

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 003**

51 Int. Cl.:

**C07D 235/30** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2012 PCT/EP2012/002874**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013 WO13020622**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2012 E 12733424 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2742029**

54 Título: **Carboxamidas de n-(bencimidazol-2-il) -ciclopropano como antagonistas de ácido lisofosfatídico**

30 Prioridad:

**08.08.2011 EP 11006501**

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

**18.04.2017**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**STAEHLE, WOLFGANG;  
SCHULTZ, MELANIE y  
SCHIEMANN, KAI**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 609 003 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**

Carboxamidas de n-(bencimidazol-2-il) -ciclopropano como antagonistas de ácido lisofosfatídico

Campo de la invención

5 La invención se relaciona con una serie de compuestos de carboxamida de ciclopropano sustituido que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas o inflamatorias, tales como cáncer, en mamíferos. La invención también abarca el uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Resumen de la técnica relacionada

10 Los lisofosfolípidos son mediadores lípidos bioactivos derivados de la membrana. Los lisofosfolípidos afectan funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis. Estas funciones influyen muchos procesos biológicos que incluyen, pero no están limitados a, neurogénesis, angiogénesis, cicatrización de heridas, fibrosis, inmunidad y carcinogénesis.

15 El ácido lisofosfatídico (LPA) es un los fosfolípido que se ha mostrado que actúa a través de conjuntos de receptores acoplados de proteína G específicos (GPCR) de una manera autocroma y para crina. El LPA vinculante a su conato GPCR (LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub>, LPA<sub>3</sub>, LPA<sub>4</sub>, LPA<sub>5</sub>, LPA<sub>6</sub>) activa vías de señalización intracelular para producir una variedad de respuestas biológicas. Los antagonistas de los receptores LPA encuentran uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones en las que el LPA juega un papel, especialmente en enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer.

20 En ascitis y plasma de pacientes con cáncer ovárico se detectaron niveles elevados de LPA. El LPA se ha mostrado que promueve la proliferación de células tumorales, la supervivencia, migración e invasión. Los niveles incrementales de LPA, la expresión de receptores alterada y las respuestas alteradas a LPA pueden contribuir a la iniciación, progreso o resultado del cáncer ovárico. El LPA también está implicado potencialmente en muchos otros tipos de cáncer, tales como cáncer de próstata, mama, melanoma, cabeza y cuello, intestino y tiroides. Por lo tanto, un agonista receptor de LPA (preferiblemente subtipo selectivo) debe ser capaz de disminuir estos efectos, más  
25 probablemente que resulte en un resultado positivo en la progresión del cáncer.

30 El LPA primariamente ejerce sus efectos biológicos a través de receptores acoplados de proteína G, tales como EDG-2/LPA1, EDG-4/LPA2, EDG- 7/LPA3, GPR23/LPA4, GPR93/LPA5, p2y5/LPA6. Especialmente EDG-4/LPA2 y EDG-7/LPA3 son consistentemente regulados en células epiteliales ováricas malignas que contribuyen a la respuesta aberrante de células de cáncer ovárico a LPA. Estos receptores inician la señalización a través de las vías del Gi, el Gq,11, o el G12,13 en la célula. La alteración de señales a través de estas vías es común para todos estos medicamentos dirigidos a GPCR, que representan más de la mitad de los medicamentos comercializados en la actualidad en diferentes indicaciones.

35 Se generan altos niveles de LPA durante la coagulación de la sangre debido a la liberación de fosfolipasa PLA1 y sPLA2 de plaquetas que convierten ácido fosfatídico a LPA. Se considera al LPA como uno de los factores de crecimiento más potentes en suero usado para el crecimiento de células in vitro.

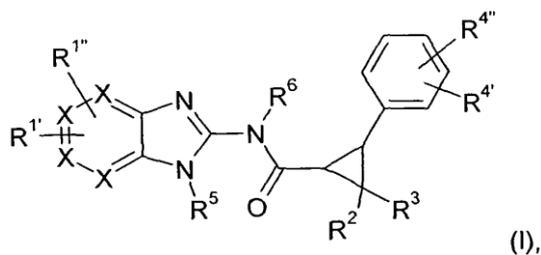
Se han descrito los agonistas de LPA, **i.a.** en los documentos EP2481752A1 y WO2011/041462.

Descripción de la invención

40 Es el objetivo de la presente invención proporcionar antagonistas receptores de LPA novedosos útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, especialmente aquellos relacionados con la hiperactividad de LPA, tal como cáncer, fibrosis o artritis, en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores hablé con tanto con respecto a sus actividades como también a su solubilidad, depuración metabólica y características de biodisponibilidad.

45 Como un resultado, esta invención proporciona compuestos de carboxamida de ciclopropano sustituido o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente, que son antagonistas de LPA y útiles como medicamentos, especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos son definidos por la fórmula (I):



en la que:

R<sup>1'</sup>, R<sup>1''</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>4''</sup> son independientemente H, Hal, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, A, NH(LA), N(LA)<sub>2</sub>, COOH,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son independientemente H, LA o Hal,

5 R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> son independientemente H o LA,

X es CH o N, en la que 0, 1 o 2 X son N, y el restante X es CH,

A es un sustituyente basado en alquilo no ramificado o ramificado que tiene hasta 15 átomos de carbono, en el que se puede reemplazar uno, dos o tres grupos de CH<sub>2</sub> por O, S, NH, N(LA), CONH, NHCO, SO<sub>2</sub>, COO o cyc, y se pueden reemplazar 1-7 átomos de H por Hal, y se puede reemplazar un grupo CH<sub>3</sub> por cyc,

10 LA es alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

cyc es un miembro homo o heterociclo mononuclear, alifático o aromático de 4, 5 o 6 que tiene 1 a 3 N-, O- y/o S átomos, y

Hal es F, Cl, Br o I.

15 En general, todos los residuos que ocurren más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir son independientes entre sí. Anteriormente y abajo, los residuos y parámetros tienen los significados indicados por la Fórmula (I), a menos que expresamente indique lo contrario. Por consiguiente, la invención se relaciona, en particular, con los compuestos de la Fórmula (I) en los que al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados abajo.

Hal denota flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

20 "A" denota, por ejemplo, metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, o 1-etilpropilo.

25 "A" indica además alquilo como se definió anteriormente, en el que un grupo CH<sub>2</sub> puede ser reemplazado por átomos O u S y/o un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -CONH-, -NHCO-, -CH=CH-, -N=CH- o -CH=N-, y en el que 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y en el que un grupo CH puede ser reemplazado por N, y en el que un grupo CH<sub>3</sub> puede ser reemplazado por CN, tal como, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o tert-butoxi, N,N'-dimetilaminoalkmetil-, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 3-aminometilciclobutilo o cianoalkmetil-.

30 "A" adicionalmente denota alquilo como se definió anteriormente, en el que se puede reemplazar un grupo CH<sub>2</sub> por cyc, tal como 2-pirrolidin-1-metil-etoxi, 3-(benzmetil-oxi-carbonil)pirrolidin-1-metil--metilo amino, 1-benzmetil--piperidin-4-metil--metilo amino.

"LA" denota alquilo lineal no ramificado o ramificado, que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de C, en los que se pueden reemplazar 1, 2 o 3 átomos de H por Hal, por ejemplo metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo.

35 "Cyc" denota, por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexmetil-, azetidina-1-, 2- o 3-metil-, oxazolidina-2-, 3-, 4- o 5-metil-, isoxazolidina-2-, 3-, 4- o 5-metil-, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furmetil-, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furmetil-, tetrahidro-2- o -3-furmetil-, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridmetil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridmetil-, 1-, 2-, 3-, 1-, 5- o 6-piperidinmetil-, 2-, 3- o 4-morfolinmetil-, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranmetil-, 1,4-dioxanmetil-, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-metil-, hexahidro-1-, -3- o -4- piridazinmetil-, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinmetil-, 1-, 2- o 3-piperazinmetil-, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, fenilo, 2- o 3-furmetil-, 2- o 3-thienmetil-, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinmetil-, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 3- o 4-piridmetil-, 2-, 4-

, 5- o 6-pirimidinmetil-, 2-, 3-, 5-, o 6-pirazin-1- o 4-metil-, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-metil-, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-metil-, 1- o 5-tetrazolil.

Los siguientes compuestos son conocidos de librerías químicas y son, por lo tanto, en lo que se refiere a la composición de protección de materia, excluidos de las reivindicaciones 15-19 de esta solicitud:

5 2-fenil-ciclopropano (6-methanesulfonmetil--benzotiazol-2-il)-amida, Fenil-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,

N-[1-[2-(dietiloamino)etilo]-1H-bencimidazol-2-metil-]-2-fenil- ciclopropano carboxamida,

N-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenil-ciclopropano carboxamida,

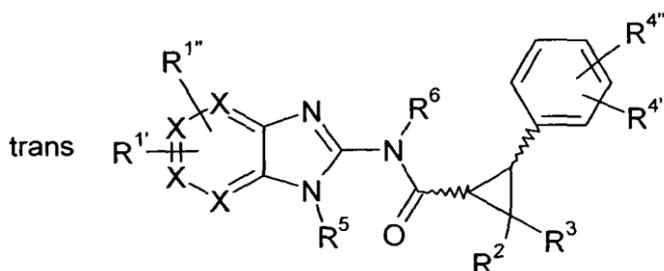
2-fenil-N-(1-propilo-1H-bencimidazol-2-metil--ciclopropano carboxamida,

10 N-(1-etilo-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenil-ciclopropano carboxamida,

2-(4-clorofenil)-N-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)- ciclopropano carboxamida, o

N-1 H-bencimidazol-2-metil--2-fenil- ciclopropano carboxamida.

En una realización preferida conforme a la Fórmula (I'), están orientados a trans los dos sustitutos en el anillo de ciclopropilo que no son R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>:

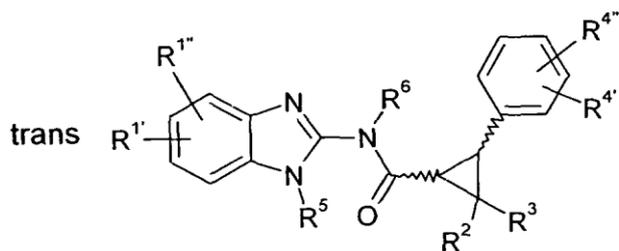


(I'),

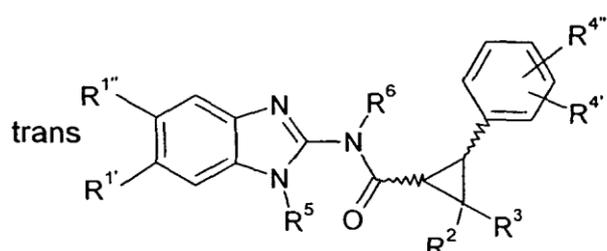
15

en la que todos los residuos tienen el significado indicado por la Fórmula (I).

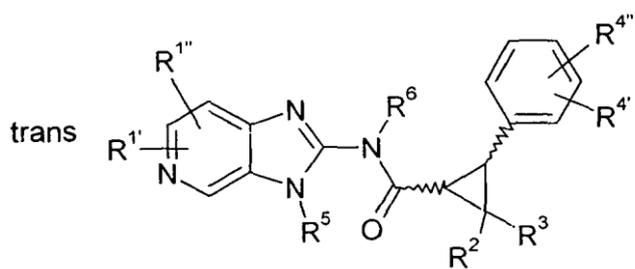
Los grupos más preferidos de la Fórmula (I') conforman las Fórmulas (II'), (III'), (IV'), (V') o (VI'):



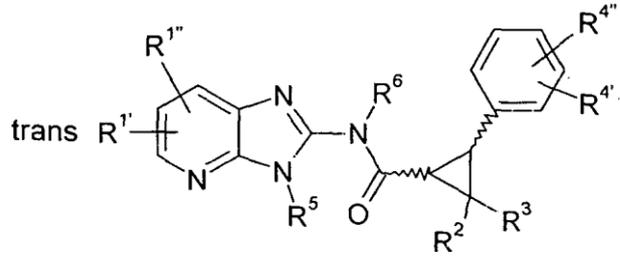
(II'),



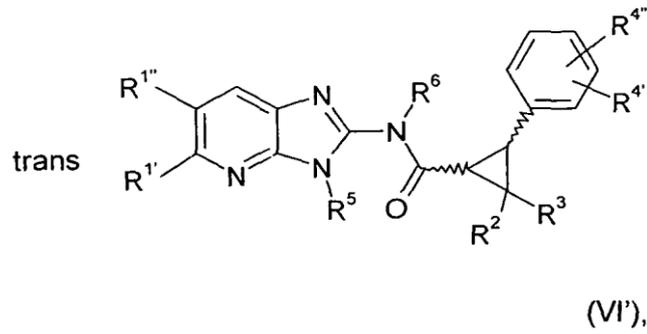
(III'),



(IV'),

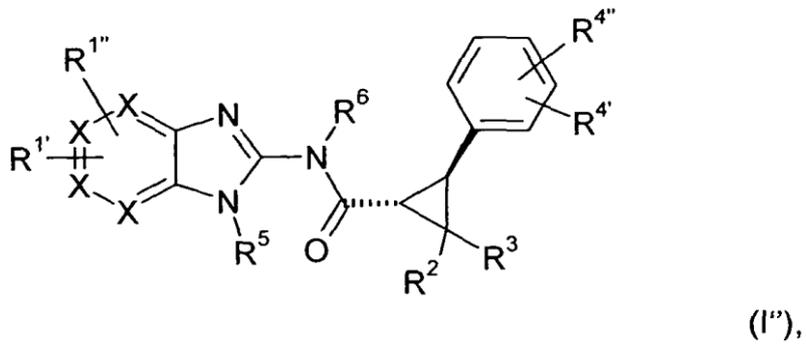


(V'),

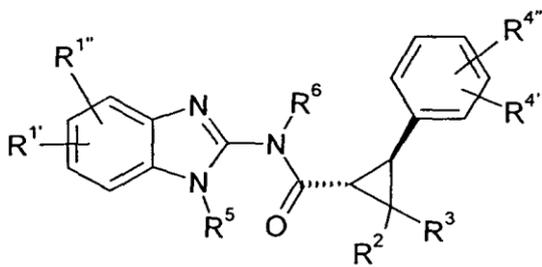


en las que todos los residuos tienen el significado indicado por la Fórmula (I).

