

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 738**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2013 PCT/EP2013/075309**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086739**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2013 E 13798684 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2928884**

54 Título: **Novedosos derivados de bencimidazol como antagonistas de EP4**

30 Prioridad:

06.12.2012 EP 12195849

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

16.10.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**PETERS, OLAF;
BRÄUER, NICO;
BLUME, THORSTEN;
TER LAAK, ANTONIUS;
ZORN, LUDWIG;
NAGEL, JENS;
KAULFUSS, STEFAN;
LANGER, GERNOT y
KUHNKE, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 637 738 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

Novedosos derivados de bencimidazol como antagonistas de EP4

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas de EP4 y su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso como medicamentos y preparados farmacéuticos que contienen los nuevos derivados del ácido bencimidazol-5-carboxílico.

El cuadro clínico de la endometriosis ha sido investigado y descrito ampliamente, si bien los mecanismos patogénicos aún no se conocen completamente. Es característico de la endometriosis el crecimiento persistente de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, lo que lleva a la formación de típicos focos. Se forman así llamadas lesiones endometriósicas, que se pueden determinar en una distribución y expansión diversa en la zona muscular del útero (endometriosis interna, adenomiosis), en diversos sitios de la cavidad abdominal, por ejemplo, los ligamentos, en el peritoneo parietal del saco de Douglas (endometriosis peritoneal), de la pared intestinal, en el ovario (así llamado endometrioma) o rectovaginal (endometriosis rectovaginal, frecuentemente también de infiltración profunda). El tejido recién implantado mantiene las propiedades esenciales del tejido original (útero, endometrio). La endometriosis tiene un carácter inflamatorio y se manifiesta frecuentemente por diversas formas de dolores en el abdomen. Se parte de la base de que 10 al 20% de las mujeres en edad reproductiva padecen endometriosis. Los síntomas principales de la endometriosis son dolores abdominales crónicos, dismenorrea, dispareunia, disuria, trastornos del sangrado e infertilidad. Los síntomas aparecen en general en forma combinada. Se cree que un tejido endometrial que puede llegar por una menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio a la cavidad peritoneal se puede implantar en el tejido peritoneal y producir las lesiones observadas en la endometriosis (Stratton & Berkley, Giudice 2010). Estas lesiones producen durante el transcurso de la enfermedad inflamaciones locales progresivas y están caracterizadas por una regulación hacia arriba de la enzima COX₂ y una mayor síntesis de prostaglandinas (Chishima et al 2002; Sales & Jabbour 2003).

Los efectos de las prostaglandinas son mediados por sus receptores acoplados a la proteína G, los que se encuentran localizados en la membrana celular. Es especialmente interesante la prostaglandina E2 (PGE2), que logra los más diversos efectos celulares, al unirse a subtipos de receptores funcionalmente diferentes, a saber, EP1, EP2, EP3 y EP4.

El receptor EP4 (PTGR₄) es uno de los 4 receptores humanos, que son activados por la prostaglandina E2 (PGE2) formada endógenamente. La EP4 pertenece a la familia de los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que se encuentran en la membrana y tiene principalmente un acoplamiento Gs, el cual después de la activación lleva a una acumulación de la molécula señal intracelular cAMP. La expresión del receptor se determinó en terminales nerviosas de nociceptores, en macrófagos y neutrófilos. Para estos tipos celulares se determinó una gran importancia con relación a la endometriosis. Se supone que la inflamación local de las lesiones de la endometriosis brindan un aporte sustancial a la génesis de los síntomas dolorosos observados (Stratton & Berkley 2010; Giudice 2010).

Las propuestas terapéuticas actuales para el tratamiento de una endometriosis diagnosticada son muy limitadas.

Así, la endometriosis puede ser tratada mediante la extirpación quirúrgica de las lesiones endometriósicas en una intervención laparoscópica. En ésta se eliminan los focos de la endometriosis quirúrgicamente con calor (electrocauterización) o por corte (extirpación). Adicionalmente se pueden disolver aquí crecimientos eventualmente presentes, eliminar quistes endometriósicos y en caso de que se desee tener hijos se puede examinar la permeabilidad de las trompas de Falopio por medio de cromopertubación. La cuota de recidivas después de una intervención como ésta es de todos modos muy alta (25-30%). La histerectomía, es decir, la extirpación completa del útero, es la opción terapéutica final en los casos especialmente rebeldes.

En enfermedades especialmente graves, muchas veces recién la extirpación de los ovarios y las trompas de falopio (salpingo-ooforectomía bilateral, anexectomía) es una terapia definitiva.

Los dolores de la menstruación y los sangrados prolongados y más fuertes, que parte de una endometriosis en la musculatura de la matriz (*adenomyosis uteri*), también pueden ser tratados exitosamente con una extirpación del útero.

Estas intervenciones llevan, sin embargo, a la infertilidad y a una menopausia precoz con los problemas asociados, por lo que debe evaluarse bien la utilidad con relación a las desventajas.

Aparte de las intervenciones quirúrgicas invasivas, también se puede considerar una terapia medicamentosa. Ésta se puede utilizar frecuentemente en el caso de una diseminación amplia, que eventualmente no se puede operar completamente, pero también se utiliza en los casos leves o intermedios de la enfermedad. Aparte de la terapia sintomática para el dolor con analgésicos no esteroides (NSAID), se pueden usar para ello en principio cuatro grupos de sustancias:

- (a) anticonceptivos orales combinados (compuestos por estrógenos y gestágenos) (OCs)
- (b) gestágenos
- (c) análogos de GnRH (GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormone [hormona de liberación de gonadotropinas]) y

(d) Danazol®.

Los anticonceptivos orales combinados (a) regulan el desarrollo del ciclo y reducen el flujo menstrual. De allí proviene supuestamente su efectividad en las pacientes con endometriosis. Sin embargo, las pacientes no están muy conformes con este tipo de tratamiento, lo que se debe probablemente a los efectos colaterales por la influencia sobre el metabolismo hormonal y un control insuficiente del dolor. Además nuevos estudios indican que el uso de los principios activos hormonales durante mucho tiempo parece estar asociado con una mayor proporción de endometriosis de infiltración profunda, una forma de endometriosis muy dolorosa.

El uso de OCs para el tratamiento de la endometriosis también se describe en la literatura de patentes. Así, el documento EP 1257280 divulga que drospirenona micronizada es adecuada para el tratamiento de la endometriosis. Se describe allí un párrafo [0045], que composiciones de drospirenona con un bajo contenido de estrógenos o también sin estrógeno, son adecuadas para el tratamiento de la endometriosis. Esto se explica por la propiedad gestagénica de la drospirenona. En el documento EP1257280, se describen como efectivas cantidades de 0,5 a 10 mg de drospirenona. No se divulga nada sobre la duración del tratamiento de la endometriosis con drospirenona en este documento.

En el documento WO 2008/107373 se describen antagonistas de los receptores de mineralocorticoides para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la endometriosis. Aparte del uso de compuestos con efecto puramente antimineralocorticoides, se proponen allí también compuestos que presentan además un efecto en el receptor de progesterona, en el receptor de estrógenos, en el receptor de glucocorticoides y/o en el receptor de andrógenos. En particular, los compuestos divulgados en el documento WO 2008/107373 espironolactona y la drospirenona arriba mencionada presentan también un efecto gestagénico.

El compuesto mencionado en el documento WO 2008/107373 eplerenona como antagonista puro MR muestra una potencia *in vitro* relativamente débil. Se prefieren los antagonistas de MR, que presentan *in vitro* en los ensayos de transactivación, una CI_{50} por lo menos 10 veces menor en comparación con la eplerenona.

Los gestágenos (b) también se usan en la endometriosis. El punto de partida es aquí por un lado la inhibición de la función de los ovarios y por el otro lado la realización de la diferenciación terminal del endometrio, de la decidualización, la que lleva finalmente a la reducción del tejido.

Los gestágenos simulan en el cuerpo un embarazo y crean de este modo una situación hormonal modificada. No se produce una ovulación y la mucosa del útero se retrae. En general, los trastornos de la endometriosis disminuyen dentro de las 6 a 8 semanas.

