido 1:20 en agua desionizada para obtener un amortiguador IX, el cual fue usado para dirimir la enzima PARP recombinante, cócteles PARP y compuestos de prueba.
45 3. El cóctel 10X PARP fue formulado hasta un cóctel IX PARP mediante mezcla de cóctel 2.5 µl/pozo de 10X PARP, 2.5 µl/pozo de ADN activado con 10X, y 20 µl/pozo de amortiguador IX PARP.
4. La enzima PARP fue diluida cuidadosamente con el amortiguador IX PARP justo antes del uso, la solución diluida de enzima debería ser usada tan rápidamente como fuera posible y la solución remanente debería ser descartada.
50 5. Se diluyó Strep-HRP en 1:500 con el diluyente IX Strep justo antes del uso, para obtener una solución IX.
6. El sustrato quimioluminiscente fue preparado justo antes del uso, mediante mezcla uniforme de volúmenes iguales de PeroxiGlow A y B para obtener el sustrato para peroxidasa de rábano picante.

55

Método experimental

Formulación de soluciones de compuestos

- 5 1. Se diluyó solución madre 10 mM de cada compuesto de prueba, hasta 10 µM, y 1 µM en DMSO.
2. Justo antes del experimento, la solución a diferentes gradientes de concentración de cada compuesto disuelta en DMSO fue diluida 1:20 en el amortiguador IX PARP para obtener una solución 5X de compuesto, para la prueba. Los pozos de control positivo y negativo contenían el amortiguador IX PARP (que contenía 5% DMSO).

10 Procedimientos experimentales

- 15 1. Se añadieron 50 µl de amortiguador IX PARP por pozo, para infiltrar la histona, y se incubó la placa por 30 min a temperatura ambiente. Entonces se aspiró el amortiguador IX PARP en cada pozo, y se secó por contacto el líquido remanente, con toallas de papel.
- 20 2. Se añadieron las soluciones 5X diluidas de los Compuestos (1) a (37) a respectivos pozos (10 µl por pozo). Los pozos de control negativo y positivo contenían el amortiguador IX PARP (que contenía 5% DMSO).
- 25 3. La enzima PARP fue diluida en el amortiguador IX PARP para dar una concentración de 0.5 unidades por 15 µl, y entonces se añadieron 15 µl de la solución de enzima a cada pozo, excepto que al pozo de control negativo se añadió exclusivamente el amortiguador IX PARP. Se incubó la placa por 10 min a temperatura ambiente.
- 30 4. De manera secuencial se añadieron a cada pozo 25 µl del cóctel IX PARP.
5. Se incubó la placa por 60 min a 27°C.
6. Después de la incubación, se aspiró de los pozos la solución de reacción, y se secó el líquido remanente mediante contacto con toallas de papel. Entonces se lavó la placa 4 veces con Triton X-100 en 0.1% PBS (200 µl por pozo por lavado), y el líquido remanente fue secado mediante contacto con toallas de papel.
7. A continuación, se añadió la solución HRP diluida con IX Strep a cada pozo, y entonces se incubó la placa por 60 min a 27°C.
- 35 8. Después de la incubación, se aspiró de los pozos la solución de reacción, y se secó el líquido remanente mediante contacto con toallas de papel. Entonces se lavó la placa 4 veces con Triton X-100 0.1% en PBS (200 µl por pozo por lavado), y se secó el líquido remanente mediante contacto con toallas de papel.
- 40 9. Después del lavado, se mezclaron uniformemente volúmenes iguales de las soluciones PeroxiGlow A y B, se añadieron 100 µl de la solución a cada pozo, y se registraron inmediatamente las señales quimioluminiscentes sobre un lector de placa.

Procesamiento de datos

- 45 La lectura de cada pozo es convertida en porcentaje de inhibición. El porcentaje de inhibición de los compuestos puede ser calculado mediante una ecuación de abajo:

50
$$\text{Inhibición (\%)} = \frac{[\text{Lectura del pozo de control positivo} - X]}{[\text{lectura del pozo de control positivo} - \text{lectura del pozo de control negativo}]} \times 100 \%$$

Nota: La lectura del pozo de control positivo es designada como 100% de actividad enzimática; la lectura del pozo de control negativo es designada como 0% de actividad enzimática; y la actividad X se refiere a la lectura de la respectiva concentración de cada muestra.