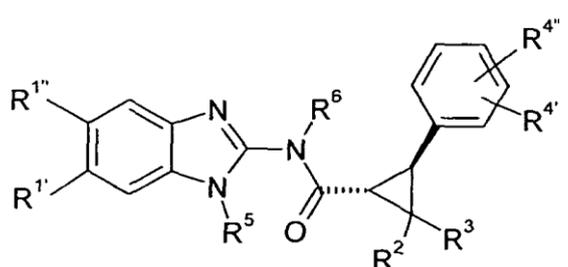
En otra realización preferida conforme a la Fórmula (I''), la estereoquímica en el anillo de ciclopropilo es como sigue:



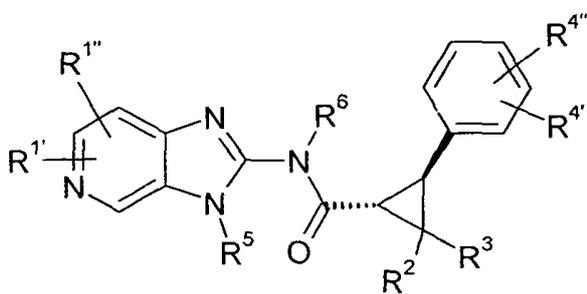
5 Los grupos más preferidos de compuestos de la Fórmula (I'') conforman las fórmulas (II''), (III''), (IV''), (V'') o (VI''):



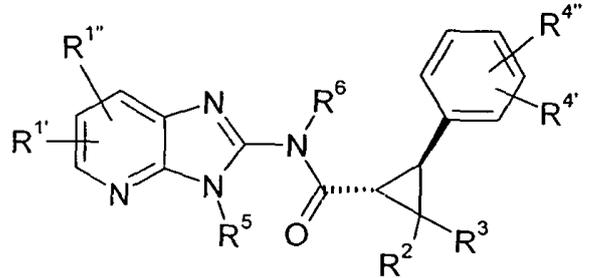
(II''),



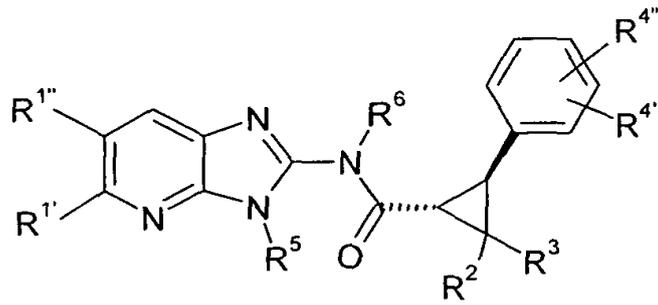
(III''),



(IV''),



(V''),



(VI''),

en los que todos los residuos tienen los significados indicados por la Fórmula (I).

Son preferidos adicionalmente compuestos de las Subfórmulas 1 a 12 de las fórmulas (I), (I'), (I''), (II'), (II''), (III'), (III''), (IV'), (IV''), (V'), (V''), (VI') o (VI''), en los que

5 en la Subfórmula 1

R<sup>1'</sup>, R<sup>1''</sup> son independientemente H, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, metilo o etilo,

en la Subfórmula 2

R<sup>1'</sup> es H,

R<sup>1''</sup> es F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, metilo o etilo,

10 en la Subfórmula 3

R<sup>1''</sup> es H, y

R<sup>1'</sup> es F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, metilo o etilo,

en la Subfórmula 4

R<sup>4'</sup>, R<sup>4''</sup> son independientemente H, F, Cl o Br,

15 en la Subfórmula 5

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son independientemente H o F,

en la Subfórmula 6

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> son H,

en la Subfórmula 7

20 R<sup>1'</sup> es H,

R<sup>1''</sup> es Cl o Br,

en la Subfórmula 8

R<sup>1'</sup> es CN,

R<sup>1''</sup> es H,

25 en la Subfórmula 9

R<sup>4'</sup>, R<sup>4''</sup> son H,

en la Subfórmula 10

R<sup>4'</sup> es meta-Fluoro,

R<sup>4''</sup> es H,

en la Subfórmula 11

$R^1$ ,  $R^{1'}$  son H,

en la Subfórmula 12

$R^2$ ,  $R^3$  son H,

5 y los residuos restantes tienen el significado como se indicó por la Fórmula (I).

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de las Fórmulas (Fórmulas (I), (I'), (I''), (II'), (II''), (III'), (III''), (IV'), (IV''), (V'), (V''), (VI') o (VI''), en las que  $R^5$  es H.

10 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente pueden ocurrir en diferentes formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. La invención, por lo tanto, también se relaciona con formas activas ópticamente, enantiómeros, racematos, diastereoisómeros, colectivamente: estereoisómeros, de estos compuestos.

15 Ya que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable para el uso de enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermedios pueden ser separados en compuestos mediante medidas químicas o físicas conocidas por la persona experta en la técnica o incluso empleadas como tal en la síntesis.

20 En el caso de aminoracémicas, se forman diastereómeros de la mezcla por reacción con un agente que resuelve activo ópticamente. Los ejemplos de agentes que resuelven adecuados son ácidos activos ópticamente, tales como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adecuadamente protegidos en N (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución enantiomérica cromatográfica con la ayuda de un agente que resuelve activo ópticamente (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmemente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas acuosas o solventes alcohólicos, tal como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en la proporción 82:15:3.

25 Un método elegante para la resolución de racematos que contiene grupos ésteres (por ejemplo acetil ésteres) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

30 Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de un compuesto profármaco. El "compuesto profármaco" indica un derivado que se convierte en un compuesto activo biológicamente de acuerdo con la presente invención bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo viviente, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo enzimáticamente, o sin implicar enzimas. Los ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino en un compuesto de la presente invención es acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo, eicosanometil-amino, alanmetil-amino, pivalometil-oximetiloamino o en el que el grupo hidroxmetil- es acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo acetmetil-oxi, palmitometil-oxi, pivalometil-oxi, succinmetil-oxi, fumarmitil-oxi, alanmetil-oxi o en el que el grupo carboxilo es esterificado o amidado, o en el que un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula vehículo, por ejemplo un péptido, que entrega el medicamento selectivamente al objetivo y/o al citosol de una célula. Se pueden producir estos compuestos de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros compuestos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención, es por ejemplo convertido en un alquilmetil-, armetil-, colina, amino, acetmetil-oximetiloéster, linotenometil-éster.

40 Donde el tautomerismo, por ejemplo, el tautomerismo de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos pueden ocurrir, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la enol, son reivindicadas separadamente o junto con mezclas en cualquier proporción. Lo mismo aplica para estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, isómeros cis/trans, confórmers y similares. Si se desea, los isómeros pueden ser separados por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo aplica para enantiómeros, por ejemplo, mediante el uso de fases estacionarias quirales. Adicionalmente, pueden ser aislados enantiómeros mediante la conversión de estos en diastereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar puro enantioméricamente, la separación posterior de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliares. Alternativamente, cualquier enantiómero del compuesto de la presente invención puede ser obtenido de síntesis estereoselectiva que usa materiales de inicio puros ópticamente.

50

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente, un solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable.

5 El término "sales aceptable farmacéuticamente" hace referencia a sales preparadas de bases o ácidos aceptables farmacéuticamente, que incluyen bases o ácidos inorgánicos. En casos donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales aceptables farmacéuticamente. De esta forma, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden ser usados de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Los ejemplos más  
10 precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etiloamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden ser protonados, pueden estar presentes en forma de sal, y pueden ser usados de acuerdo con la invención en la forma de sus sales adicionales con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido pivalico, ácido dietiloacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por la persona experta en la  
15 técnica. Si los compuestos de la presente invención simultáneamente contienen grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, adicionalmente a las formas de sales mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Se pueden obtener las respectivas sales por métodos habituales que son conocidos por una persona experta en la técnica, por ejemplo poniéndolas en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un solvente o dispersante, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención  
20 también incluye sales de compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

El término "solvatos aceptables farmacéuticamente" indica formas de adición con solventes aceptables farmacéuticamente que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos  
30 compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas solvente en un estado sólido cristalino, de esta forma que forman un solvato. Si el solvente es agua el solvato formado es un hidrato, por ejemplo un mono o dihidrato. Si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el solvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, dietilo eterato.

Por lo tanto, los siguientes elementos también están de acuerdo con la invención:

- 35 a) todos los esteroisómeros o tautómeros de los compuestos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones,  
b) sales aceptables farmacéuticamente de los compuestos y de los elementos mencionados bajo (a)  
c) solvatos aceptables farmacéuticamente de los compuestos y de los elementos mencionados bajo (a) y (b)

40 Se debe entender que todas las referencias de los compuestos de abajo y arriba pretenden incluir estos elementos, en solvatos aceptables farmacéuticamente de los compuestos, o solvatos aceptables farmacéuticamente de sus sales aceptables farmacéuticamente.

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, junto con un vehículo  
45 aceptable farmacéuticamente.

La "composición farmacéutica" indica uno o más ingredientes activos, uno o más ingredientes inertes que compensan el vehículo, así como cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones  
50 farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha por medio de mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

Una composición farmacéutica la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más compuestos como ingredientes activos, tal como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, u otros antagonistas LPA.

5 Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (nasal o bucal) o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y severidad de las condiciones que van a ser tratadas y en la naturaleza del ingrediente activo. Éstos deben presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

10 En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para tratamiento de cáncer tal como cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, mama, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer tiroideo, melanoma, neoplasias hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer que va a ser tratado se escoge de glioblastoma, melanoma, ovario, próstata, 15 mama, cabeza y cuello, intestino y cáncer de tiroides.

La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas e inflamatorias relacionadas con la hiperactividad de LPA así como enfermedades moduladas por LPA en mamíferos, o desórdenes mediados por proliferación aberrante, tal como cáncer.

20 Está invención también se relaciona con un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células anormales en un mamífero que comprende la cantidad de un compuesto de la presente invención, en combinación con la cantidad de otro terapéutico contra el cáncer, en el que las cantidades del compuesto, y el otro terapéutico contra el cáncer son efectivos juntos en inhibir el crecimiento de células anormales. Muchos terapéuticos contra el cáncer son actualmente conocidos en la técnica. En una realización, el terapéutico contra el cáncer es una quimioterapia seleccionada del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, 25 antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, antagonistas de la integrina tales como cilengitide y antiandrógenos. En otra realización el terapéutico contra el cáncer es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en bevacizumab, anticuerpos específicos CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos R de IGF1, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En aún otra realización, el terapéutico contra el cáncer es un inhibidor de una proteína quinasa, **auch** como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocido como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

35 Este invención se relaciona adicionalmente con compuestos de la fórmula (I) para uso en un método para inhibir crecimiento de células anormales en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, en combinación con radioterapia, en la que las cantidades del compuesto o composición farmacéutica, están en combinación con la radioterapia efectiva en inhibir crecimiento de células anormales o tratar el trastorno hiperproliferativo en el 40 mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y se pueden usar estas técnicas en la terapia de combinación descrita aquí. Se puede determinar la administración de un compuesto de la invención, o composición farmacéutica, en esta terapia de combinación como se describió aquí. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden producir células anormales más sensibles al tratamiento con radiación para propósitos de eliminación y/o inhibición del crecimiento de tales células.

45 Por consiguiente, esta invención se relaciona adicionalmente con compuestos de la fórmula (I) para uso en un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero la cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, cuya cantidad es efectiva en sensibilizar células anormales para el tratamiento con radiación. Se puede determinar la cantidad del compuesto en este método de acuerdo con los medios para comprobar cantidades efectivas de tales 50 compuestos descritos aquí.

En el uso práctico, se pueden combinar los compuestos de la presente invención como el ingrediente activo en mezcla profunda con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (que incluye intravenosa). En la preparación de 55 composiciones de formas de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales,

tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares.

5 En el caso de preparaciones líquidas orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tal como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones orales la composición puede tomar la forma tal como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y suaves y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas preferidas sobre las preparaciones líquidas.

10 Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación más ventajosa en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, se pueden recubrir las tabletas por técnicas acuosas o no acuosas estándares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1 por ciento de componente activo. El porcentaje de componente activo en estas composiciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 60 del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones útiles terapéuticamente es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. También se pueden administrar los compuestos 15 activos intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o aerosol.

20 Los comprimidos, pastillas, cápsulas y similares pueden contener también un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Otros materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden ser recubiertos con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, adicionalmente el ingrediente activo, sacarosa como un agente endulzante, metilo y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como sabor de cereza o naranja.

25 Los compuestos de la presente invención también pueden ser administrados parentalmente. Se pueden preparar las soluciones o suspensiones de estos compuestos en agua adecuadamente mezclada con surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar las dispersiones en glicerol, glicoles de polietileno líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

30 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones o polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que exista una facilidad de inyección. Debe ser estable bajo las condiciones de producción y almacenamiento, y debe ser preservada contra la acción de contaminación de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de 35 dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y glicol de polietileno líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

40 Se puede emplear cualquier ruta adecuada de administración para proporcionar a un mamífero, especialmente un humano, con una dosificación efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente se administran oralmente los compuestos de la presente invención.

La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición que va a ser tratada y la severidad de la condición que va a ser tratada. Dicha dosificación puede ser determinada fácilmente por una persona experta en la técnica.

45 Cuando se trata o se previene el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las cuales son indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran los compuestos de la presente invención en una dosificación diaria desde aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente dada como una dosificación diaria individual. Para la mayoría de mamíferos grandes, la dosificación diaria total es desde 50 aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente desde aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosificación diaria total será generalmente desde aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Se puede ajustar este régimen de dosificación para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

La invención también se relaciona con un conjunto (kit) consiste en paquetes separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

5 b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

Este conjunto comprende contenedores adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas.

A modo de ejemplo, el conjunto puede comprender ampollas separadas, cada una que contiene una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

10 Sección experimental

Algunas abreviaciones que pueden aparecer en esta aplicación son las siguientes:

Abreviaturas

Designación	
ACN	Acetonitrilo + B15: C27e
ATP	Adenosin trifosfato
b	Pico ancho
d	Doblete
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitól
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
equiv.	equivalentes
Et	etilo
h	hora
HEPES	Ácido 4- (2 - hidroxietil) - 1 - piperazinoetanosulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	multiplete
M	ion molecular
m/z	Relación masa-carga
Me	metilo
min	minuto
MS	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo de protección
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuarteto (o cuarteto)
Rf	factor de retención

Designación	
RT	Temperatura ambiente
Rt.	Tiempo de retención
S	Camiseta
Tert	Terciario
THF	Tetrahidrofurano
UV	ultravioleta
VIS	visible
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
FCS	Suero de ternera fetal
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
HBBS	Solución de sal equilibrada de Hank
BSA	Albúmina de suero bovino

Se pueden preparar los compuestos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, que usan materiales apropiados y son ejemplificados adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos.