El MPA de depósito (acetato de medroxiprogesterona) y Visanne® (Dienogest) están aprobados para el tratamiento de la endometriosis. Un efecto analgésico claro de Visanne® aparece recién después de varias semanas de tratamiento (Petraglia et al 2011). No hay indicios de una rápida disminución de los dolores deseada en general. Con el MPA, en base al efecto antiestrogénico del compuesto, puede observarse ya después de una duración de su empleo de 6 meses, una disminución de la masa ósea. Por eso no se debe utilizar en ningún caso durante un período de tiempo mayor de 2 años. Con el tratamiento con Visanne se puede observar como efecto colateral de las propiedades gestagénicas una influencia indeseada sobre el perfil del sangrado (Fachinfo-efectos colaterales).

Los gestágenos influyen en general, aparte de sobre el ciclo hormonal también sobre el perfil del sangrado, con trastornos del sangrado como un efecto colateral frecuente de los gestágenos. Esto se refiere también a sustancias, que son activas en otros receptores hormonales y que presentan al mismo tiempo una actividad gestagénica, como por ejemplo, la espironolactona. Por una angiogénesis defectuosa (nueva formación vascular, un proceso que se produce cíclicamente en el endometrio) durante la decidualización del endometrio, las paredes vasculares se tornan frágiles y se producen los así llamados sangrados por disrupción, que se producen independientemente de un sangrado de menstruación y son característicos de un tratamiento crónico con gestágenos.

Los análogos de la hormona de liberación de gonadotropinas (GnRH) (c) representan el estándar de oro de la terapéutica aprobada en todos los estadios de la endometriosis. Los análogos de GnRH bloquean completamente la glándula pituitaria. El ciclo de la menstruación ya no se realiza. Estas sustancias colocan al cuerpo de la mujer por consiguiente en forma transitoria artificialmente en la menopausia y por lo tanto el tejido de la endometriosis ya no puede sangrar. El tejido se vuelve hipotrofo.

Debido al perfil de efectos colaterales, esta propuesta terapéutica solo es adecuada sin embargo para un uso de corta duración (hasta 6 meses). Así los agonistas de GnRH inducen síntomas postmenopáusicos, tales como oleadas de calor (80-90%), trastornos del sueño (60-90%), sequedad vaginal (30%), cefaleas (20-30%), cambios del humor (10%) y disminución de la densidad ósea, con un mayor riesgo de osteoporosis.

Aparte de los efectos colaterales mencionados, al finalizar el tratamiento dentro de los dos a tres meses, comienza nuevamente el ciclo normal. En más de 60% de las mujeres afectadas, vuelven entonces también los trastornos de la endometriosis, de modo que tiene que evaluarse un nuevo ciclo de tratamiento.

Debido a las desventajas mencionadas, los análogos de GnRH no han logrado hasta ahora una utilización amplia en

el tratamiento de la endometriosis, si bien estos han desplazado a la terapia estándar establecida en los años 70 con Danazol®, un andrógeno gestagénico, en base a un perfil de efectos colaterales un poco mejor.

El Danazol® (d) fue el primer medicamento “clásico” para la endometriosis y hasta los años 70 era el estándar principal. El Danazol®, si se utiliza durante un tiempo prolongado, produce igual que la hormona sexual masculina, una masculinización de la mujer. Como otros efectos colaterales, aparecen los efectos androgénicos conocidos, tales como acné, hiperandrogenismo, hirsutismo y un cambio del tono de voz (irreversible) (Advertencia Fachinfo).

El Danazol®, como también los agonistas de la GnRH, actúan sobre la glándula pituitaria, la que es responsable de la producción de hormonas, las que estimulan a los ovarios. De este modo se detiene la producción de estrógenos en los ovarios.

- 10 Existe, por lo tanto, una necesidad urgente de preparados alternativos, que permiten un tratamiento de la endometriosis no invasivo y que no presenten las desventajas del estado de la técnica.

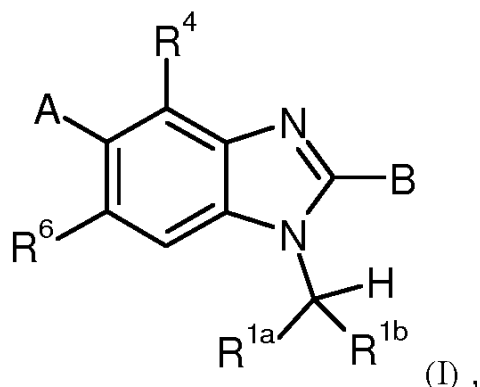
Hasta ahora no se ha aprobado ningún antagonista de EP4 como medicamento. Se han descrito sin embargo antagonistas de EP4 de diversas clases estructurales, los que se diferencian en forma significativa de los compuestos de acuerdo con la invención, por cuanto no presentan su estructura carbazolil-bencimidazol. Así, en los documentos WO 2005/0121508, WO 2005102389 y WO 2005/105733 (Pfizer), se describen, por ejemplo, *N*-bencil-aril-amida, *N*-bencil-heteroarilamida y [(1*H*-bencimidazol-1-il)feniletil]aril- y [(1*H*-bencimidazol-1-il)feniletil]heteroaril-sulfonilcarbarnato para la utilización en dolores, inflamaciones, osteoartritis y artritis reumatoidea. Pfizer describe en los documentos WO 2002032422, WO 2002032900 y WO 2003086371 también estructuras que incluyen bencimidazoles genéricos, sin embargo, en la posición 2 no pueden ser sustituidos por un tríciclo condensado, como carbazol. La tiofen-*N*-bencil-amida en los documentos WO 2008017164 y WO 2009020588, indol-*N*-bencilamida en el documento WO 2007121578 y *N*-[(6,8-dihidro-7*H*-pirrolo[3,4-*g*]quinolin-7-il)-aril]metil]sulfonilamida en el documento WO 2008104055 se refieren a casi el mismo espectro de indicaciones por Merck-Frosst. En el documento WO 2010019796 (Chemietek), se reivindican heterobiciclos sustituidos varias veces, genéricamente en forma muy amplia, en donde las unidades típicas de los compuestos de acuerdo con la invención, carbazol y bencimidazol, no aparecen en los pocos ejemplos y los sustituyentes tricíclicos, como el carbazol, tampoco son mencionados genéricamente. En el documento WO 2004067524 (Pharmagene Laboratories), se describen derivados de furano para el tratamiento de cefaleas y migrañas, en los cuales el anillo furano está unido en forma lineal con otras dos unidades ario- o heteroarilo, en cada caso con seis átomos del anillo.

- 30 EL documento EP2172447 (Astellas Pharma) reivindica genéricamente en forma muy amplia compuestos que puede estar formados por dos heterociclos unidos entre sí directamente, de los cuales sin embargo uno tiene que ser sustituido por un grupo aminocarbonilo y el grupo amino tiene que estar sustituido por un sustituyente que lleva un grupo carboxilo o un grupo sustituto de carboxilo para las indicaciones de insuficiencia renal y nefropatía diabética.

Se describen también compuestos que no son antagonistas de EP4, pero que están estructuralmente relacionados con los compuestos de acuerdo con la invención. El documento US2004/0122046 (Pfizer) se refiere a carbazol, el que está unido directamente a través de la posición 3 con un heterociclo, el que también puede ser bencimidazol, como antagonistas de los receptores de NPY para el tratamiento de la adiposidad. A diferencia de los compuestos de acuerdo con la invención el NH de la unidad bencimidazol tiene que estar obligatoriamente no sustituido y los dos anillos hexagonales de la unidad carbazol no pueden llevar otro sustituyente. Los documentos WO 03/000254 y EP1162196 (Japan Tobacco) reivindican en forma amplia genéricamente heterobiciclos, los que pueden estar unidos directamente con un heterociclo como terapia para la hepatitis C. en caso de que el heterociclo sea un bencimidazol, éste a diferencia de los compuestos de acuerdo con la invención tiene que estar unido en la posición 1 directamente por un enlace con una unidad cicloalquilo o cicloalqueno. Paratek describe en el documento WO 2010/124097 bencimidazoles sustituidos como antiinfecciosos. Sin embargo, el bencimidazol a diferencia de los compuestos de acuerdo con la invención, lleva en la posición 4 un grupo alquilo, el que está sustituido terminalmente con una función de ácido carboxílico, ácido fosfónico o ácido sulfónico o sus derivados; además en la posición 2 está admitido como sustituyente cíclico directo un heterocicloalquilo, pero no un heteroarilo. Partiendo del estado de la técnica descrito, no había ninguna razón para cambiar las estructuras del estado de la técnica de acuerdo con la invención, para obtener estructuras que actúen como antagonistas del receptor EP4.