55 Tabla 1. Inhibición de los compuestos sobre la enzima PARP-1

Compuesto No	Inhibición (%) a 100 nM	Inhibición (%) a 30 nM	IC ₅₀
(1)	76	59	48nM
(2)	69	42	49nM
(3)	13	6	3579nM
(4)	53	27	106nM
(5)	60	32	74nM

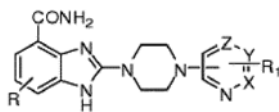
ES 2 688 191 T3

(6)	54	26	98nM
(7)	85	73	17nM
(8)	16	8	928nM
(9)	31	16	217nM
(10)	64	38	55nM
(11)	78	59	25nM
(12)	77	57	25nM
(13)	69	43	49nM
(14)	78	57	28nM
(15)	70	44	54nM
(16)	91	78	9nM
(17)	78	56	26nM
(18)	77	56	30nM
(19)	93	77	9nM
(20)	67	39	48nM
(21)	60	32	68nM
(22)	93	71	10nM
(23)	89	78	12nM
(24)	65	45	45nM
(25)	92	79	7nM
(26)	94	80	7nM
(27)	86	66	14nM
(28)	78	53	25nM
(29)	88	71	12nM
(30)	92	78	9nM
(31)	95	80	8nM
(32)	84	66	15nM
(33)	98	88	5nM
(34)	60	36	56nM
(35)	91	76	9nM
(36)	92	83	8nM
(37)	98	87	3nM
(38)	95	84	6nM
(39)	92	78	9nM
(40)	93	77	9nM
(41)	92	75	8nM

Los datos dados en la tabla 1 sugieren completamente que los compuestos de la presente invención son todos inhibidores de PARP-1. Como se indica en los ejemplos, el valor IC₅₀ de los Compuestos (1), (2), (5), (6), (7), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), y (41) no es mayor a 100 nM, y el valor IC₅₀ de los Compuestos (16), (19), (25), (26), (30), (31), (33), (35), (36), (37), (38), (39), (40), y (41) adicionalmente no es mayor a 10 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina de la fórmula general (I):



(I)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que en la fórmula general (I):

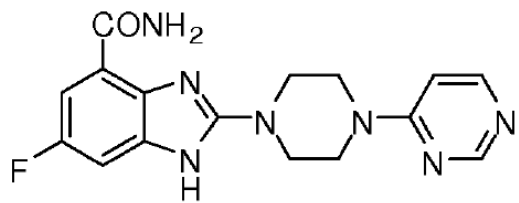
R es flúor; uno de X, Y, y Z es nitrógeno, y los otros son CH;

10 R₁ es hidrógeno, alquil C₁-C₄, metoxi, trifluorometilo, halo, nitro, ciano, CONR₂R₃, y NR₂R₃;

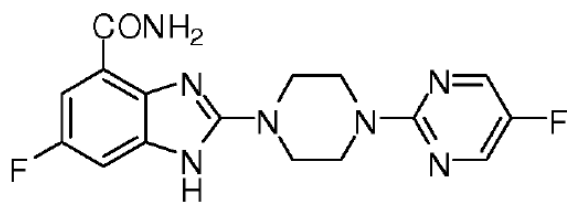
R₂ es hidrógeno, o alquil C₁-C₄; y

R₃ es hidrógeno, alquil C₁-C₄, o cicloalquil C₃-C₆, o NR₂R₃ son formados como ciclos para formar morfolinilo, tetrahidropirrolilo, y piperidinilo.

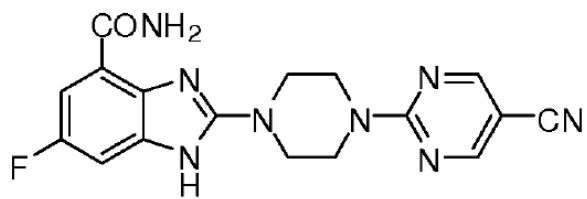
15 2. El compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de los siguientes compuestos:



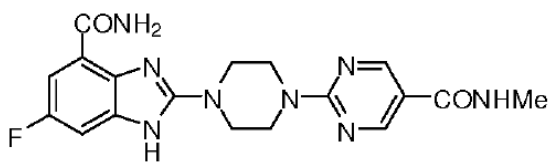
(16)



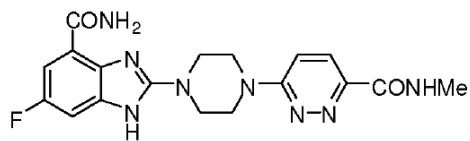
(17)