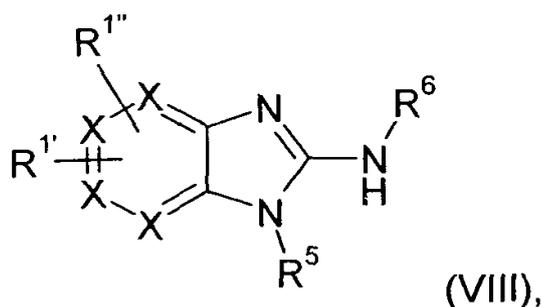
- 5 Adicionalmente, mediante el uso de procedimientos descritos aquí, en conjunto con las habilidades ordinarias en la técnica, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados aquí. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no son, sin embargo, para ser construidos para formar el único género que es considerado como la invención. Los ejemplos adicionalmente ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Aquellos expertos en la técnica entenderán fácilmente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

- 15 Los presentes compuestos están generalmente aislados en la forma de sus sales aceptables farmacéuticamente, tales como aquellas descritas anteriormente. Las bases libres de amina que corresponden a las sales aisladas pueden ser generadas mediante neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y extracción de la base libre de amina liberada en un solvente orgánico, seguido por evaporación. La base de amina libre, aislada de esta forma, puede ser convertida adicionalmente en otra sal aceptable farmacéuticamente por disolución en un solvente orgánico, seguido por la adición del ácido apropiado y posterior evaporación, precipitación o cristalización.

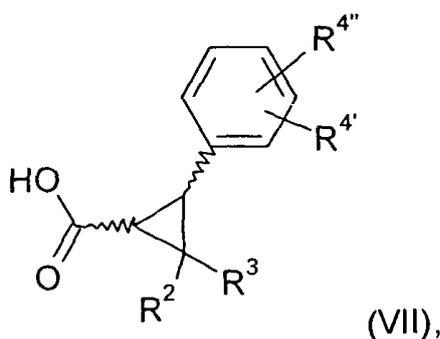
- 20 Se ilustrará la invención, pero no limitada, por referencia a las realizaciones específicas descritas aquí en los siguientes ejemplos. A menos que se especifique lo contrario en los esquemas, las variables tienen el mismo significado como se describió anteriormente.

- 25 A menos que se especifique lo contrario, todos los materiales de inicio se obtienen de suministros comerciales y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y se conducen todas las reacciones a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de sílice o HPLC preparativa.

La presente invención se relaciona también con un proceso para la producción de compuestos de la Fórmula (I), en la que un compuesto de la fórmula (VIII)



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (VII)



para producir un compuesto de la fórmula (I).

## 5 Ejemplos

LC analítico:

Gradiente: 4,2 min / Flujo: 2 ml / min 99,01 - 0: 100 Agua + 0,1% (Vol.) TFA; Acetonitrilo + 0,1% (vol.) TFA; 0,0 a 0,2 min: 99:01; 0,2 a 3,8 min: 99:01 → 0: 100; 3,8 a 4,2 min: 0: 100; Columna: Chromolith Performance RP18e; 100 mm de largo, 3 mm de diámetro; Longitud de onda: 220nm.

## 10 HPLC Preparativo

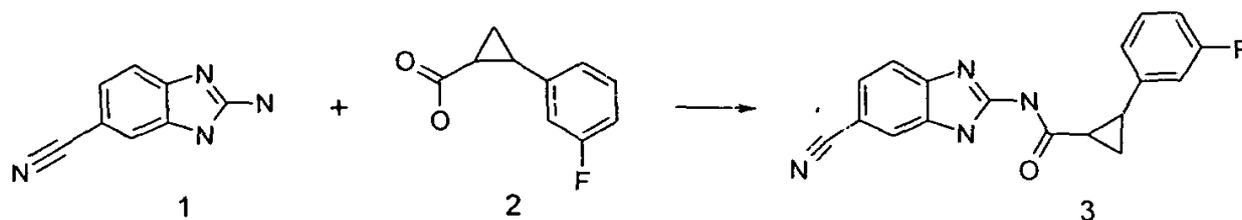
Se realizó el preparativo HPLC usando ya sea una columna de Merck Chromolith Prep, 100-25, RP-18e, Cat.No. 1.25252.0001. La columna se usó a una rata de flujo de 30 mL/min en un sistema Merck-Knauer Prep HPLC K-1800 equipado con un detector K-2600 de Merck-Knauer. La fase móvil se extrajo de dos depósitos de solvente que contenían (A) agua y (B) acetonitrilo de grado HPLC. Un ensayo preparativo típico uso un gradiente lineal (por ejemplo, 0-100% de solvente B durante 20 min).

Los ejemplos de trabajo presentados a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la especificación o de las reivindicaciones de ninguna manera.

## Síntesis Química

En esta sección se proporcionan detalles experimentales para una serie de compuestos Ejemplo de acuerdo con la Fórmula (I), y sus intermedios de síntesis.

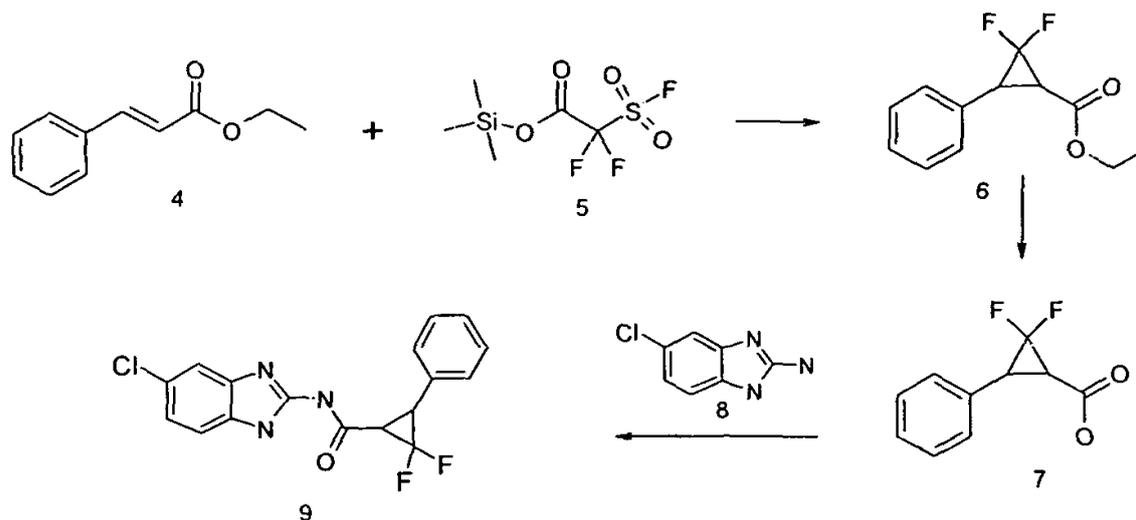
### 1. 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropano (6-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-amida (3)



se disolvió ácido 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarbiximético 2 (90 mg, 0.50 mmol) en 10 ml de DMF. Se añadieron 115 mg (0,6 mmol) de hidrocloreto de 1 - Etilo - 3- (3 - dimetilaminopropilo) carbodiimida (EDC) y 81 mg (0,6 mmol) de 1 - hidroxibenzotriazol (HOBT). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente (RT). A continuación

5 se añadieron a la mezcla 97 mg (0,5 mmol) de hidrocloreto de 2-Amino-3H-benzimidazol-5-carbonitrilo 1, que se agitó durante 16 h a RT. Después de eliminar el solvente en vacío, se añadieron 20 ml de agua, después de lo cual se extrajo la mezcla 3 veces con 50 ml de etiléter de ácido acético. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. Las fracciones resultantes limpias se separaron por HPLC preparativo. Se concentraron y se liofilizaron las fracciones limpias resultantes. Se obtuvieron 91 mg (57%) de un sólido amorfo 3 incoloro.

### 2. 2,2-Difluoro-3-fenil-ciclopropano-(5-cloro-1 H-benzimidazol-2-il)-amida 9

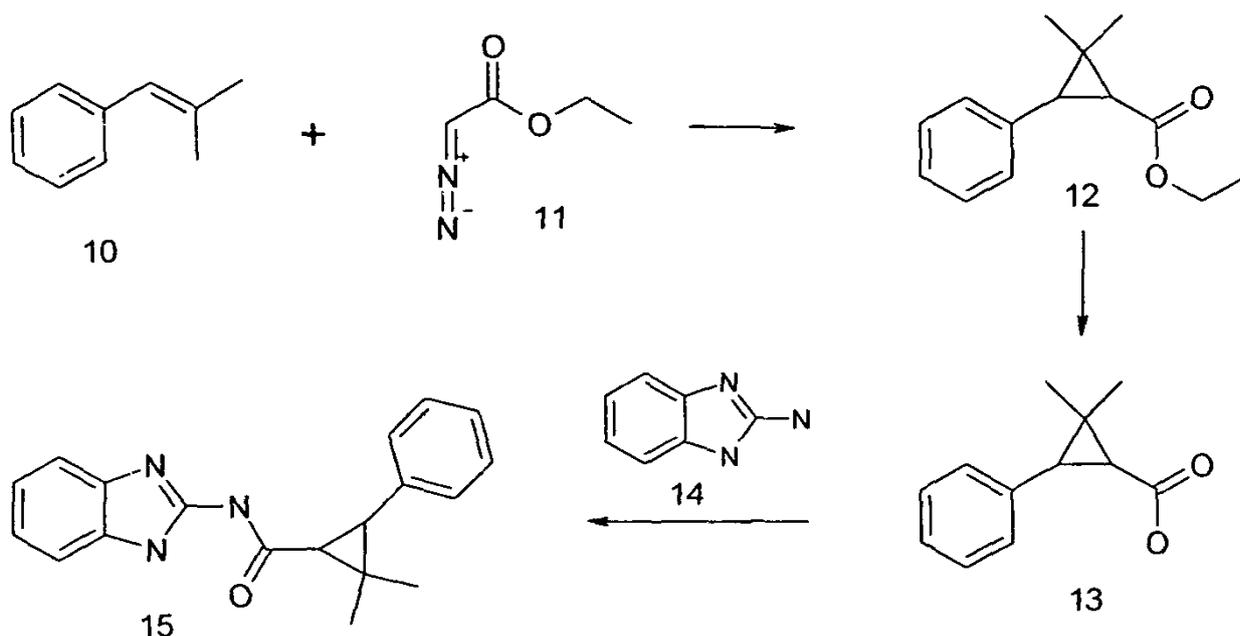


10 a. En un matraz de dos bocas de 25 ml se mezclaron 10 mg de NaF (0,23 mmol) y 2,0 g (11,3 mmol) de cinamato de etilo con 1,2 ml de tolueno (11,3 mmol). El recipiente de reacción se inertizó con nitrógeno y se agitó a 105 ° C durante 16 horas. A continuación se añadió trimetilsilil-2,2-difluoro-2- (fluorsulfonyl) acetato (TFDA 5 (5,0 ml, 24,1 mmol) continuamente con una bomba de jeringa durante 5 h (desarrollo de gas). Después que se añadió todo TFDA la mezcla se agitó durante otra hora a 105 ° C, después de lo cual la mezcla se dejó enfriar a RT mientras se agitaba. Después se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo 3 veces con 100 ml de dietilo éter. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 2,48 g de un aceite amarillo, que contenía 65% de 6.

20 b. Se disolvieron 1,00 g (65% ig) (2,87 mmol) de 6 en 10 ml de THF y se sometieron a reflujo con 1,3 ml de NaOH acuoso (32%) durante 16 h. A continuación, el disolvente se evaporó a vacío. Se añadieron 20 ml de agua, y la mezcla se extrajo 3 veces con 50 ml de éster acético. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad. El producto crudo contenía el producto 7 deseado y ácido cinámico en una proporción de 1: 1, y no se purificó adicionalmente. Rendimiento: 1,10 g (2,77 mmol, 96%) de un cristalizado amarillo

c. Se hicieron reaccionar 295 mg (1,49 mmol) de 7 con 6-Cloro-1H-benzimidazol-2-metil-amina (250 mg, 1,49 mmol) 8 como se describió en el ejemplo 1 anterior para dar 9. Se obtuvieron 77 mg (22%) de un liofilizado incoloro.

### 3. 2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropano-(1H-benzimidazol-2-il)-amida 15



- 5 a. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se calentaron a 110 ° C 800 mg (6,06 mmol) de (2-Metil-propenil)-benceno 10 y 90 mg (0,56 mmol) de sulfato de cobre anhidro. Después se añadió gota a gota una mezcla de 3,2 g (24,2 mmol) de 10 y 5 g (37,2 mmol) de éster etilo de ácido diazo-acético 11 en 3 h a 110°C mientras se agitaba. La mezcla se dejó enfriar a RT mientras se agitaba. Los sólidos insolubles se separaron por filtración y se lavaron con DCM. El filtrado se añadió a 15 g de gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre 150 g de gel de sílice con heptano/dietilo éter, que produce 1,55 g (20%) de un líquido 12 incoloro.
- 10 b. Se disolvieron 1,55 g (7,1 mmol) de 12 en 20 ml de THF y se mezclaron con 5 ml de NaOH acuoso (32%). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El THF se evaporó en vacío, la solución acuosa se acidificó con 2N HCl y se extrajo 2 veces con 50 ml de DCM. La fase orgánica se extrajo con 2N NaOH, la fase acuosa se acidificó de nuevo con HCl y se extrajo de nuevo con 2 x 50 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con 20 ml de solución saturada de NaCl, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El ácido 13 libre se obtuvo como un aceite transparente que se cristalizó posteriormente. Rendimiento: 1,21 g, (90%).
- 15 c. Se hicieron reaccionar 230 mg (1,17 mmol) de 13 con 1 H-bencimidazol- 2-metil-amin 14 (160 mg, 1,17 mmoles) como se describe en el ejemplo 1 para dar 15. Se obtuvieron 18 mg (5%) de un liofilizado incoloro.

#### Actividad biológica

##### 1. Ensayo de enzimas bioquímicas para la actividad de LPA

- 20 El ensayo detecta calcio intracelular que es generado por las células tras la activación del receptor LPA2 por su ligando LPA. Esta movilización transitoria del calcio se puede monitorizar usando un kit de detección de calcio comercial (por ejemplo de Dispositivos Moleculares). El componente principal de este kit es un colorante, que se convierte en fluorescente cuando está presente calcio-es el resultado una señal de fluorescencia transitoria después de adición de un ligando a un pocillo de ensayo. Se pueden usar lectores como el FLIPR (Dispositivos Moleculares) para monitorear tales señales transitorias de "flujo de ca".