- 50 El objetivo de la presente invención es, proveer compuestos disponibles *in vivo* y por lo tanto efectivos y estables, que actúen como antagonistas potentes y selectivos del receptor EP4 y que, por lo tanto, sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, tales como por ejemplo, la endometriosis.

Este objetivo se resolvió por medio de los compuestos de la fórmula general I,



en donde

R^{1a} , R^{1b} representan, de modo independiente entre sí, H, alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , alquino C_2-C_5 , cicloalquil $C_3-C_6-(CH_2)_m$, heterocicloalquil $C_3-C_6-(CH_2)_n$, alcoxi C_1-C_5 -alquilo C_1-C_3 , cicloalcoxi C_3-C_6 -alquilo C_1-C_3 , amino-alquilo C_1-C_3 , alquil C_1-C_5 -amino-alquilo C_1-C_3 , dialquil C_1-C_5 -amino-alquilo C_1-C_3 o ciano, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada con preferencia del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolina, azetidina, pirrolidina, piperazina y piperidina y en donde los radicales de alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituidos, igual o diferente con halógeno, alquilo C_1-C_5 , hidroxilo, carboxi, carboxi-alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 -carbonil-alquilo C_1-C_5 o alquil C_1-C_5 -sulfonilo,

R^4 representa H, F, Cl, alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi C_1-C_2 o cicloalquil C_3-C_4 -metilo, en donde la correspondiente unidad de alquilo o cicloalquilo puede estar mono- o polisustituida, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo,

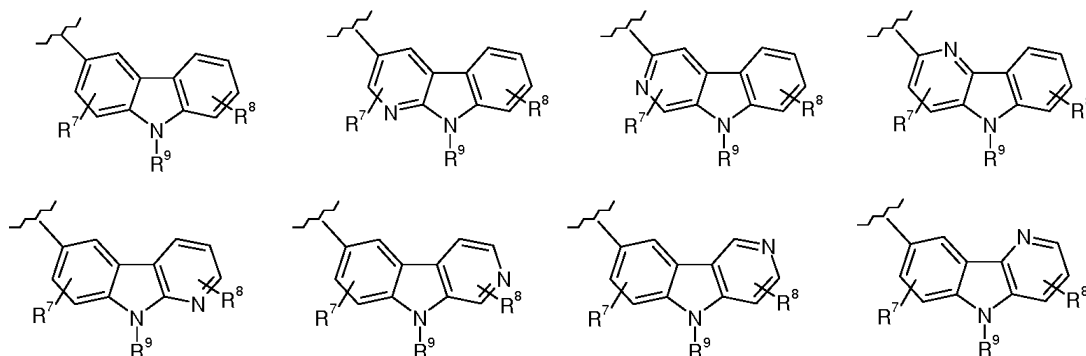
A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H o alquilo C_1-C_2 ,

m es 0, 1, 2 o 3,

n es 0, 1, 2 o 3,

p es 0 y

B está seleccionado de las siguientes estructuras,



R^6 representa H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , CH_3O o CF_3O ,

R^7 , R^8 de modo independiente entre sí, representan en cada caso H, F, Cl, ciano, SF_5 , alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi C_1-C_2 o cicloalquil C_3-C_4 -metilo, en donde la correspondiente unidad de alquilo o cicloalquilo puede estar mono- o polihalogenada, y

R^9 representa alquilo C_1-C_5 , alqueno C_2-C_5 , alquino C_2-C_5 , cicloalquil $C_3-C_6-(CH_2)_n$, heterocicloalquil $C_3-C_6-(CH_2)_n$, o alcoxi C_1-C_7 -alquilo C_2-C_5 , en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, morfolina, pirrolidina y piperidina y en donde las unidades de alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituidas, igual o diferente, con halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o carboxi,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina, para la preparación de medicamentos.

Los compuestos siguiente son los compuestos de la fórmula (I) y sus estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos, hidratos, sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 5 Como sales se prefieren en el marco de la presente invención las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención. También están comprendidas las sales que en sí no son apropiadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, se pueden usar para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

- 10 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención comprenden sales por adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

- 15 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases usuales, como por ejemplo, y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivados de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo, y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

- 20 Como solvatos se denominan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención, aquellos que tanto en estado sólido como líquido, por coordinación con moléculas de solventes, forman un complejo. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los cuales la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, en el marco de la presente invención, se prefieren los hidratos.

- 25 Los compuestos según la invención, dependiendo de su estructura, pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, inclusive los de los atropoisómeros). La presente Invención comprende por lo tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas correspondientes. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, se pueden aislar de manera conocida los componentes unitarios de los estereoisómeros; preferentemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, especialmente la
30 cromatografía de HPLC en fase aquiral o quiral.

Si los compuestos según la invención pueden presentarse en forma tautomérica, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

- La presente Invención comprende también todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la invención. Por variante isotópica de un compuesto según la invención se entiende aquí un compuesto, en el cual por
35 lo menos un átomo dentro del compuesto según la invención es intercambiado por otro átomo del mismo número ordinal, sin embargo con otra masa atómica que la masa atómica con la que se encuentra usualmente o principalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en el compuesto según la invención, son los de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I .
40 Determinadas variantes isotópicas de un compuesto según la invención, como especialmente aquellos en los cuales se encuentran incorporados uno o más isótopos radioactivos, pueden ser útiles, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o de la distribución del principio activo en el cuerpo, en base a la capacidad de preparación y detección comparativamente sencilla son adecuados para ello en particular los compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Además, la incorporación de isótopos, como por ejemplo, de deuterio, pueden brindar
45 determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, como por ejemplo, una prolongación del tiempo de vida media en el cuerpo o una reducción de la dosis efectiva necesaria; tales modificaciones de los compuestos según la invención pueden representar, por lo tanto eventualmente también una forma de realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos según la invención pueden ser preparadas de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en el arte, así, por
50 ejemplo, según los métodos descriptos más abajo y las indicaciones dadas en los ejemplos de realización, en los cuales se usan modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y compuestos de partida correspondientes.

- Otro objeto de la presente invención son todas las formas cristalinas y polimórficas posibles de los compuestos según la invención, en donde los polimorfos pueden estar presentes o bien como polimorfos individuales o como una
55 mezcla de varios polimorfos en todos los rangos de concentración.

La presente invención comprende además también los profármacos de los compuestos según la invención. El concepto "profármacos" denota aquí compuestos que también pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que sin embargo, durante su tiempo de permanencia en el cuerpo se transforman en los compuestos según la

invención (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente).

Los compuestos según la invención son nuevos y tienen un efecto antagonista del receptor EP4 y sirven, entre otros, para el tratamiento de la endometriosis.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes, siempre que no se especifique otra cosa, tienen el siguiente significado:

Alquilo representa un radical hidrocarbonado monovalente saturado, lineal o ramificado con al menos 1 y como máximo 7 átomos de carbono (alquilo C₁-C₇). Una limitación opcionalmente realizada del rango para la cantidad de los átomos de carbono se puede reconocer directamente del prefijo delante de 'alquilo', por ejemplo, alquilo C₁-C₃ significa que solo son admisibles grupos alquilo con 1, 2 o 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se han de mencionar:

metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos con flúor.