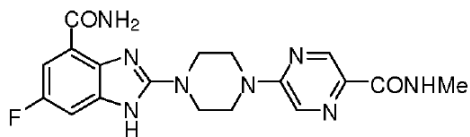
(19)



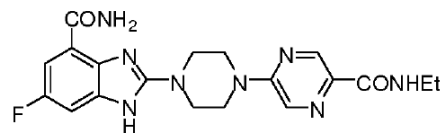
(22)



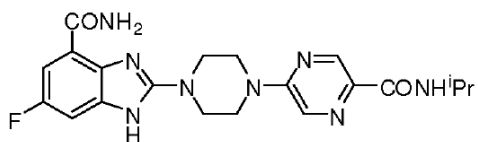
(23)



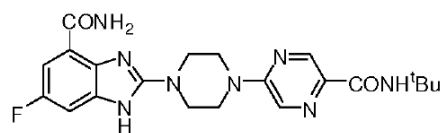
(25)



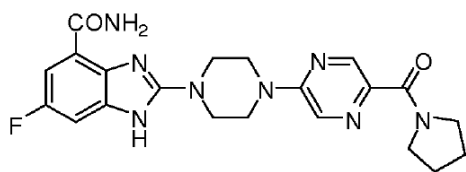
(26)



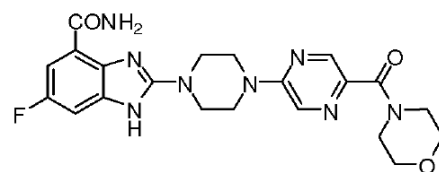
(27)



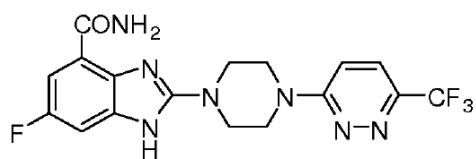
(28)



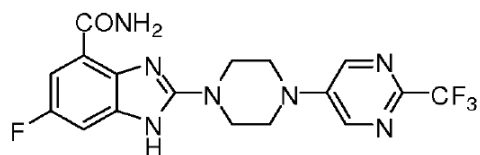
(29)



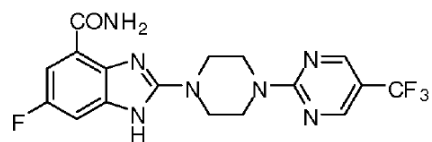
(30)



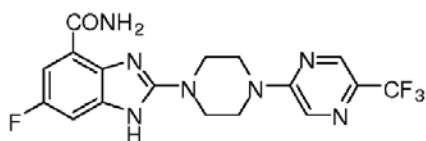
(31)



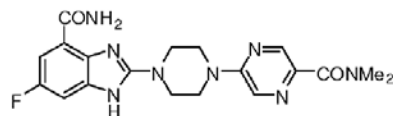
(33)



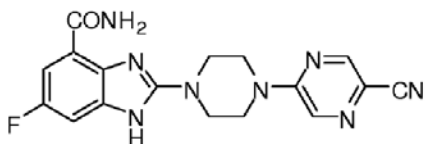
(34)



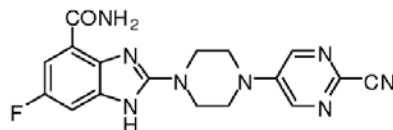
(35)



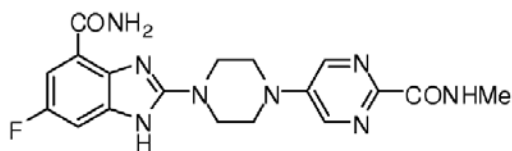
(36)



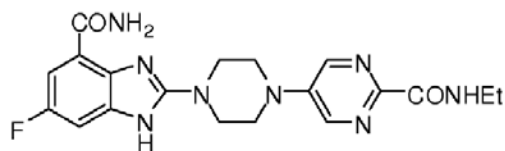
(37)



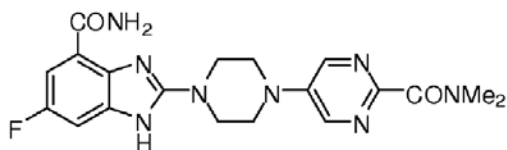
(38)



(39)