Las señales se calculan de acuerdo con el pico máximo menos la línea de base.

- 25 Los compuestos que son antagonistas de LPA conducen a una disminución de la movilización del calcio intracelular y, por tanto, a una señal inferior. El ensayo se realiza en microplacas (384 pocillos por placa).

#### Reagentes

##### Cultivo celular

- Línea celular U2OS, recombinante que expresa LPA2R
- 30 McCoy's Medium Invitrogen # 26600-021
- DMEM Gibco #41965

## ES 2 609 003 T3

- Penicilina/Estreptomicina Gibco #15140
- FCS PAA # A15-043
- Geneticina Invitrogen #10131-027
- PBS Gibco
- 5 HEPES Gibco #15630-056
- HyQ-Tase HyClone #SV30030.01
- Ensayo
- 10 x HBSS Gibco #14065
- 1 M HEPES Merck #1.10110
- 10 NaCl Merck #1.06404
- KCl Merck #1.04936
- MgSO<sub>4</sub> x 7H<sub>2</sub>O Merck #1.05886
- CaCl<sub>2</sub> x 2H<sub>2</sub>O Merck #1.02382
- D(+)-Glucosa x 1H<sub>2</sub>O Merck #1.04074
- 15 BSA, ácido graso libre Roche #10 77 58 35 001
- ligando (LPA), 1-Oleometil--2-Hidroxi-sn-Glicero-3-Fosfato, Avanti #857130P
- probenecid, agua soluble Invitrogen #P36400
- solución de detección (tinte de calcio) Bulk Kit (Dispositivos Moleculares #R8141)
- microplaca 384 blk, cl. fondo Falcon # 353692
- 20 Cultivo celular / propagación
- medio medios McCoy, 10% FCS, 1 mg/ml de geneticina
- condiciones de cultivo 37°C, 5% CO<sub>2</sub> en matraces T75
- cosecha lavar con PBS
- desprendiendo con 1 mL HyQ-Tase per flask
- 25 incubación 5 min
- adición de medio de 10 mL
- centrifugación
- re-suspensión con medio de cultivo de 10 mL
- Protocolo de ensayo de flujo de calcio LPA2R
- 30 El ensayo se lleva a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento:
- 50 uL de células de semilla (10000 celular/poso en amortiguador DMEM)
- incubado por 24h por 37°C, 10%
- de medio de aspiración de CO<sub>2</sub>
- 50 uL añadir colorante de calcio 1x amortiguador HBSS/HEPES
- 35 incubado 1 h a 37°C ("carga")
- equilibrar 10 min a RT

5 uL añadir compuestos en amortiguador HEPES

agitar 10 seg. a 1000 rpm

incubar 15 min a RT

20 uL añadir LPA (en el FLIPR Tetra) en amortiguador Krebs/BSA & medición

- 5 Las células sembradas en el amortiguador DMEM (DMEM, 10% de FCS, 10 mM de HEPES, 1% Pen/Estrep).

Se hace la carga en amortiguador HBSS/HEPES (100 mL 10x de HBSS + 20 mL 1M de HEPES + 880 mL de agua, pH 7.4)

Se añade LPA en amortiguador Krebs/BSA (120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 0,62 mM de MgSO<sub>4</sub>, 1,8 mM de CaCl<sub>2</sub>, 10 Mm de HEPES, 6 mM D(+)-Glucosa, 0.2% BSA, pH 7.4).

- 10 Los compuestos se diluyen previamente en amortiguador HEPES (20 mM, pH 7,4), por lo cual el contenido final en DMSO en el ensayo se mantiene en 1%. Los compuestos se pre-diluyen con el fin de generar series de respuesta a la dosificación sobre las microplacas. La serie de respuesta a la dosificación consta de 10 concentraciones para cada compuesto de 30 uM final a 1 nM final. De todos los pocillos compuestos, las señales resultantes se refieren a pocillos de control (situados en cada placa además de los pocillos compuestos) en términos de % de actividad.

$$\% \text{ de actividad} = \frac{(\text{lectura de salida}_{\text{compuesto}} - \text{lectura de salida}_{\text{blanco}})}{(\text{lectura de salida}_{\text{completo}} - \text{lectura de salida}_{\text{blanco}})} * 100$$

- 15

A partir de estos valores de actividad en % - junto con las correspondientes concentraciones de compuesto - se ajustan los valores de IC<sub>50</sub> para cada compuesto que usa programas de ajuste estándar tales como Graphpad Prism. Aquí se usa el método "log (inhibidor) vs. respuesta- pendiente de la Variable"

Ajustes del lector (FLIPR Tetra)

- 20 Longitud ExcW: 470\_495

Longitud Em.W: 515\_575

Ganancia: 50

Tiempo de Exp.: 0,4

Intensidad Exc.: 80

- 25 Lectura con TF

Primer intervalo de lectura: 1,00 s

Número de primeras lecturas: 240

Lee antes de dispensar: 10

Segundo intervalo de lectura: 1,00 s

- 30 Número de segundas lecturas: 0

Guardar imágenes: No

Para evaluar el potencial inhibitor de los compuestos sobre LPA2R, se determinaron valores de IC<sub>50</sub>, como se muestra en la Tabla 1 a continuación, por lo que se utiliza la siguiente clasificación:

IC<sub>50</sub> < 10 nM "++++"

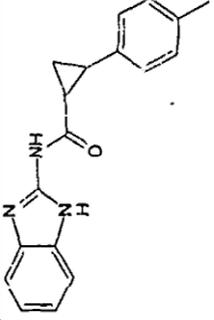
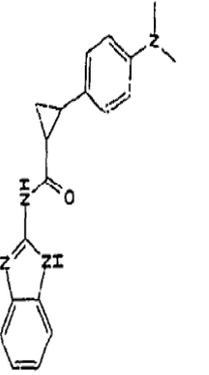
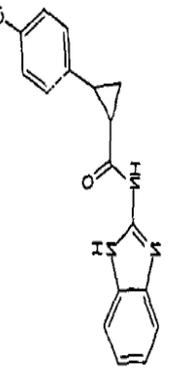
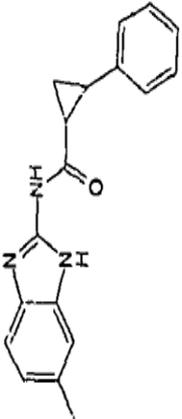
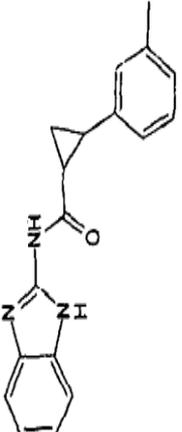
- 35 10 nM ≤ IC<sub>50</sub> < 100 nM "+++"

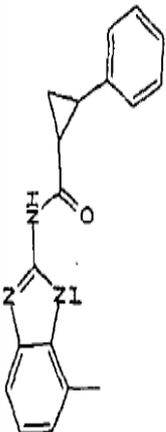
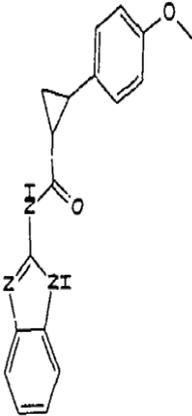
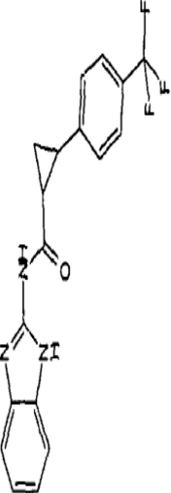
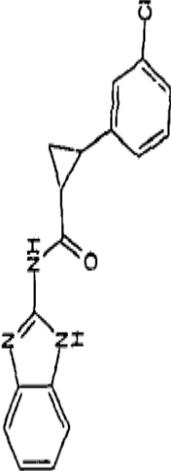
100 nM ≤ IC<sub>50</sub> < 1 nM "++"

$1 \mu\text{M} \leq \text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{M}$  "+"

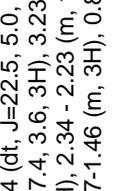
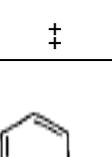
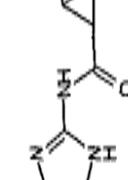
$\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$  sin símbolo

5 Todos los compuestos mostrados en la Tabla 1 tienen la configuración trans en el anillo ciclopropilo. Para aquellos compuestos en los que se usa el término "enantiómero" en conexión con la estructura, se determinó el valor de  $\text{IC}_{50}$  para uno o ambos enantiómeros posibles para la configuración trans. En todos los demás casos se determinó el valor de  $\text{IC}_{50}$  para el racemato de los dos enantiómeros trans.

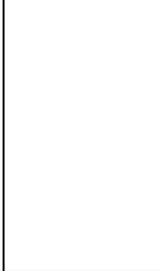
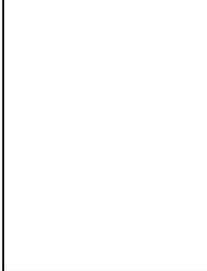
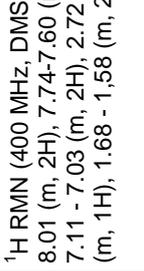
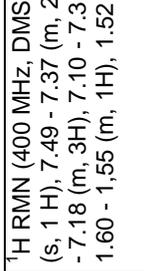
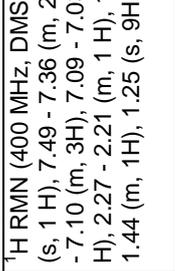
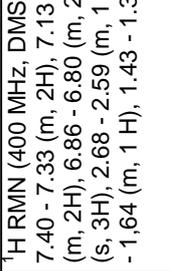
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
	+	2-p-Tolil-ciclopropano- (1H)-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 6H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 1.48 - 1.41 (m, 1H).
	+	2-(4-Dimetilamino -fenil)-ciclopropano- (1H)-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 7.34 (d, J = 8, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.19 (d, J = 7.6, 1H), 7.14 (d, J = 8.8, 2H), 7.09 (t, J = 7.6, 1H), 6.78 (t, J = 7.6, 1H), 6.71 (d, J = 8.8, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.73-2.65 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H).
	+	2-(4-Clorofenil)-ciclopropano- (1H)-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.46 (m, 1H).
	++	2-Fenil-ciclopropano- (6-metil-1 H)-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 11.90 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.0, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.52 - 1.46 (m, 1H).
	+++	2-m-Toluil-ciclopropano- (1H)-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (t, J = 7.6, 1H), 7.10 - 6.96 (m, 5H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 1H).

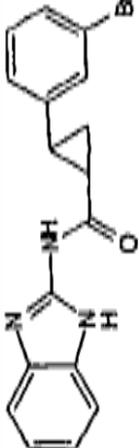
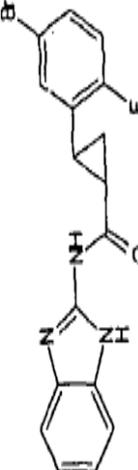
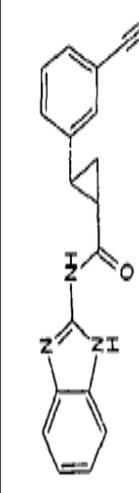
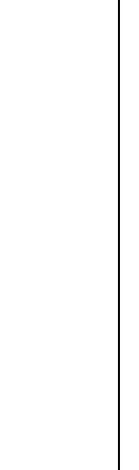
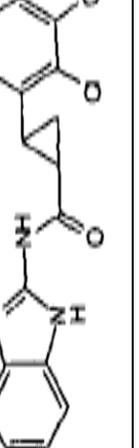
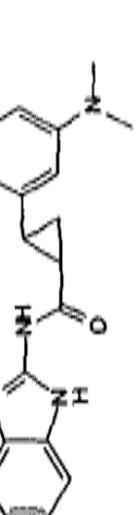
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
	++	2-Fenil-ciclopropano- (7-metil-1 H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.00-11.95 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1 H), 1.60 - 1.53 (m, 1 H), 1.51 - 1.46 (m, 1H).
	+	2-(4-Metoxifenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 11.60 (s, 1 H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.91 - 6.85 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1 H), 2.23 - 2.17 (m, 1 H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.46 - 1.38 (m, 1H)
	+	2-(4-Trifluorometil -fenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.05 (s, 1 H), 11.84 (s, 1 H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 4H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 1 H), 2.40 - 2.33 (m, 1 H), 1.68 - 1.63 (m, 1 H), 1.62 - 1.55 (m, 1 H)
	++	2-(3-Clorofenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.07 (s, 1 H), 11.85 (s, 1 H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1 H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1 H), 2.22 - 2.16 (m, 1 H), 1.63 - 1.56 (m, 2H),

IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
	2-Fenil-ciclopropano- (6-cloro-1H- bencimidazol -2-il)- amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.19 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H)
+++	2-(2-Clorofenil)-ciclopropano- (1 H-bencimidazol -2-il)- amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 2H),
+++	2-Fenil-ciclopropano- (6- trifluorometil-1H-bencimidazol -2-il)- amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.45 (d, J = 9.2, 1H), 12.05 (d, J = 8.8, 1H), 7.70 (d, J = 23.6, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, J = 23.6, 1H), 7.41 (d, J = 8, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H).
+++	2-Fenil-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-metilamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.45 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 1H).
+	2-Fenil-ciclopropano- (1-metil-1H- bencimidazol -2-il)- amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.42 (s, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.12 (m, 7H), 3.57 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.48 - 1.40 (m, 1H).