Alquenilo y alquinilo designan radicales hidrocarbonados monovalentes insaturados lineales o ramificados que se derivan de los grupos alquilo previamente mencionados presentando el radical al menos dos átomos de carbono y reemplazando un enlace simple entre dos átomos de carbono provistos con la cantidad apropiada de átomos de hidrógeno por un enlace doble o un enlace triple. A modo de ejemplo, se han de mencionar: vinilo, alilo, buten-1-ilo para alquenilo y etinilo, propargilo, pentin-1-ilo para alquinilo. La cantidad de átomos de carbono resulta del prefijo, por ejemplo, alquenilo C₂-C₅ significa un grupo alquenilo con 2 a 5 átomos de carbono.

Alcoxi representa un radical alquiléter saturado, lineal o ramificado de la fórmula alquil-O con al menos 1 y como máximo 7 átomos de carbono (alcoxi C₁-C₇) como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y heptiloxi. Los radicales alcoxi pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos con flúor.

Alcoxialquilo representa un radical alquilo sustituido con alcoxi, en donde alcoxi C_n-alquilo C_m significa que, en este caso, la parte alcoxi presenta n átomos de carbono y la parte alquilo, a través del cual está unido el radical, presenta m átomos de carbono.

Cicloalcoxi representa un radical cicloalquil C₃-C₆-O, en donde cicloalquilo C₃-C₆ posee el siguiente significado indicado.

Cicloalquilo C₃-C₆ designa radicales alquilo monocíclicos con 3 a 6 átomos de carbono, en donde la cantidad de átomos del anillo puede estar modificada, tal como se demuestra en los índices (por ejemplo, cicloalquilo C₄-C₅ 4 o 5 átomos del anillo). A modo de ejemplo, se han de mencionar: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los radicales cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos con flúor.

Cicloalcoxialquilo representa un radical alquilo sustituido con un cicloalcoxi, en donde cicloalcoxi C_n-alquilo C_m significa que, en este caso, la parte de cicloalcoxi presenta n átomos de carbono y la parte alquilo, a través de la que está unido el radical, presenta m átomos de carbono.

Aminoalquilo representa un radical alquilo sustituido con un grupo amino, en donde amino-alquilo C_n significa que el grupo alquilo presenta n átomos de carbono.

Alquilamino representa un radical amino sustituido con un grupo alquilo, en donde, por ejemplo, alquil C₁-C₅-amino significa un radical amino sustituido con un grupo alquilo que posee 1 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se han de mencionar: metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, *ter*-butilamino, pentilamino, hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-propilamino, *N-ter*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-pentilamino y *N*-hexil-*N*-metilamino.

Dialquilamino representa correspondientemente un radical amino sustituido con dos grupos alquilo seleccionados de modo independiente. A modo de ejemplo, se han de mencionar: *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-propilamino, *N*-isopropil-*N*-propilamino, *N-ter*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N*-pentilamino y *N*-hexil-*N*-metilamino.

Alquilaminoalquilo o bien dialquilaminoalquilo representa un grupo alquilo que está sustituido con un grupo alquilamino o bien un grupo dialquilamino. Así, por ejemplo, dialquil C₁-C₅-amino-alquilo C₁-C₃ significa un grupo alquilo que presenta uno a tres átomos de carbono, que está sustituido con un grupo amino, que, a su vez, está sustituido con dos grupos alquilo seleccionados de modo independiente, que presenta uno a cinco átomos de carbono. A modo de ejemplo, se han de mencionar: *N*-metilamino-metilo, *N*-metilamino-etilo, *N*-metilamino-propilo, *N,N*-dimetilamino-metilo, *N,N*-dimetilamino-etilo, *N,N*-dimetilamino-propilo, *N,N*-dietilamino-metilo, *N,N*-dietilamino-

etilo, *N*-etil-*N*-metilamino-metilo, *N*-metil-*N*-propilamino-metilo, *N*-etil-*N*-metilamino-etilo, *N*-metil-*N*-propilamino-etilo.

Carboxialquilo representa un radical alquilo sustituido con un grupo carboxilo, en donde carboxi-alquilo C₁-C₅ significa que el radical alquilo, al que está unido el grupo carboxilo, puede presentar uno a cinco carbonos. A modo de ejemplo, se han de mencionar: carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo y carboxipentilo.

- 5 Alquilcarbonilo o bien cicloalquilcarbonilo o bien aril-(CH₂)_r-carbonilo o bien piridil-(CH₂)_r-carbonilo representa un grupo alquilo que se une a través de un grupo carbonilo CO o bien grupo cicloalquilo o bien grupo arilo o bien grupo piridilo.

Aril-(CH₂)_r-sulfonilo o bien piridil-(CH₂)_r-sulfonilo representa un radical aril-(CH₂)_r-SO₂ o bien piridil-(CH₂)_r-SO₂.

- 10 Alcoxycarbonilalquilo representa un radical alquilo sustituido con un grupo alcoxycarbonilo, en donde alcoxi C₁-C₅-carbonil-alquilo C₁-C₅ significa que el radical alcoxi puede presentar uno a cinco átomos de carbono y está unido a través de su átomo de oxígeno con el grupo carbonilo que, a su vez, está unido con el radical alquilo, que puede presentar, independientemente del radical alcoxi, uno a cinco carbonos. A modo de ejemplo, se han de mencionar: metoxycarbonil-metilo, etoxycarbonil-metilo, metoxycarbonil-etilo, etoxycarbonil-etilo, metoxycarbonil-propilo, etoxycarbonil-propilo, metoxycarbonil-butilo, etoxycarbonil-butilo, propoxycarbonil-metilo, butoxycarbonil-metilo, ter.-butoxycarbonil-metilo, neopentiloxycarbonil-metilo.

Alquilsulfonilo representa un radical alquil-SO₂, en donde el radical alquilo puede poseer uno a cinco átomos de carbono.

Alquilsulfonimidoilo o bien cicloalquilsulfonimidoilo representa un grupo alquilo o bien cicloalquilo que se une luego, en cada caso, con un radical sulfoximino S(O)(NH).

- 20 Heterociclilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo de 3 a 6 miembros designa radicales alquilo monocíclicos que poseen 3 a 6 átomos del anillo, en donde la cantidad de átomos del anillo puede modificarse, tal como se indica en los índices (por ejemplo, heterocicloalquilo C₄-C₅ significa 4 o 5 átomos del anillo) y que contienen en lugar de uno o varios átomos de carbono del anillo uno o varios heteroátomos tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno o un heterogrupa como -S(O)-, -SO₂-. La valencia de unión puede estar en cualquier átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno.

A modo de ejemplo, se han de mencionar: azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, 1,4-diazepano, morfolino, tiomorfolino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 2-oxo-oxazolidino. Los radicales heterociclilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos con flúor, hidróxido, metoxi o bien con oxo.

Por halógeno se han de entender, en cada caso, flúor, cloro o bromo.

- 30 Un radical de C₆-C₁₀ miembros significa fenilo o naftilo. Éste puede estar opcionalmente monosustituído con flúor, cloro o bien un grupo metilo.

Por un radical heteroarilo C₅-C₁₀ se han de entender sistemas de anillos mono- o bicíclicos que contienen en cada caso 5 - 10 átomos del anillo y que pueden contener en lugar del carbono uno o varios heteroátomos iguales o diferentes tales como oxígeno, azufre o nitrógeno. La valencia de unión puede estar en cualquier átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno. A modo de ejemplo, se han de mencionar: tienilo, tiazolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, ftalidilo, tioftalidilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, azocinilo, indolizino, purinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, quinolizino, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, pteridinilo. El radical heteroarilo de C₅-C₁₀ miembros puede estar opcionalmente monosustituído con flúor, cloro o bien un grupo metilo.