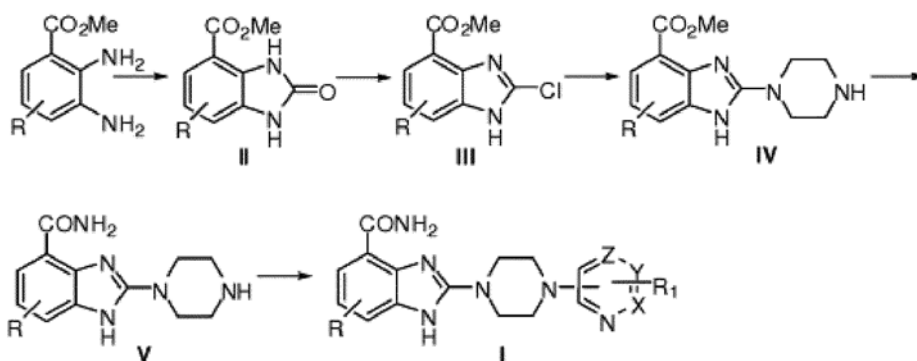
(40)



(41).

3. El compuesto heterocíclico de bencimidazol-2-piperazina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato, un sulfato, un fosfato, un acetato, un trifluoroacetato, un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, un p-toluenosulfonato, un tartrato, un maleato, un fumarato, un succinato o un malato del compuesto de la fórmula general (I).

4. Un método para preparar el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, mediante un esquema de reacción como el de abajo:



en el que R y R₁, X, Y y Z son como se definió la reivindicación 1; donde el método comprende:

Paso I): formación de ciclo de metil 2, 3-diaminobenzoato sustituido, con carbonildiimidazol, para obtener metil 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato (II) sustituido;

Paso 2): cloración del metil 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-4-carboxilato (II) sustituido obtenido en el Paso 1) a través de reacción con oxicloruro de fósforo, para obtener metil 2-cloro-1H-benzimidazol-4-carboxilato (III) sustituido;

5 Paso 3): sujeción del metil 2-cloro-1H-benzimidazol-4-carboxilato (III) sustituido obtenido en el Paso 2), a sustitución nucleofílica con piperazina en presencia de una base, para obtener metil 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxilato (IV) sustituido;

10 Paso 4): aminólisis del grupo éster del metil 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxilato (IV) sustituido obtenido en el Paso 3) en una solución metanólica de amoníaco, para obtener 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (V) sustituida; y

15 Paso 5): acoplamiento de la 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (V) sustituida obtenida en el Paso 4) con un ácido, o aminación reductora de la 2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (V) sustituida obtenida en el Paso 4) con un aldehído, para generar el compuesto de la fórmula general (I).

5. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como el ingrediente activo y uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que es preparada como comprimidos, cápsulas, una suspensión acuosa, una suspensión oleosa, un polvo dispersable, gránulos, pastillas, una emulsión, un jarabe, una crema, un ungüento, un supositorio o una inyección.

25 7. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento de enfermedades que mejoran a través de la inhibición de actividad de PARP, en el que dichas enfermedades son elegidas de entre el grupo consistente en: enfermedades vasculares, choque séptico, daño isquémico, síntomas neurotóxicos, choque hemorrágico, enfermedad inflamatoria y esclerosis múltiple.

30 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6 para uso en el tratamiento de enfermedades que mejoran a través de la inhibición de la actividad de PARP, en el que dichas enfermedades son elegidas de entre el grupo consistente en: enfermedades vasculares, choque séptico, daño isquémico, síntomas neurotóxicos, choque hemorrágico, enfermedad inflamatoria y esclerosis múltiple.

35 9. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso como un fármaco adyuvante en el tratamiento de tumores, como un fármaco para impulsar la radioterapia de tumores, o como un agente quimioterapéutico para tumores.

40 10. Un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6 para uso en el tratamiento de un individuo con un cáncer, el cual tiene eficiencia en reparación de ruptura de doble cuerda (DSB) de ADN dependiente de recombinación homóloga (HR).

45 11. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el cáncer comprende una o más células de cáncer que tienen que tienen una habilidad reducida o eliminada para reparar DSB ADN mediante HR, respecto a células normales.

12. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el cáncer tiene un fenotipo mutante deficiente en BRCA1 o BRCA2.

50 13. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el cáncer es cáncer de mama, de ovario, de páncreas o de próstata.