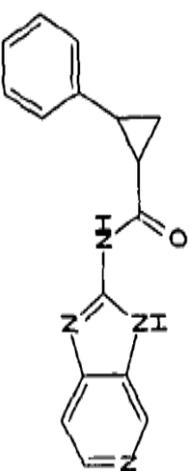
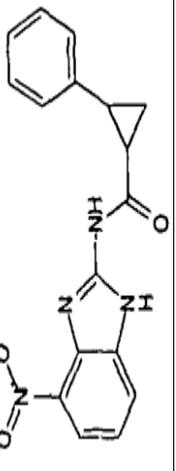
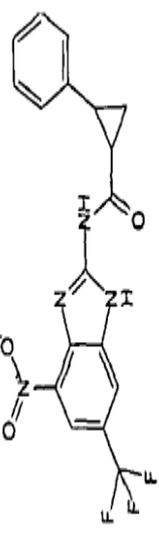
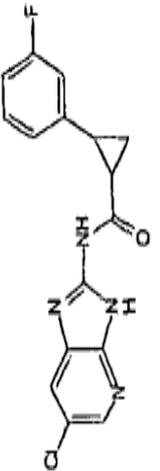
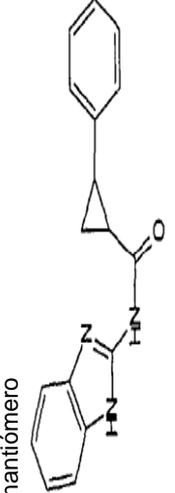
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
	+	2-Fenil-ciclopropano- [5-(propano- 1-sulfonil)-1 H-benzimidazol -2-il]-amida	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.11 (t, J=5.3, 1 H), 7.84 (dt, J=7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, J=7.4, 3.6, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H), 2.34 - 2.23 (m, 1 H), 1.73 (dt, J=9.5, 4.9, 1 H), 1.67-1.46 (m, 3H), 0.84 (m, 3H).
	++	tert-butil éster del ácido {2-[(2-Fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-1H- benzimidazol -5-ilmetil}-carbámico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, THF) δ = 11.35 (d, J=85.3, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, J=8.2, 1.5, 1 H), 4.27 (d, J=5.9, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 1 H), 1.67 (ddd, J=9.3, 5.1, 4.3, 1 H), 1.50 - 1.30 (s, 9H).
	+	2-Fenil-ciclopropano- (5- aminometil-1H-benzimidazol -2-il)-amida	
	+++	2-Fenil-ciclopropano- (5,6-dimetil- 1H-benzimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 11.80 (d, 1 H), 11.72 (d, 1 H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.25 - 2.22 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 1 H).
	++	2-Fenil-ciclopropano- (5,6-dicloro- 1H-benzimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.32 (d, 1H), 12.2 (d, 1H) 7.65 (d, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1 H), 1.63 - 1.57 (m, 1 H), 1.56 - 1.49 (m, 1 H).
	+++	2-Fenil-ciclopropano- (5-metoxi- 1H-benzimidazol -2-il)-amida	

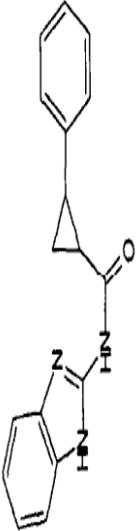
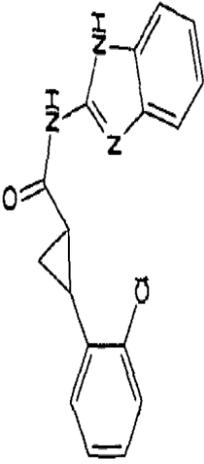
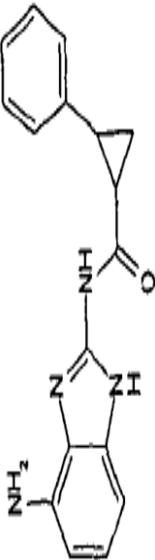
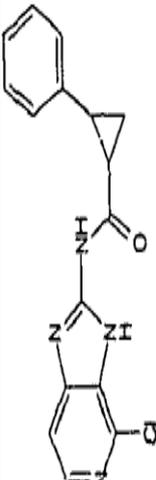
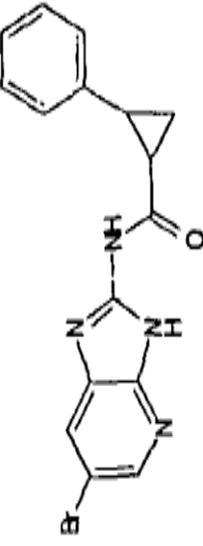


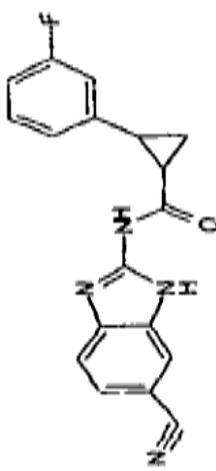
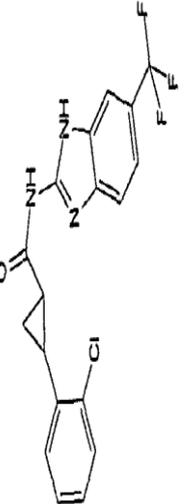
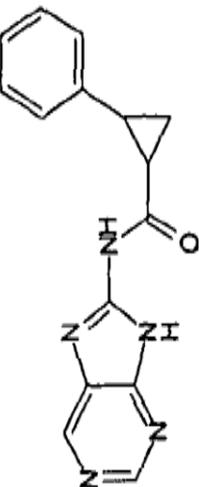
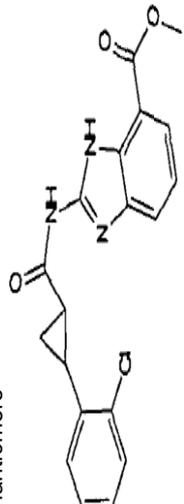
	Nombre Químico	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	RMN
	2-(2-Fluorofenil)-ciclopropano- (1 H-bencimidazol -2-il)-amida	++	
	2-(3-Fluorofenil)-ciclopropano- (1 H-bencimidazol -2-il)-amida	+++	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.06 (s, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 1 H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H),
	2-(3-Nitrofenil)-ciclopropano- (1H- bencimidazol -2-il)-amida	+++	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1 H), 11.79 (s, 1 H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.10 - 7.3 (m, 3H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 1H), 1.52 - 1.47 (m, 1 H).
	2-Fenil-ciclopropano- (1 H- bencimidazol -2-il)-amida	+++	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1 H), 11.80 (s, 1 H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1 H), 2.27 - 2.21 (m, 1 H), 1.59 - 1.54 (m, 1 H), 1.49 - 1.44 (m, 1H), 1.25 (s, 9H)
	2-(4-tert-Butilfenil)-ciclopropano- (1 H-bencimidazol -2-il)-amida		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 11.90 - 11.65 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.6, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 6.73 - 6.68 (m, 1 H), 3.67 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 1 H), 2.44 - 2.38 (m, 1 H), 1.69 - 1.64 (m, 1 H), 1.43 - 1.37 (m, 1 H),
	2-(3-Metoxifenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida		

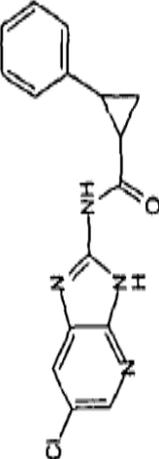
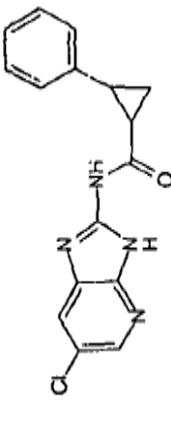
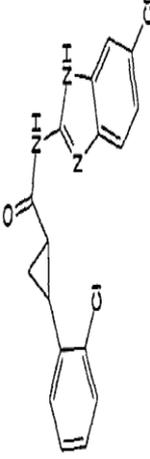
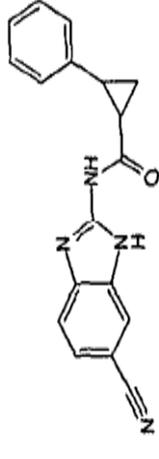
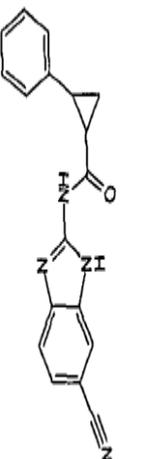
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre químico	RMN
	+++	2-(3-Bromofenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1 H), 11.78 (d, 1 H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 2.33 - 2.29 (m, 1 H), 1.62-1.51 (m, 2H),
	+++	2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.05 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.20 (t, J = 2, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1 H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H),
	++	2-(3-Cianofenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.04 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1 H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 1 H), 2.37 - 2.31 (m, 1 H), 1.68 - 1.62 (m, 2H),
	++	2-(2,3-Diclorofenil)-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.07 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1 H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, J = 8, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1 H), 2.22 - 2.17 (m, 1 H), 1.65 - 1.57 (m, 2H),
	++	2-(3-Dimetilamino -fenil)-ciclopropano-(1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.03 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 6.58 (t, J = 2.4, 2H), 6.44 (d, J = 7.2, 1H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 2.29 - 2.23 (m, 1 H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.49 - 1.43 (m, 1H)
	++	2-Fenil-ciclopropano- (1 H-indazol- 3-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12.70 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 3H) 7.08 - 7.00 (m, 1 H), 2.46 - 2.39 (m, 1 H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.42 - 1.37 (m, 1H)

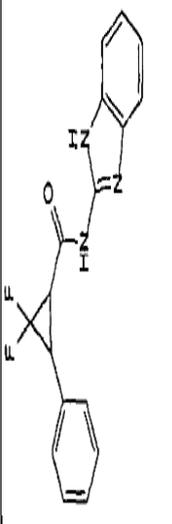
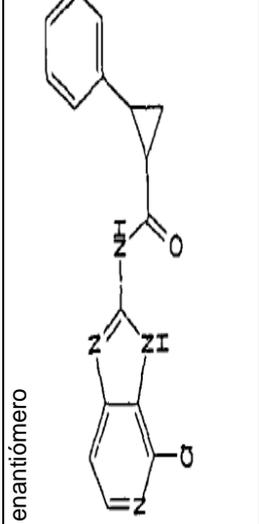
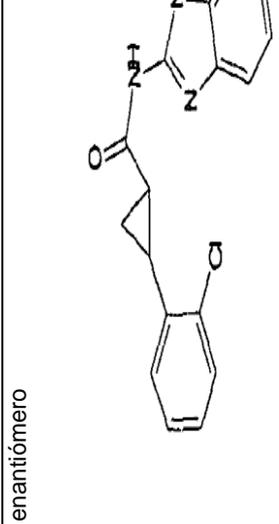
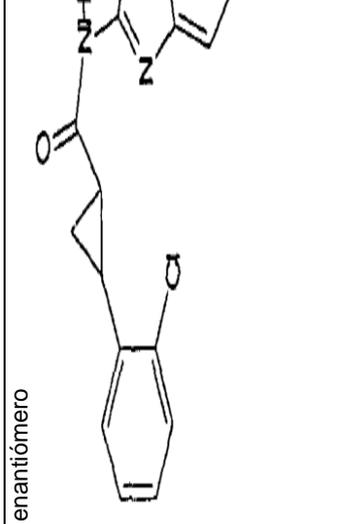


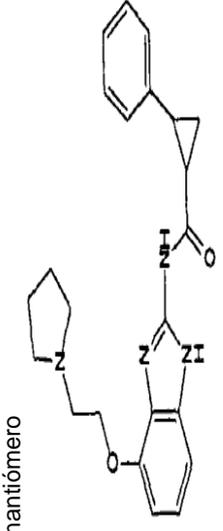
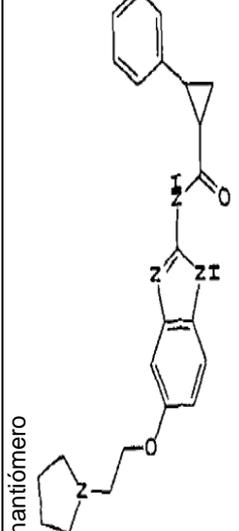
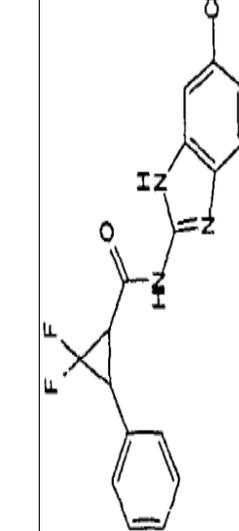
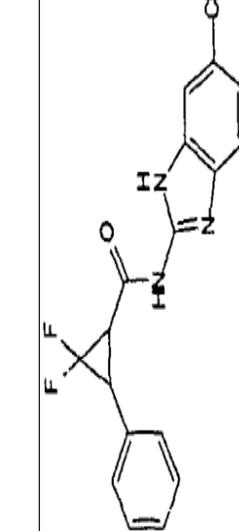
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
		2-Fenil-ciclopropano- (3H- imidazo[4,5- c]piridin-2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 9.04 (s, 1H), 8.51 (dd, J=6.5, 0.7, 1 H), 7.97 (d, J=6.5, 1 H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1 H), 2.39 (ddd, J=11.7, 7.4, 3.5, 1 H), 1.69 (dt, J=9.4, 4.6, 1 H), 1.59 (dt, J=10.9, 7.2, 1 H).
		2-Fenil-ciclopropano- (4-nitro-1H- bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.05 (d, J=8.3, 1 H), 7.95 (dd, J=7.9, 0.8, 1H), 7.38 (t, J=8.1, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.23 (dt, J=7.0, 2.8, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H), 2.38 - 2.30 (m, 1 H), 1.66 (dt, J=9.3, 4.7, 1H), 1.58 (ddd, J=8.1, 6.7, 4.4, 1 H).
	+++	2-Fenil-ciclopropano- (4-nitro-6- trifluorometil- 1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.25 (d, J=0.9, 1H), 8.21 (d, J=1.0, 1 H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 1.71 (dt, J=9.4, 4.5, 1H), 1.57 (ddd, J=8.2, 6.7, 4.4, 1 H).
	++	2-(3-Fluorofenil)-ciclopropano- (6- cloro-3H- imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.47 (d, J=2.1, 1H), 8.15 (d, J=2.1, 1 H), 7.26 (td, J=7.9, 6.2, 1 H), 7.05-6.87 (m, 3H), 2.57 (ddd, J=10.9, 7.4, 4.1, 1 H), 2.42 - 2.30 (m, 1 H), 1.68 (dt, J=9.6, 4.8, 1H), 1.54 (ddd, J=8.1, 6.7, 4.6, 1H).
	++++	enantiómero-2-Fenil-ciclopropano- (1H- bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (dd, J=9.4, 5.5, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 2.65 (ddd, J=14.5, 9.2, 5.9, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.78 (dt, J=9.5, 4.7, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H).
	+		