Si está contenida una función básica, serán apropiadas las sales fisiológicamente tolerables de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, entre otros.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde

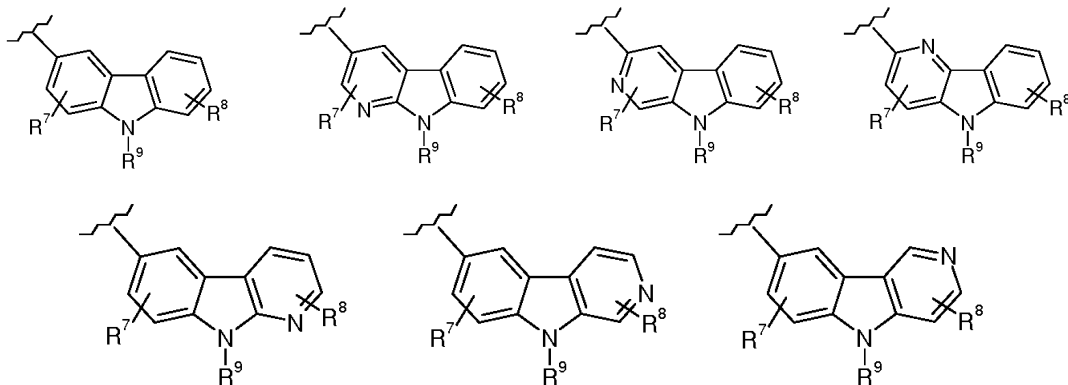
- R^{1a} representa H o alquilo C₁-C₅,
- 45 R^{1b} representa H, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_m, heterocicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_n, alcoxi C₁-C₅-alquilo C₁-C₃ o dialquil C₁-C₅-amino-alquilo C₁-C₃, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada con preferencia del grupo compuesto por oxetano, tetrahidrofuranilo, 1,4-dioxano, morfolino y pirrolidino y en donde los radicales alquilo o cicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituídos, igual o diferente con alquilo C₁-C₅, hidróxido, o alquil C₁-C₅-sulfonilo,
- 50 R⁴ representa H, F, Cl, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂,
- A representa RO-CO(CH₂)_p, en donde R representa H o alquilo C₁-C₂,

m es 0 o 1,

n es 0 o 1,

p es 0 y

B está seleccionado de las siguientes estructuras,



R⁶ representa H, F, CH₃ o CH₃O,

R⁷, R⁸ representan, en cada caso, de modo independiente entre sí, H, F, Cl, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_n o alcoxi C₁-C₇-alquilo C₂-C₅,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde

R^{1a} representa H o metilo,

R^{1b} representa H, alquilo C₁-C₂, vinilo, ciclopropil-(CH₂)_m, heterocicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_n, metoxi-alquilo C₁-C₂ o (N,N-dimetilamino)metilo, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada con preferencia del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina y pirrolidina y en donde los radicales alquilo o cicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituídos, igual o diferente con metilo, hidroxilo, o metilsulfonilo,

R⁴ representa H, F, Cl, metilo o metoxi,

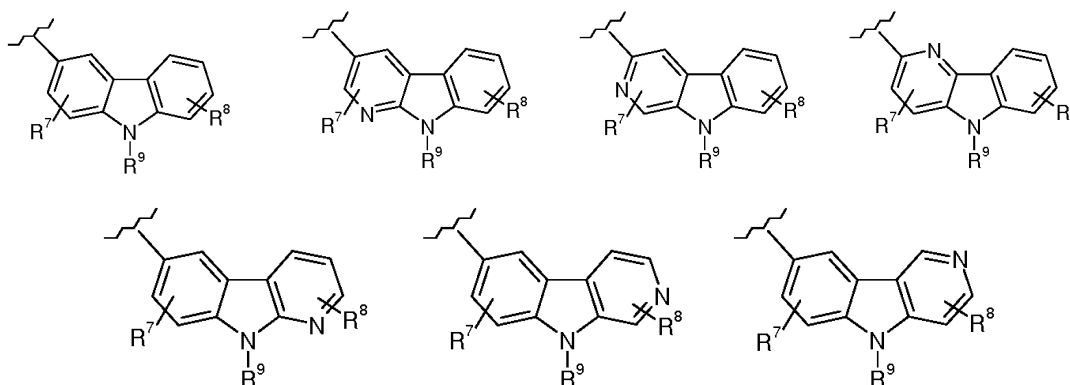
A representa RO-CO(CH₂)_p, en donde R representa H o alquilo C₁-C₂

m es 0 o 1,

n es 0 o 1,

p es 0 y

B está seleccionado de las siguientes estructuras,



R⁶ representa H, F, CH₃ o CH₃O,

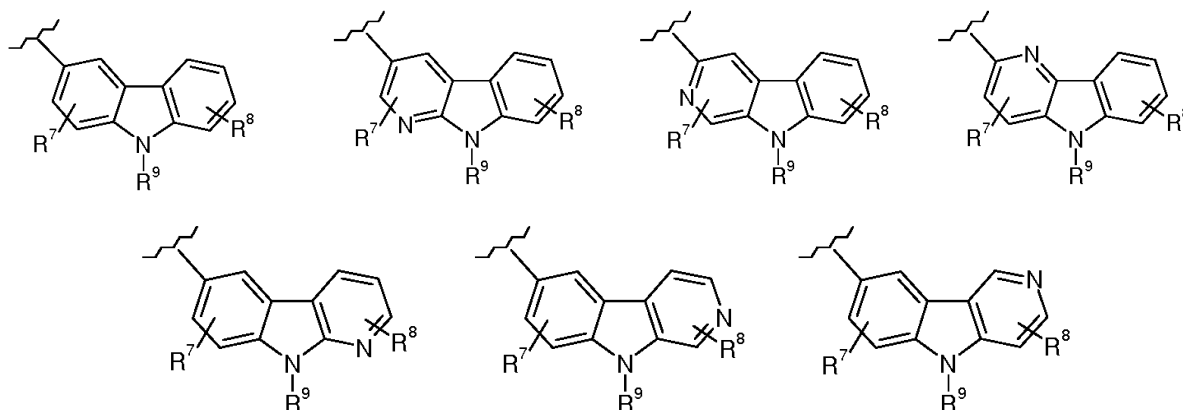
R^7 , R^8 representan en cada caso, de modo independiente entre sí, H, F, Cl, metilo o metoxi, y

R^9 representan alquilo C_1-C_3 , alilo, propargilo, cicloalquil $C_3-C_4-(CH_2)_n$ o metoxietilo,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en los que

- 5 R^{1a} representa H o metilo,
 R^{1b} representa H, alquilo C_1-C_2 , vinilo, ciclopropil- $(CH_2)_m$, heterocicloalquil $C_3-C_6-(CH_2)_n$, metoxi-alquilo C_1-C_2 o (N,N-dimetilamino)metilo, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada con preferencia del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina y pirrolidina y en donde los radicales alquilo o cicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituídos,
- 10 R^4 representa H, F, Cl, metilo o metoxi,
A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H,
m es 0 o 1,
n es 0 o 1,
- 15 p es 0 y
B está seleccionado de las siguientes estructuras,

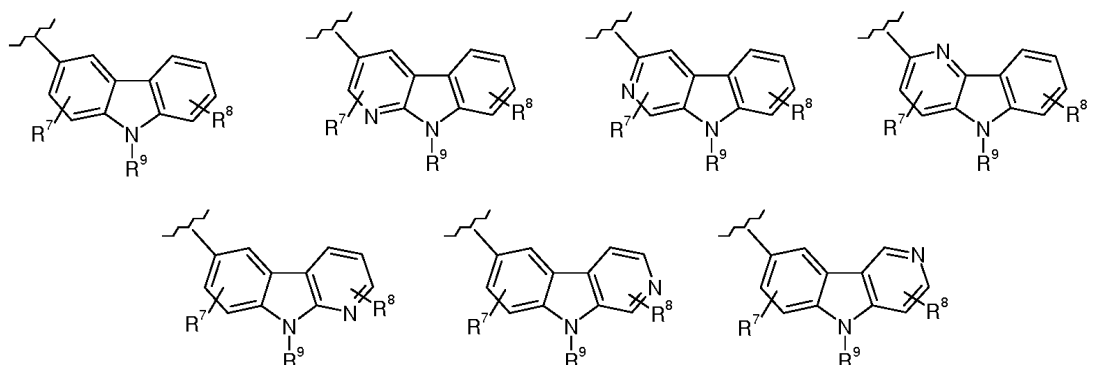


- 20 R^6 representa H, F, CH_3 o CH_3O ,
 R^7 , R^8 representan en cada caso, de modo independiente entre sí, H, F, Cl, metilo o metoxi, y
 R^9 representa alquilo C_1-C_3 , alilo, propargilo, cicloalquil $C_3-C_4-(CH_2)_n$ o metoxietilo,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en los que

- 25 R^{1a} representa H,
 R^{1b} representa metoximetilo,
 R^4 representa H, F, Cl, metilo o metoxi,
A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H,
n es 0 o 1,
p es 0 y
- 30 B está seleccionado de las siguientes estructuras,



R^6 representa H, F, CH_3 o CH_3O ,

R^7, R^8 representan en cada caso, de modo independiente entre sí, H, F, Cl, metilo o metoxi, y R^9 representa alquilo C_1-C_3 , alilo, propargilo, cicloalquil $C_3-C_4-(CH_2)_n$ o metoxietilo,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

- 5 R^{1a} representa H, y
 R^{1b} representa metoxi-alquilo C_1-C_2 .