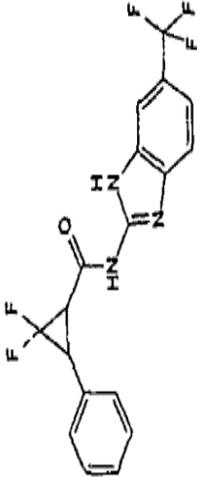
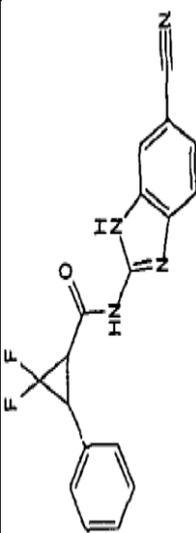
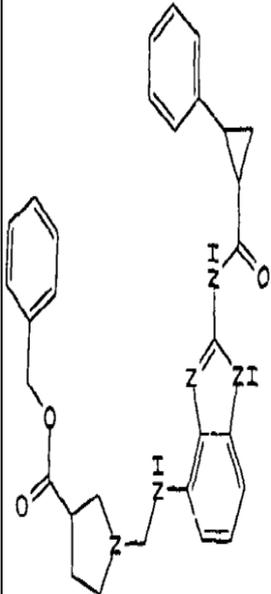
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
<p>Enantiómero</p> 	++++	<p>enantiómero-2-Fenil-ciclopropano- (1H-bencimidazol -2-il)-amida</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (dd, J=10.0, 4.3, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 1.78 (dt, J=9.5, 4.7, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 1H).</p>
<p>enantiómero</p> 	+++	<p>enantiómero -2-(2-Clorofenil)-ciclopropano-(1H-bencimidazol -2-il)-amida</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 7.52 - 7.41 (m, 4H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, J=7.3, 2.0, 1H), 7.15 (dd, J=5.9, 3.2, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 2H).</p>
	+++	<p>2-Fenil-ciclopropano- (4-amino-1H-bencimidazol -2-il)-amida</p>	
	+++	<p>2-Fenil-ciclopropano- (4-cloro-3H-imidazol[4,5-c]piridin-2-il)-amida</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.28 (d, J=5.9, 1H), 7.76 (d, J=5.9, 1H), 7.33 (dd, J=9.5, 5.6, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.69 (dt, J=9.4, 4.7, 1H), 1.58 (td, J=8.1, 4.4, 1H).</p>
	++++	<p>2-Fenil-ciclopropano- (6-bromo-3H-imidazol[4,5-b]piridin-2-il)-amida</p>	<p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.56 (d, J=1.9, 1H), 8.27 (d, J=1.9, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.68 (dt, J=9.5, 4.7, 1H), . 1.53 (ddd, J=8.0, 6.7, 4.5, 1H).</p>

	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
	++++	(6-ciano-1H-benzimidazol-2-il)-amida de ácido 2-(3-Fluorofenil)-ciclopropanocarboxílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.10 (d, J=0.7, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1 H), 7.77 (dd, J=8.2, 1.2, 1H), 7.36 (td, J=8.0, 6.2, 1H), 7.16 - 6.96 (m, 3H), 2.71 (ddd, J=9.4, 7.4, 4.1, 1H), 2.43 (ddd, J=9.3, 5.3, 4.0, 1H), 1.82 (dt, J=9.6, 4.9, 1H), 1.70 (ddd, J=8.1, 6.8, 4.7, 1 H).
	+++	2-(2-Clorofenil)-ciclopropano- (6- trifluorometil-1H-benzimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.01 (s, 1 H), 7.88 (d, J=8.5, 1H), 7.74 (d, J=8.5, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.3, 1 H), 7.38 - 7.22 (m, 3H), 2.90 (ddd, J=9.1, 7.2, 4.3, 1 H), 2.35 - 2.21 (m, 1 H), 1.89 - 1.69 (m, 2H).
	+++	2-Fenil-ciclopropano- (9H-purin-8- il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 9.12 (d, J=1.2, 1H), 8.89 (d, J=1.3, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (dd, J=7.2, 5.2, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 1 H), 2.42 - 2.35 (m, 1 H), 1.68 (dd, J=9.5, 4.8, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 1H).
 <p>enantiómero</p>	+	metil éster del ácido enantiómero-2-([2-(2-Clorofenil)-ciclopropanocarboxil]-amino)-3H-benzimidazol e-4-carboxílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.02 (ddd, J=11.5, 8.0, 1.0, 2H), 7.56 (t, J=8.0, 1 H), 7.52 - 7.44 (m, 1 H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.88 (ddd, J=9.1, 7.2, 4.3, 1H), 2.34 (dt, J=8.2, 5.1, 1 H), 1.79 (m, 2H).

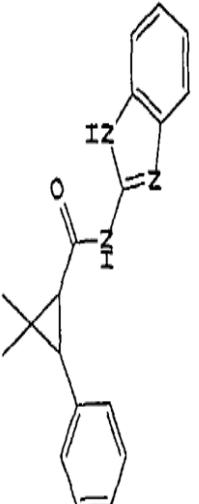
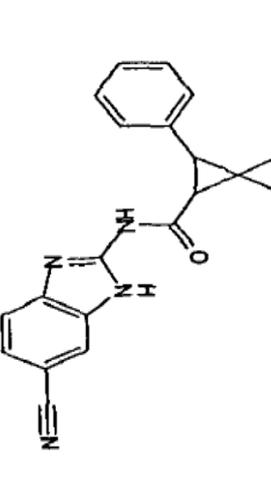
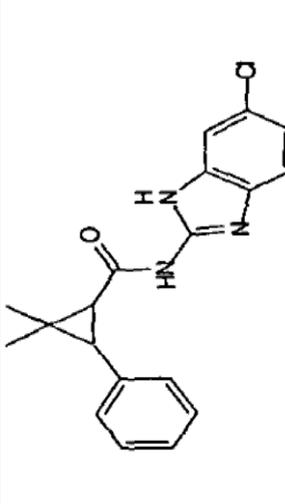
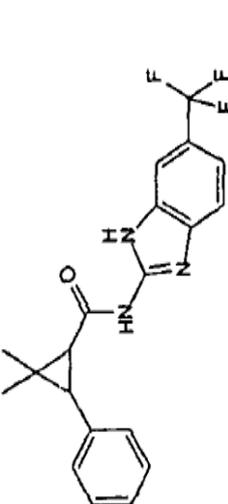
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
enantiómero 	++++	enantiómero-2-Fenil-ciclopropano- (6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.63 (d, J=10.3, 1H), 8.22 (d, J=10.3, 2.1, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.42 (dt, J=5.3, 4.6, 1H), 1.76 (dt, J=9.5, 4.7, 1H), 1.64 (td, J=8.0, 4.5, 1H).
enantiómero 	+	trans-2-Fenil-ciclopropano- (6- cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.61 (d, J=2.1, 1H), 8.23 (d, J=2.1, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 2.64 (ddd, J=11.1, 7.5, 4.2, 2H), 2.41 (dt, J=5.3, 4.6, 1H), 1.75 (dt, J=9.4, 4.7, 1H), 1.64 (td, J=8.1, 4.4, 1H).
enantiómero 	++	enantiómero-2-(2-Clorofenil)-ciclopropano- (6-cloro-1H-bencimidazol -2- il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.20 (m, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 1 H), 2.35 - 2.20 (m, 1 H), 1.88-1.70 (m, 2H).
enantiómero 	+++	enantiómero-2-Fenil-ciclopropano- (6-ciano-1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.04 (d, J=0.5, 1 H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1 H), 1.72 (dt, J=9.4, 4.8, 1H), 1.66 (td, J=8.0, 4.5, 1 H).
enantiómero 	+	enantiómero-2-Fenil-ciclopropano- (6-ciano-1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz DMSO, TFA) δ = <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.04 (d, J=0.5, 1 H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1 H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 1.72 (dt, J=9.4, 4.8, 1H), 1.66 (td, J=8.0, 4.5, 1 H).

	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
	++	2,2-Difluoro-3-fenil-ciclopropano- (1H-benzimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ 7.76-7.72 (m, 2H), 7.61 - 7.27 (m, 7H), 3.83 (dd, J = 16.4, 7.9, 1 H), 3.63-3.44 (m, 1 H).
<p>enantiómero</p> 	+++	enantiómero-2-Fenil-ciclopropano- (4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO, TFA) δ = 8.28 (d, J=5.9, 1H), 7.76 (d, J=5.9, 1H), 7.33 (dd, J=9.5, 5.6, 2H), 7.29-7.19 (m, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 1.69 (dt, J=9.4, 4.7, 1 H), 1.58 (td, J=8.1, 4.4, 1 H).
<p>enantiómero</p> 	+++	enantiómero-2-(2-Clorofenil)-ciclopropano- (1H- benzimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 2.80 (ddd, J=9.1, 7.1, 4.3, 1 H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 2H).
<p>enantiómero</p> 	+++	(1H-benzimidazol -2-il)-amida de ácido enantiómero-2-(2-Clorofenil)-ciclopropanocarboxílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 7.73 - 7.56 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 2.80 (ddd, J=9.1, 7.1, 4.3, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 1 H), 1.79 - 1.59 (m, 2H).

	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre químico	RMN
 <p>enantiómero</p>		enantiómero-2-	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 1 H), 4.69 - 4.48 (m, 2H), 3.90 - 3.64 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 1 H), 2.20 - 1.88 (m, 4H), 1.77 (dt, J=9.5, 4.8, 1 H), 1.68 (m, 1 H).
	++	Fenil-ciclopropano- [4-(2-pyrrolidin-1-il-etoxi)-1H-bencimidazol -2-il]-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 8.11 (dd, J=1.5, 0.7, 1H), 7.84 (dd, J=8.4, 0.7, 1H), 7.79 (dd, J=8.4, 1.5, 1H), 7.48 (dd, J=7.6, 1.5, 1 H), 7.39-7.22 (m, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1 H), 2.30 (m, 1H), 1.79 (m, 2H).
 <p>enantiómero</p>	+++	2-(2-Clorofenil)-ciclopropano- (6-ciano-1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 7.64 (d, J=8.9, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 3H), 7.14 (dd, J=8.9, 2.4, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 3.79 - 3.60 (m, 5H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.66 (ddd, J=12.3, 8.1, 4.7, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1 H), 2.11 (m, 2H), 2.05 1.89 (m, 2H), 1.79 (dt, J=9.5, 4.8, 1 H), 1.67 (td, J=8.0, 4.6, 1 H).
	+	enantiómero-2-Fenil-ciclopropano-[5-(2-pyrrolidin-1-il-etoxi)-1H-bencimidazol -2-il]-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.57 - 7.31 (m, 6H), 3.91 - 3.73 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H).
	+++	2,2-Difluoro-3-fenil-ciclopropano-(6-cloro-1 H-bencimidazol -2-il)-amida	

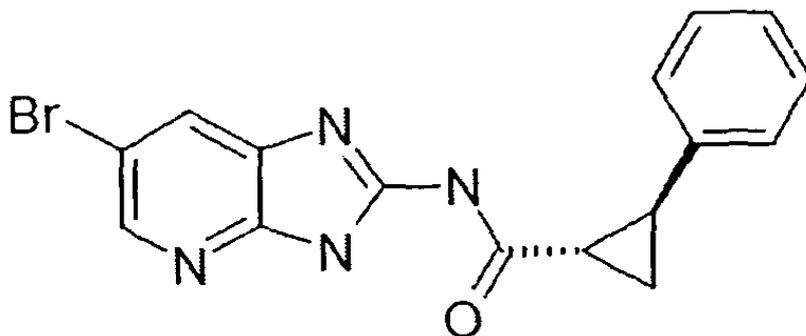
	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
	++	2,2-Difluoro-3-fenil-ciclopropano- (6-trifluorometil-1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz; DMSO/TFA) δ = 8.03 (s, 1 H), 7.90 (d, J=8.5, 1H), 7.75 (dd, J=8.6, 1.2, 1 H), 7.57 -7.22 (m, 5H), 3.88 - 3.79 (m, 1 H), 3.57 - 3.50 (m, 1H)
	++	2,2-Difluoro-3-fenil-ciclopropano- (6-ciano-1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz; DMSO/TFA) δ = 8.12 (dd, J=1.5, 0.8, 1H), 7.85 (dd, J=7.6, 3.6, 1 H), 7.78 (dd, J=7.6, 1.5, 1 H), 7.58 - 7.27 (m, 5H), 3.85 (m, 1 H), 3.57 -3.45 (m, 1 H).
	+	Bencil éster de ácido 1-({2-[(2-Fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-1H- bencimidazol -4-ilamino)-metil)-pirrolidina-3-carboxílico	



	IC <sub>50</sub> (LPA2R)	Nombre Químico	RMN
		2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropano-ácido carboxílico (1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 3H), 2.90 (d, J=5.8, 1H), 2.48 (d, J=5.8, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).
		2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropano- (6-ciano-1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 8.10 (dd, J=1.4, 0.7, 1H), 7.85 (dd, J=8.4, 0.7, 1H), 7.77 (dd, J=8.4, 1.4, 1H), 7.46 - 7.09 (m, 5H), 2.94 (d, J=5.8, 1H), 2.46 (d, J=5.8, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).
		2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropano- (6-cloro-1 H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 7.73 (dd, J = 1.4, 0.8, 1 H), 7.70 (dd, J = 8.0, 0.8m, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 1.4, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 2.88 (d, J=5.8, 1H), 2.47 (d, J=5.8, 1 H), 1.46 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).
		2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropano- (6-trifluorometil-1H-bencimidazol -2-il)-amida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO/TFA) δ = 8.01 (d, J=1.2, 1H), 7.89 (d, J=8.5, 1H), 7.74 (dd, J=8.6, 1.2, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 2.91 (d, J=5.8, 1 H), 2.49 (d, J=5.8, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.02 (s, 3H).

## 2. Determinación de la estereoquímica absoluta

- 5 Los datos mostrados en la Tabla 1 para los pares de trans-enantiómeros sugieren fuertemente que un enantiómero es significativamente más activo que el otro. Con el fin de determinar qué enantiómero es el más activo, se hicieron intentos para determinar la estereoquímica absoluta de los enantiómeros por medio de cristalografía de rayos-x de cristal individual. En el caso de la 2-Fenil-ciclopropano (6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-amida fue posible obtener la estereoquímica absoluta del enantiómero más activo que se encontró que es el S,S enantiómero (1 S, 2S)-2-Fenilciclopropano (6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-yl)-amida

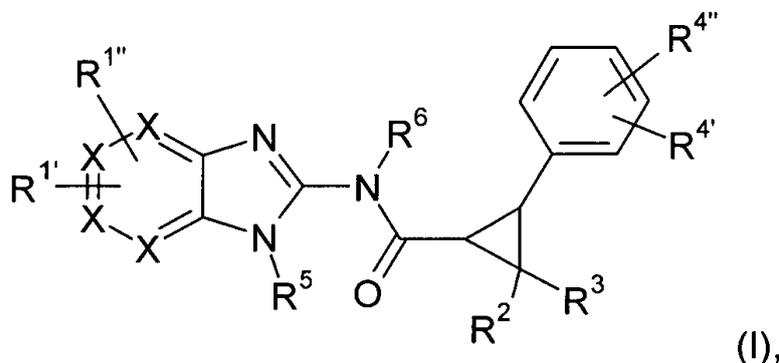


De acuerdo con la clasificación utilizada en la Tabla 1, su IC<sub>50</sub> es "+++".