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R^{1a} representa H, y
 R^{1b} representa metoximetilo.

- 10 Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R^4 representa H o alquilo C_1-C_2 .

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R^4 representa H.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

- 15 R^4 representa alquilo C_1-C_2 .

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R^4 representa metilo.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R^6 representa H.

- 20 Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H o alquilo C_1-C_2 y es $p = 0$.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H y es $p = 0$.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

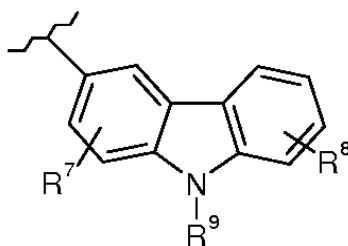
- 25 A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa alquilo C_1-C_2 y es $p = 0$.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa metilo y es $p = 0$.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

B representa



30

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R^7, R^8 representan en cada caso, de modo independiente entre sí, H, Cl o metilo.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁷ representa H.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁸ representa H, Cl o metilo.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

5 R⁸ representa H.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁸ representa Cl.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁸ representa metilo.

10 Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁹ representa alquilo C₁-C₃.

Igualmente se divulgan los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁹ representa etilo.

Los siguientes compuestos según la presente invención se prefieren muy especialmente:

- 15 1. 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
2. ácido 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
3. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
4. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
5. 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
- 20 6. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
7. 4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
8. ácido 4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
9. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
10. ácido 2-(9-etil-7-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 25 11. ácido 2-(9-etil-5-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
12. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
13. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
14. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
15. ácido 2-(9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 30 16. ácido 2-(9-alil-9H-carbazol-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
17. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
18. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-[9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
19. ácido 2-[9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
20. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
- 35 21. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
22. ácido 2-(5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
23. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
24. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
25. 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
- 40 26. ácido 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
27. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-hidroxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
28. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-isopropil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
29. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-isopropil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
30. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 45 31. 1-etil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
32. ácido 2-(9-alil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
33. 1-(2-metoxietil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
34. ácido 1-(2-metoxietil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
35. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
- 50 36. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
37. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico
38. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
39. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico
40. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

41. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
42. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-beta-carbolin-6-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
43. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(5-etil-5H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
44. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 5 45. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
46. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
47. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico
48. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
49. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 10 50. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
51. ácido 1-(2-ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
52. ácido 1-(2-metoxietil)-2-(9-propil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
53. ácido 1-(2-metoxietil)-2-[9-(prop-2-in-1-il)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
54. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-propil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 15 55. ácido 1-[(2,2-dimetilciclopropil)metil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
56. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
57. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
58. ácido 2-[9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
59. ácido 2-[9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 20 60. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
61. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-1-metil-9H-beta-carbolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
62. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
63. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
64. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 25 65. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
66. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(metilsulfonyl)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
67. ácido 1-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
68. ácido 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
69. ácido 1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 30 70. ácido 1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
71. ácido 2-(9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
72. ácido 2-(6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
73. ácido 2-(8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I), para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

En el modelo animal de endometriosis preventivo se mostró por primera vez para los antagonistas de EP4 que utilizando el compuesto de acuerdo con la invención en el rango de dosis después de la administración subcutánea (Figura 1) así como después de la administración oral (Figura 2) se observa una reducción significativa de las lesiones endometriales y un efecto inmunomodulador *in vivo*. Con ello se tratan 2 aspectos sustanciales de la endometriosis a través de la utilización de los compuestos presentados. El efecto inmunomodulador se identificó por 2 características:

- 1) la infiltración observada en el grupo control de neutrófilos en las lesiones no se observó en los grupos de dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg (Figura 1, experimento s.c.);
- 2) en un análisis de FACS del líquido peritoneal, que se recolectó en el marco del corte, se pudo demostrar una reducción significativa de la activación de macrófagos en el grupo de dosis alta (Figura 3). No hubo influencia sobre el ciclo hormonal de los animales. No se determinaron daños gastrointestinales después de una aplicación de 28 días en el rango de dosis mencionado. En total, el estudio histopatológico del estómago, intestino delgado, riñón, hígado y corazón de los animales del ensayo después de 28 días de tratamiento no presentó diferencias con respecto a los órganos del grupo control.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I se unen al receptor EP4 y tienen un efecto antagonista.

Objeto de la presente invención son por lo tanto los compuestos de la fórmula (I), que tienen un efecto antagonista del receptor EP4, para el tratamiento y/o la prevención de la endometriosis, de los leiomiomas uterinos, de los trastornos de sangrado uterinos, en donde en el caso de los trastornos del sangrado puede tratarse de un sangrado fuerte y prolongado, sangrados irregulares temporalmente así como también dolores, de la dismenorrea, del cáncer, en donde en el caso de las enfermedades cancerígenas se puede tratar de cáncer de pulmón, de intestino, de mama, de piel, de próstata, de esófago y leucemia, de arteriosclerosis y de enfermedades del riñón poliquístico.

También es objeto de la presente invención el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades. Se puede tratar aquí del tratamiento y/o la prevención de la endometriosis, de leiomiomas uterinos, de los trastornos de sangrado uterinos, en donde en el caso de los trastornos del sangrado puede tratarse de un sangrado fuerte y prolongado, sangrados irregulares temporalmente así como también dolores, de la dismenorrea, del cáncer, en donde en el caso de las

enfermedades cancerígenas se puede tratar de cáncer de pulmón, de intestino, de mama, de piel, de próstata, de esófago y leucemia, de arteriosclerosis y de enfermedades del riñón poliquístico.

El efecto antagonista puede ser determinado por un test de antagonismo (ver Ejemplo 3.2.1 de los ejemplos biológicos). Así, por ejemplo, el compuesto de acuerdo con la invención 4 se une con un valor CI_{50} de aprox. 6 nM al receptor EP4.

Por antagonistas deben entenderse aquellas moléculas que se unen a sus receptores correspondientes y los cuales inhiben la iniciación de la vía de transducción de señales acoplada al receptor por medio del o de los ligandos que existen naturalmente. Comúnmente los antagonistas compiten con los ligandos del receptor que existen naturalmente por la unión al receptor. Pero también son posibles otras modificaciones del receptor por moléculas que evitan que se activen las vías de transducción de señales acopladas con el receptor por el o los ligandos que existen naturalmente (por ejemplo, modificaciones estéricas del receptor, no competitivas).

Preferentemente, los antagonistas se unen en forma reversible a sus receptores correspondientes.

El antagonista de EP4 tiene una afinidad preferida por el receptor EP4 en comparación con cualquier otro subtipo de EP. El antagonismo se mide en presencia del agonista natural (PGE2).

También son un objeto de la presente invención en base al efecto antagonista del receptor EP4 los medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, entre las cuales se pueden mencionar las enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades cardíacas/circulatorias, enfermedades angiogénicas, trastornos de la contracción uterina, dolor agudo y crónico, enfermedades inflamatorias, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes, enfermedades/terapias inmunodependientes, enfermedades nefrológicas, enfermedades oftalmológicas.