- 10 Como en todos los pares de enantiómeros mostrados en la Tabla 1, el enantiómero menos activo tiene una actividad de únicamente "+" o menos, es razonable suponer que (1 S,2S)-2-Fenil-ciclopropano (6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2- il)-amida es de hecho el enantiómero más activo y que, por analogía, el enantiómero S,S de todos los compuestos de acuerdo con la invención es el enantiómero más activo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



5 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, en la que

$R^1, R^{1'}, R^4, R^{4'}$  son independientemente H, Hal, OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , A,  $\text{NH(LA)}$ ,  $\text{N(LA)}_2$ , COOH,

$R^2, R^3$  son independientemente H, LA o Hal,

$R^5, R^6$  son independientemente H o LA,

X es C o N, en los que 0, 1 o 2 X son N, y los X restantes son C,

10 A es un sustituyente basado en alquilo no ramificado o ramificado que tiene hasta 15 átomos de carbono, en el que uno, dos o tres grupos  $\text{CH}_2$  pueden ser reemplazados por O, S, NH,  $\text{N(LA)}$ , CONH, NHCO,  $\text{SO}_2$ , COO o cyc, y 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y un grupo  $\text{CH}_3$  puede ser reemplazado por cyc,

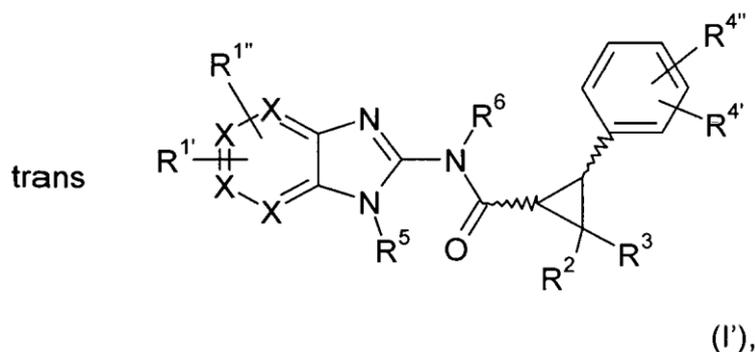
LA es alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

15 cyc es un miembro homo o heterociclo mononuclear, alifático o aromático de 4, 5 o 6 que tiene 1 a 3 N-, O- y/o S átomos, y

Hal es F, Cl, Br o I,

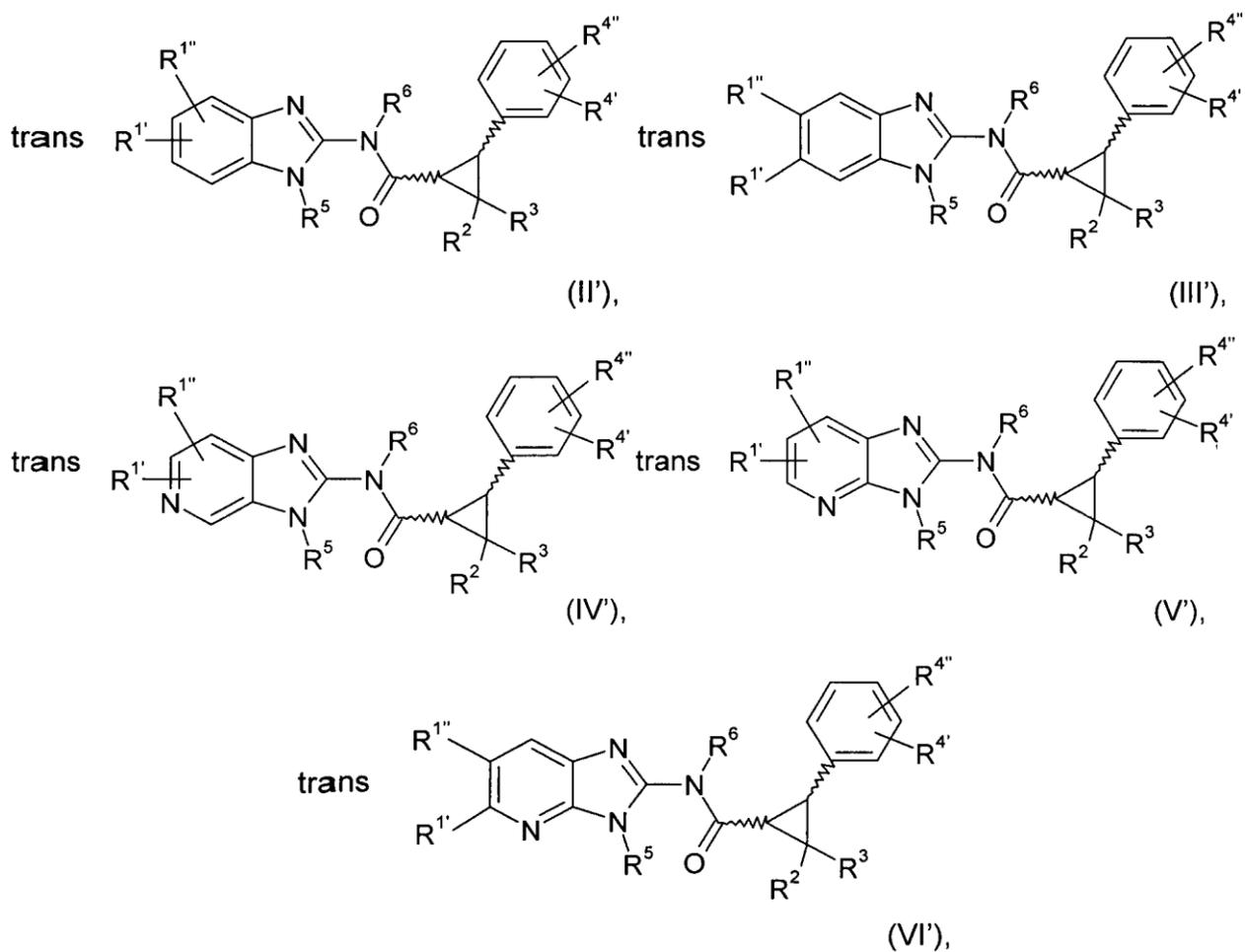
para uso como un medicamento.

20 2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con la Fórmula (I')



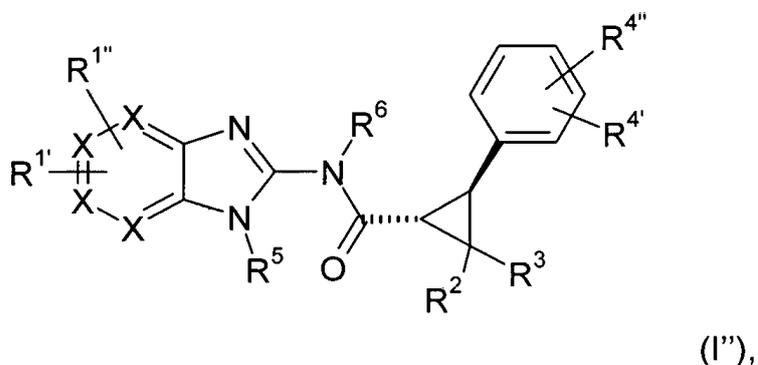
en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la fórmula (I).

25 3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 2, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con las Fórmulas (II'), (III'), (IV'), (V') o (VI')



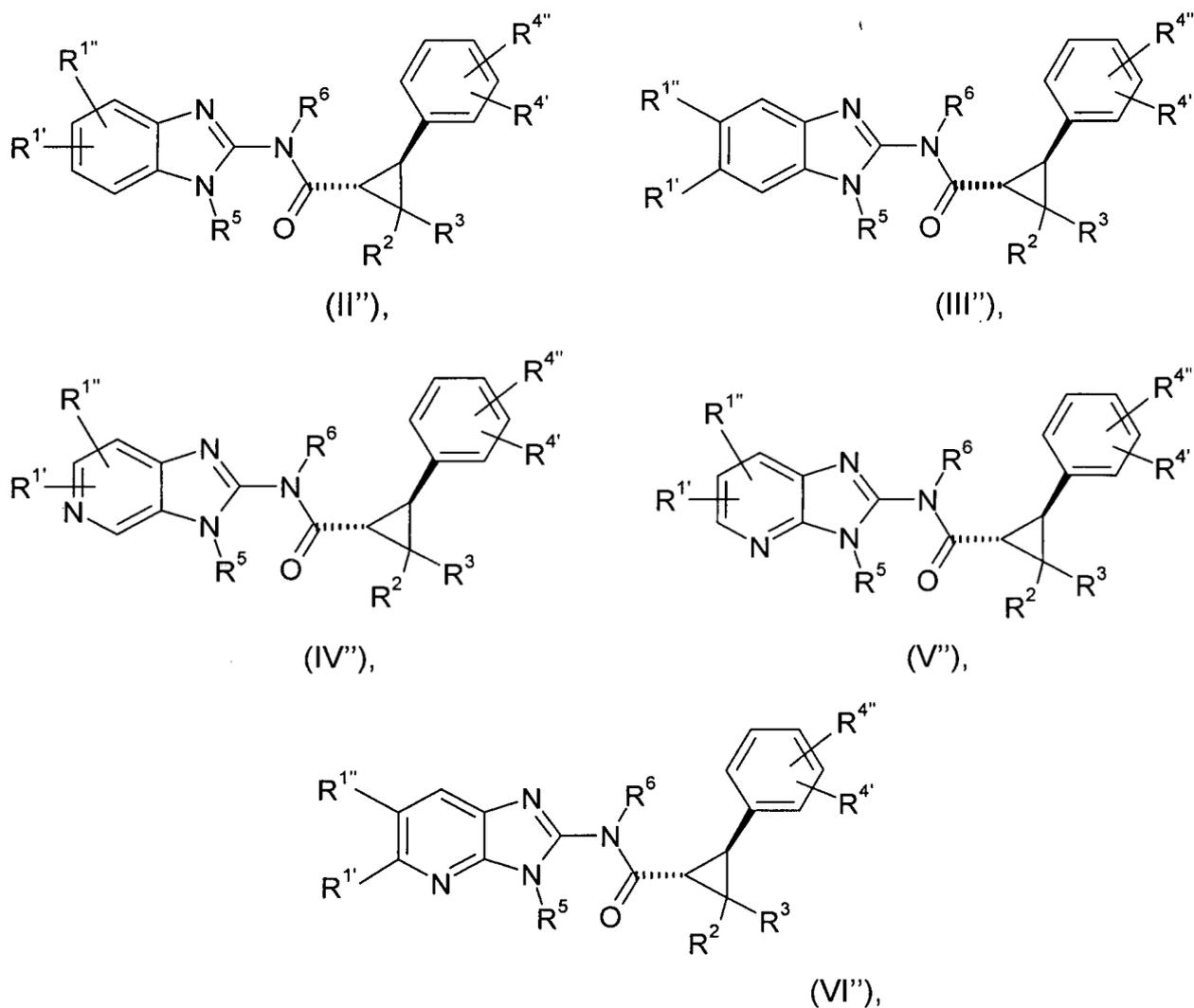
5 en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la fórmula (I).

4. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 2, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con la Fórmula (I')



10 en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la fórmula (I).

5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con las Fórmulas (II''), (III''), (IV''), (V'') o (VI'')



en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la Fórmula (I).

- 5 6. El compuesto para uso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, en las que los residuos no designados en mayor detalle tienen los significados indicados por la Fórmula (I), pero en las que

en la Subfórmula 1

- 10  $R^1$ ,  $R^{1''}$  son independientemente H, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$  metilo o etilo,

en la Subfórmula 2

$R^1$  es H,

$R^{1''}$  es F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , metilo o etilo,

en la Subfórmula 3

- 15  $R^{1''}$  es H, y

$R^1$  es F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , metilo o etilo,

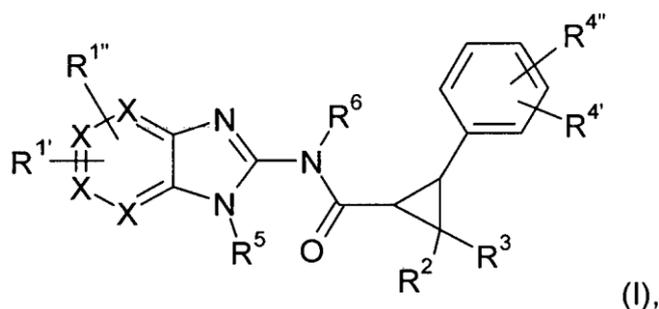
en la Subfórmula 4

$R^4$ ,  $R^{4''}$  son independientemente H, F, Cl o Br,

en la Subfórmula 5

- $R^2, R^3$  son independientemente H o F,  
 en la Subfórmula 6  
 $R^5, R^6$  son H,  
 en la Subfórmula 7
- 5  $R^{1'}$  es H,  
 $R^{1''}$  es Cl o Br,  
 en la Subfórmula 8  
 $R^{1'}$  es CN,  
 $R^{1''}$  es H,
- 10 en la Subfórmula 9  
 $R^{4'}, R^{4''}$  son H,  
 en la Subfórmula 10  
 $R^{4'}$  es meta-Fluoro,  
 $R^{4''}$  es H,
- 15 en la Subfórmula 11  
 $R^{1'}, R^{1''}$  son H,  
 en la Subfórmula 12  
 $R^2, R^3$  son H.
- 20 7. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es seleccionado del grupo que consisten en:
- 2-m-Tolil-ciclopropano(1H-bencimidazol-2-il)-amida.  
 2-Fenil-ciclopropano (6-cloro-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (6-trifluorometil-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,
- 25 2-Fenil-ciclopropano (5,6-dimetil-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (5-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,
- 30 2-(3-Nitro-fenil)-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(3-Bromo-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (5-etilo-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,
- 35 2-Fenil-ciclopropano (3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,

- 2-Fenil-ciclopropano (4-nitro-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropano (6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,  
 2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (4-amino-1H-bencimidazol-2-il)-amida,
- 5 2-Fenil-ciclopropano (4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,  
 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropano (6-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropano (6-trifluorometil-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,
- 10 2-Fenil-ciclopropano (6-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-il)-amida,  
 2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(2-Cloro-fenil)-ciclopropano (6-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2,2-Difluoro-3-fenil-ciclopropano (6-cloro-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,
- 15 2-Fenil-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 en la que el compuesto tiene la configuración trans en el anillo de ciclopropilo,  
 o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 20 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con uno o más de las reivindicaciones 1 a 7, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 9. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa o inflamatoria.
- 30 10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, retinopatía diabética, degeneración macular, fibrosis, pancreatitis, artritis, psoriasis
11. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, y
- 35 b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.
12. Un compuesto de la fórmula (I)



o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, en el que

$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{4''}$  son independientemente H, Hal, OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , A,  $\text{NH}(\text{LA})$ ,  $\text{N}(\text{LA})_2$ , COOH,