Por enfermedades infecciosas se entienden las enfermedades producidas por parásitos unicelulares (por ejemplo, *Klebsiella*, *Streptococcus*). En las enfermedades infecciosas los medicamentos pueden actuar en forma inmunomodular, de tal modo que las enfermedades pueden ser tratadas en forma profiláctica (reducción del riesgo de infección, como por ejemplo, en los trasplantes de médula) o terapéutica. Por cáncer se entienden tumores sólidos y leucemias; por infecciones virales, por ejemplo, infecciones por Cytomegalovirus, hepatitis, hepatitis B y C y enfermedades por HIV; por enfermedades cardíacas/circulatorias, enfermedad isquémica por reperfusión, estenosis, arterioesclerosis, reestenosis, artritis, síndrome de Kawasaki y aneurismas; por enfermedades angiogénicas se entienden, aparte de endometriosis la fibrosis y fibroides en el útero; por trastornos de la contracción uterina, por ejemplo, trastornos de la menstruación; por dolor, por ejemplo, hiperalgesia inflamatoria, artritis, artrosis, dolor neuropático, gota, dolor visceral, dolor de espalda, cefaleas, migraña, dolor de dientes, dolores por quemadura solar y dolores por lesiones de quemaduras, por enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades intestinales inflamatorias; por enfermedades neuroinflamatorias y neurodegenerativas, por ejemplo, esclerosis múltiple, Alzheimer, Parkinson, ALS, accidente cerebrovascular; por enfermedades/terapias inmunodependientes, por ejemplo, trasplantes, en los cuales una inmunomodulación aumenta el éxito de la terapia; por enfermedades autoinmunes, por ejemplo, la enfermedad oftalmológica Morbus Basedow, y por enfermedades nefrológicas, enfermedades poliquísticas del riñón, glomerulonefritis.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser mezclados con los agentes auxiliares farmacéuticos usuales. Los antagonistas de EP4 se formulan de manera conocida por el experto en el arte.

También es un objeto de la presente Invención el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para la preparación de un medicamento.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención, con sustancias adecuadas para la formulación y vehículos.

La dosis terapéuticamente activa depende del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual, el tipo de preparación y el momento y el intervalo en el cual se realiza la aplicación. Un rango de dosis típico para una mujer con 70 kg de peso se encuentra entre 1-500 mg/día, preferentemente entre 5 y 20 mg/ día.

Otro objeto de la presente invención se refiere a medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y por lo menos uno o más otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de la endometriosis. Como principios activos adecuados para la combinación se pueden mencionar a modo ilustrativo y preferentemente: moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), antagonistas del receptor de estrógenos (ER), inhibidores de la aromataza, inhibidores de 17β -HSD1, inhibidores de la esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), modulares selectivos del receptor de andrógenos (SARMs), andrógenos, inhibidores de la 5α -reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRMs), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP) así como los inhibidores de las MAP quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de la proteína quinasa B (PKB $\alpha/\beta/\gamma$; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinositida-3-quinazas (PI3K), inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señales inducidas por hipoxia (inhibidores de HIF1 α , activadores de las prolihidroxilasas), inhibidores de la histona

desacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor de la prostaglandina F (FP) (PTGFR), antagonistas del receptor de neuroquinina 1, paracetamol, inhibidores selectivos de COX2 y/o inhibidores no selectivos de COX1/COX2.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I (o sales por adición fisiológicamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos de éstos) y el uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos, en particular para las indicaciones antes mencionadas.

5

Los compuestos pueden ser usados, tanto después de la administración oral como también parenteral, para las indicaciones antes mencionadas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar en forma sistémica y/o local. Para tal fin pueden ser aplicados de manera adecuada, como por ejemplo, en forma oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, óptica o como implante o stent.

10

Para estas vías de aplicación los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en las formas de aplicación adecuadas.

La dosificación de los compuestos de la fórmula general I debería ser en estos preparados del 0,01% al 20%, para obtener un efecto farmacológico suficiente.

15

La dosificación de los principios activos puede variar según la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad que se está tratando y factores similares. El tratamiento puede realizarse mediante dosificaciones individuales o mediante una multiplicidad de dosificaciones durante un período de tiempo prolongado. La dosis diaria es de 0,5 - 1000 mg, preferentemente 50 - 200 mg, en donde la dosis puede ser administrada de una sola vez como dosis individual o subdividida en 2 o más dosis diarias.

20

Como sistemas vehículos se pueden usar también agentes auxiliares tensioactivos tales como sales de los ácidos gálicos o fosfolípidos de origen animal o vegetal, pero también mezclas de estos, tales como liposomas o sus componentes.

Las formulaciones y formas de administración antes descritas también son objeto de la presente invención.

25

Si el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I contiene otros principios activos, estos pueden estar formulados en una forma de aplicación conjunta o eventualmente también como preparado combinado.

Para la administración oral son adecuadas las formas de administración que brindan en forma rápida y/o modificada los compuestos a usar de acuerdo con la invención, que actúan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven en forma retardada o recubrimientos insolubles que controlan la liberación del compuesto a usar de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/obleas que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, granulados, pellets, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

30

La administración parenteral puede realizarse sin el paso de resorción (por ejemplo, en forma endovenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o con una resorción (por ejemplo, en forma intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otros, los preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

35

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas medicamentosas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o sprays nasales, comprimidos a administrar en forma lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, Supositorios, preparados óticos u oftalmológicos, tinturas, cápsulas y supositorios vaginales, tampones, pesarios intrauterinos, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, suspensiones cristalinas, soluciones inyectables acuosas y oleosas, preparados de depósito, pomadas, pomadas grasas, geles, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes, espirales intrauterinas, anillos vaginales o stents.

45

Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral y la endovenosa.

Los compuestos a utilizar de acuerdo con la invención pueden ser transformados en las formas de administración indicadas más arriba. Esto se puede realizar de manera conocida por medio del mezclado con agentes auxiliares farmacéuticamente inertes, no tóxicos. Entre estos agentes auxiliares se pueden mencionar, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o reticulantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), ligantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos,

50

como por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, comúnmente junto con uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos, así como su uso para los fines arriba indicados.

- 5 Para la administración oral, la cantidad por día es de aprox. 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal. La cantidad a administrar de un compuesto de la fórmula general I oscila dentro de un amplio rango y puede cubrir cada cantidad efectiva. Dependiendo del estado a tratar y del tipo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser de 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal por día.

- 10 No obstante, puede ser necesario eventualmente apartarse de las cantidades mencionadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual con respecto al principio activo, el tipo de preparado y el momento o el intervalo en el cual se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos que la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior arriba indicado. En el caso de la administración de grandes cantidades puede recomendarse distribuir las en varias dosis individuales en el día.

- 15 Los datos en porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, en tanto no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de solventes, las relaciones de dilución y los datos de concentraciones de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

- 20 También es objeto de la presente invención el uso de las sustancias de acuerdo con la invención como antagonistas del receptor EP4 para la prevención y el tratamiento directo de enfermedades que se encuentran originalmente relacionadas con el receptor EP4 o de enfermedades que pueden ser tratadas por una influencia del receptor EP4.

Las prostaglandinas tienen un rol importante en la angiogénesis (Sales, Jabbour, 2003, *Reproduction* 126, 559 - 567; Kuwano et al., 2004, *FASEB J.* 18, 300-310; Kamiyama et al., 2006, *Oncogene* 25, 7019-7028; Chang et al., 2005, *Prostaglandins & other Lipid Mediators* 76, 48-58).

- 25 Las prostaglandinas tienen un rol importante en la contracción uterina, contracciones demasiado fuertes son las responsables de los trastornos de la menstruación (Sales, Jabbour, 2003, *Reproduction* 126, 559 - 567). Las prostaglandinas y aquí especialmente el receptor EP4 y de EP2 han sido relacionados con fuertes sangrados menstruales (Smith et al., 2007 (*Human Reproduction*, Vol. 22, No. 5 pp. 1450-1456).