5  $R^2$ ,  $R^3$  son independientemente H, LA o Hal,

$R^5$ ,  $R^6$  son independientemente H o LA,

X es C o N, en el que 0, 1 o 2 X son N, y los X restantes son C,

A es un sustituyente basado en alquilo no ramificado o ramificado que tiene hasta 15 átomos de carbono, en el que uno, dos o tres grupos  $\text{CH}_2$  pueden ser reemplazados por O, S, NH,  $\text{N}(\text{LA})$ , CONH, NHCO,  $\text{SO}_2$ , COO o cyc, y 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por Hal, y un grupo  $\text{CH}_3$  puede ser reemplazado por cyc,

10

LA es alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono,

cyc es un miembro homo o heterociclo mononuclear, alifático o aromático de 4, 5 o 6 que tiene 1 a 3 N-, O- y/o S átomos, y

Hal es F, Cl, Br o I,

15 con la condición de que dicho compuesto no sea

2-Fenil-ciclopropano (6-methanesulfonmetil--benzotiazol-2-il)-amida,

Fenil-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,

N-[1-[2-(dietiloamino)etilo]-1H-bencimidazol-2-metil-]-2-fenil-ciclopropano carboxamida,

N-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenil-ciclopropano carboxamida,

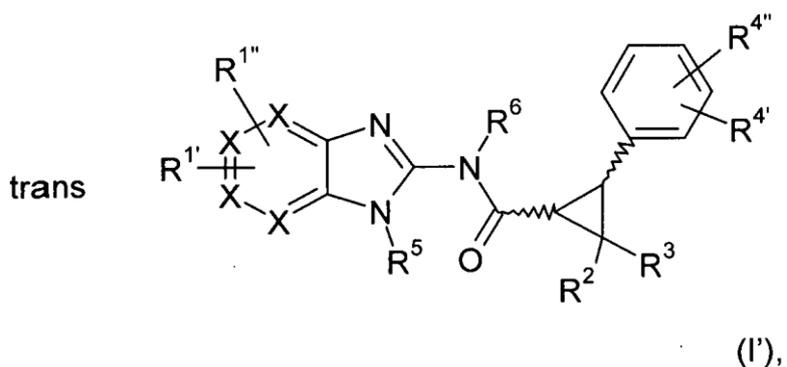
20 2-fenil-N-(1-propilo-1H-bencimidazol-2-metil--ciclopropano carboxamida,

N-(1-etilo-1H-bencimidazol-2-il)-2-fenil-ciclopropano carboxamida,

2-(4-clorofenil)-N-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-ciclopropano carboxamida, o

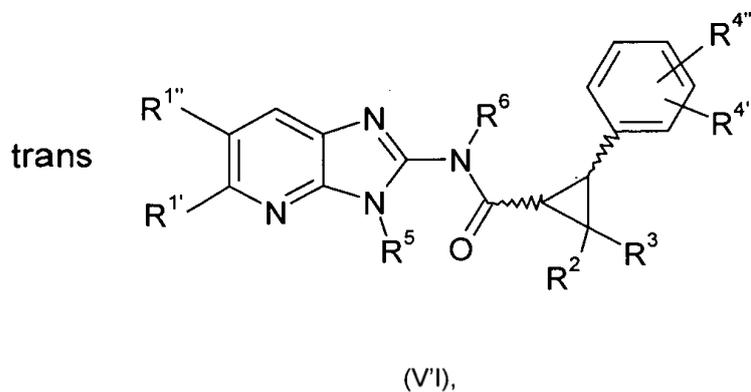
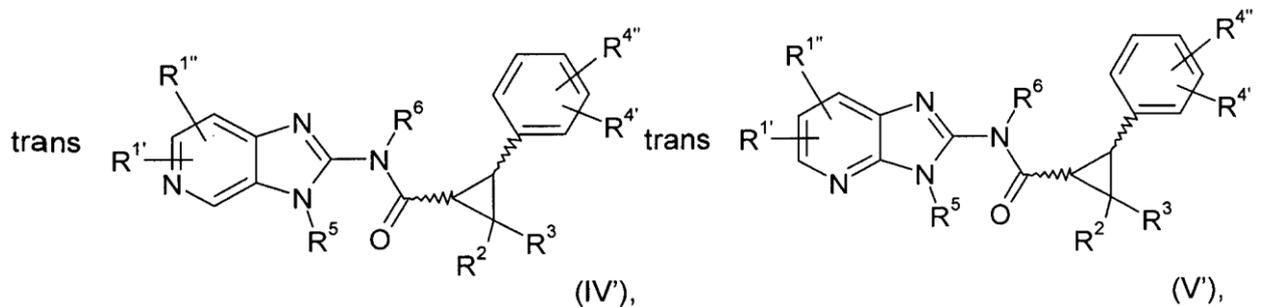
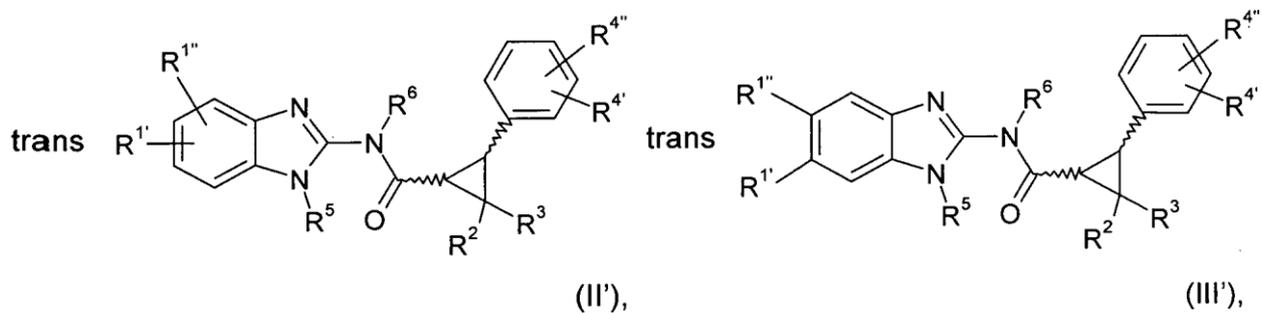
N-1 H-bencimidazol-2-metil--2-fenil- ciclopropano carboxamida.

25 13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 12, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con la fórmula (I')



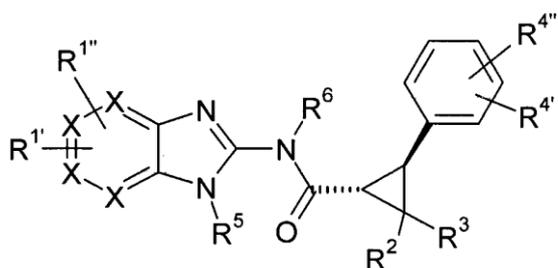
en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la fórmula (I).

14. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 13, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con las Fórmulas (II'), (III'), (IV'), (V') o (VI')



- 10 en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la fórmula (I).

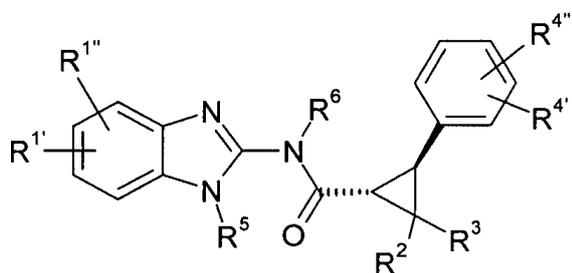
15. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 14, o sus esteroisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con la fórmula (I')



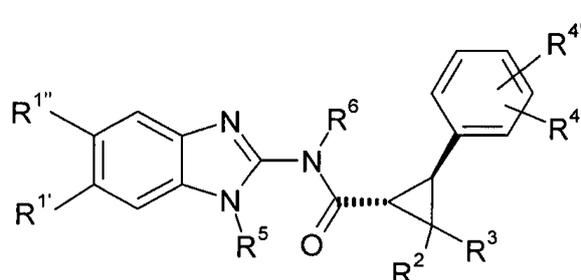
(I''),

en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la fórmula (I).

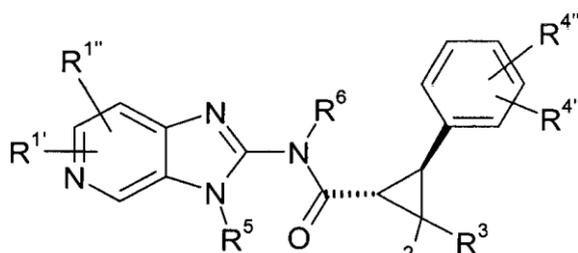
- 5 16. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 15, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, que cumplen con las Fórmulas (II''), (III''), (IV''), (V'') o (VI'')



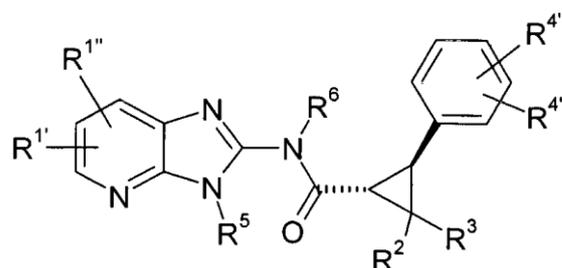
(II''),



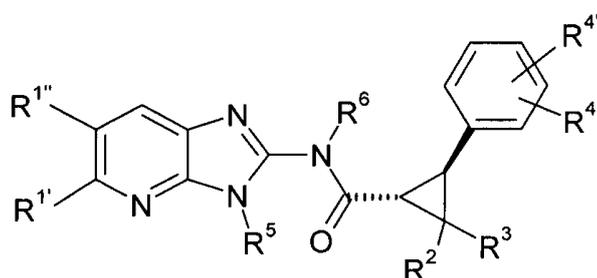
(III''),



(IV''),



(V''),



(VI''),

- 10 en la que todos los residuos tienen los significados indicados por la fórmula (I).

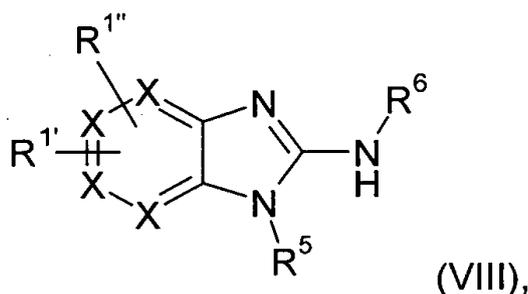
17. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 12 a 16, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, en las que los residuos no designados en mayor detalle tienen los significados indicados por la Fórmula (I), pero en los cuales

- en la Subfórmula 1  
 $R^1$ ,  $R^{1''}$  son independientemente H, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , metilo o etilo,
- en la Subfórmula 2  
 $R^1$  es H,
- 5  $R^{1''}$  es F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , metilo o etilo,
- en la Subfórmula 3  
 $R^{1''}$  es H, y  
 $R^1$  es F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , metilo o etilo,
- en la Subfórmula 4
- 10  $R^4$ ,  $R^{4''}$  son independientemente H, F, Cl o Br,
- en la Subfórmula 5  
 $R^2$ ,  $R^3$  son independientemente H o F,
- en la Subfórmula 6  
 $R^5$ ,  $R^6$  son H,
- 15 en la Subfórmula 7  
 $R^1$  es H,  
 $R^{1''}$  es Cl o Br,
- en la Subfórmula 8  
 $R^1$  es CN,
- 20  $R^{1''}$  es H,
- en la Subfórmula 9  
 $R^4$ ,  $R^{4''}$  son H,
- en la Subfórmula 10  
 $R^4$  es meta-Fluoro,
- 25  $R^{4''}$  es H,
- en la Subfórmula 11  
 $R^1$ ,  $R^{1''}$  son H,
- en la Subfórmula 12  
 $R^2$ ,  $R^3$  son H.
- 30 18. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 12, en la que el compuesto es seleccionado del grupo que consisten en:
- 2-m-Tolil-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida.
- 2-Fenil-ciclopropano (6-cloro-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,
- 2-(2-cloro-fenil)-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,
- 35 2-Fenil-ciclopropano (6-trifluorometil-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,

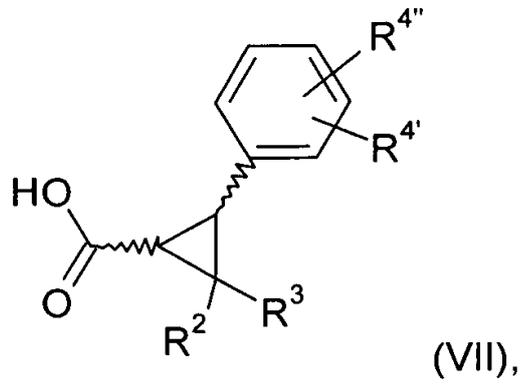
- 2-Fenil-ciclopropano (5,6-dimetil-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (5-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 5 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(3-Nitro-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(3-Bromo-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(5-Bromo-2-fluoro-fenil)-ciclopropano (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (5-etilo-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 10 2-Fenil-ciclopropano (6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (4-nitro-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropano (6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,  
 2-(2- cloro -fenil)-ciclopropano (1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 15 2-Fenil-ciclopropano (4-amino-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,  
 2-(3-Fluoro-fenil)-ciclopropano (6-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(2- cloro -fenil)-ciclopropano (6-trifluorometil-1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 20 2-Fenil-ciclopropano (6-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano (6-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-Fenil-ciclopropano-ácido carboxílico (4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-il)-amida,  
 2-(2- cloro -fenil)-ciclopropano-ácido carboxílico (1 H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 2-(2- cloro -fenil)-ciclopropano-ácido carboxílico (6-ciano-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 25 2,2-Difluoro-3-fenil-ciclopropano-ácido carboxílico (6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)-amida,  
 en la que el compuesto tiene la configuración trans en el anillo de ciclopropilo,

o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales aceptables farmacéuticamente de cada uno de los anteriores, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones.

19. Procedimiento para la fabricación de compuestos de la Fórmula (I), en el que un compuesto de la fórmula (VIII)



reacciona con un compuesto de la fórmula (VII)



para producir un compuesto de la fórmula (I).