- 30 Un objeto de la presente invención es el uso de sustancias de la fórmula general I para la prevención y el tratamiento de los trastornos menstruales y fuerte sangrado menstrual así como dolores durante la menstruación. Los fibroides (miomas) son tumores benignos en el útero con alta proporción de diseminación. A través de la estimulación de la aromatasa por una vía de señales mediadas por PGE2/cAMP, así como por otros mecanismos posibles, hay una relación con el metabolismo de prostaglandinas (Imir et al., 2007, *J Clin Endocrinol Metab* 92, 1979-1982).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para la prevención y el tratamiento de los fibroides (miomas).

- 35 Los resultados de investigaciones crecientes demuestran también la importancia de los receptores de EP, en una multiplicidad de tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, carcinoma de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de piel), lo que permite llegar a la conclusión de las posibilidades futuras del uso de los moduladores (antagonistas o agonistas) del receptor EP4 para la terapia y la prevención (profiláctica y/o adyuvante) del cáncer (Fulton et al., 2006, *Cancer Res*; 66(20): 9794-7; Hull et al., 2004, *Mol Cancer Ther*; 3(8):1031-9; Wang et al., 2004, *Seminars in Oncology*, Vol 31, No 1, Suppl 3: pp 64-73).

- 40 Un objeto de la presente invención es también el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y la prevención de las enfermedades cancerígenas.

- 45 La activación de las células endoteliales tiene un rol importante en el proceso patológico de la arterioesclerosis. Nuevas investigaciones muestran una participación del receptor EP4 (Minami et al., 2008, *J Biol Chem.*, Apr 11;283(15):9692-703. Epub 2008 Feb 12).

Un objeto de la presente invención es también el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y la prevención de la arterioesclerosis.

- 50 Nuevas publicaciones científicas muestran que en las enfermedades neurodegenerativas, neuroinflamatorias e isquémicas (Alzheimer, Parkinson, ALS, accidente cerebrovascular) las prostaglandinas y el receptor EP4 representan importantes componentes del transcurso de la enfermedad (Hoshino et al., 2007, *J Biol Chem.*; 282(45): 32676-88; Cimino et al., 2008, *Current Medicinal Chemistry*, 1863-1869).

La esclerosis múltiple es una inflamación crónica del sistema nervioso. Las prostaglandinas, especialmente la PGE2 y los efectos mediados a través del receptor EP4 son relacionados originalmente con los procesos patológicos en la esclerosis múltiple (Palumbo et al., 2011, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 85: 29-35; Kihara

et al., 2009, Proc Natl Acad Sci U. S. A, 106, Nr. 51: 21807-21812).

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser mezclados con los agentes auxiliares farmacéuticos usuales. Los antagonistas de EP4 se formulan de manera conocida por el experto en el arte.

5 También es un objeto de la presente invención el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para la preparación de un medicamento.

También es un objeto de la presente invención son medicamentos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención, con sustancias adecuadas para la formulación y vehículos.

10 La dosis terapéuticamente activa depende del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual, el tipo de preparación y el momento y el intervalo en el cual se realiza la aplicación. Un rango de dosis típico para una mujer con 70 kg de peso se encuentra entre 1-500 mg/día, preferentemente entre 5 y 20 mg/ día.

15 Otro objeto de la presente invención se refiere a medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y por lo menos uno o más otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o la prevención de la endometriosis. Como principios activos adecuados para la combinación se pueden mencionar a modo ilustrativo y preferentemente: moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), antagonistas del
20 receptor de estrógenos (ER), inhibidores de la aromatasa, inhibidores de 17 β -HSD1, inhibidores de la esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARMs), andrógenos, inhibidores de la 5 α -reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRMs), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP) así como los inhibidores de las MAP quinasas (Mkk3/6,
20 Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de la proteína quinasa B (PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinositida-3-quininas (PI3K), inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señales inducidas por hipoxia (inhibidores de HIF1 α , activadores de las proilhidroxilasas), inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor de la prostaglandina F (FP) (PTGFR), antagonistas del receptor de neuroquinina 1, paracetamol, inhibidores selectivos de COX2 y/o inhibidores no selectivos de COX1/COX2.

25 La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I (o sales por adición fisiológicamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos de éstos) y el uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos, en particular para las indicaciones antes mencionadas.

Los compuestos pueden ser usados, tanto después de la administración oral como también parenteral, para las indicaciones antes mencionadas.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar en forma sistémica y/o local. Para tal fin pueden ser aplicados de manera adecuada, como por ejemplo, en forma oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, óptica o como implante o stent.

Para estas vías de aplicación los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en las formas de aplicación adecuadas.

35 La dosificación de los compuestos de la fórmula general I debería ser en estos preparados del 0,01% al 20%, para obtener un efecto farmacológico suficiente.

40 La dosificación de los principios activos puede variar según la vía de administración, la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad que se está tratando y factores similares. El tratamiento puede realizarse mediante dosificaciones individuales o mediante una multiplicidad de dosificaciones durante un período de tiempo prolongado. La dosis diaria es de 0,5 - 1000 mg, preferentemente 50 - 200 mg, en donde la dosis puede ser administrada de una sola vez como dosis individual o subdividida en 2 o más dosis diarias.

Como sistemas vehículos se pueden usar también agentes auxiliares tensioactivos tales como sales de los ácidos gálicos o fosfolípidos de origen animal o vegetal, pero también mezclas de estos, tales como liposomas o sus componentes.

45 Las formulaciones y formas de administración antes descritas también son objeto de la presente invención.

Si el compuesto de acuerdo con la invención de acuerdo con la fórmula I contiene otros principios activos, estos pueden estar formulados en una forma de aplicación conjunta o eventualmente también como preparado combinado.

50 Para la administración oral son adecuadas las formas de administración que brindan en forma rápida y/o modificada los compuestos a usar de acuerdo con la invención, que actúan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven en forma retardada o recubrimientos insolubles que controlan la liberación del compuesto a usar de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina duras o blandas), grageas, granulados, pellets,

polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede realizarse sin el paso de resorción (por ejemplo, en forma endovenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o con una resorción (por ejemplo, en forma intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como

- 5 formas de administración, entre otros, los preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas medicamentosas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o sprays nasales, comprimidos a administrar en forma lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, Supositorios, preparados óticos u oftalmológicos,

- 10 tinturas, cápsulas y supositorios vaginales, tampones, pesarios intrauterinos, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, suspensiones cristalinas, soluciones inyectables acuosas y oleosas, preparados de depósito, pomadas, pomadas grasas, geles, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes, espirales intrauterinas, anillos vaginales o stents.

- 15 Se prefiere la administración oral o parenteral, en particular la administración oral y la endovenosa.

Los compuestos a utilizar de acuerdo con la invención pueden ser transformados en las formas de administración indicadas más arriba. Esto se puede realizar de manera conocida por medio del mezclado con agentes auxiliares farmacéuticamente inertes, no tóxicos. Entre estos agentes auxiliares se pueden mencionar, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o reticulantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano),

- 20 ligantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, como por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

- 25 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, comúnmente junto con uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos, así como su uso para los fines arriba indicados.

Para la administración oral, la cantidad por día es de aprox. 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal. La cantidad a administrar de un compuesto de la fórmula general I oscila dentro de un amplio rango y puede cubrir cada cantidad efectiva. Dependiendo del estado a tratar y del tipo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede

- 30 ser de 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal por día.

No obstante, puede ser necesario eventualmente apartarse de las cantidades mencionadas, dependiendo del peso corporal, la vía de administración, el comportamiento individual con respecto al principio activo, el tipo de preparado y el momento o el intervalo en el cual se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente administrar menos que la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior arriba indicado. En el caso de la administración de grandes cantidades puede recomendarse distribuirlas en varias dosis individuales en el día.

- 35 Los datos en porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, en tanto no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de solventes, las relaciones de dilución y los datos de concentraciones de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

Los datos en porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, en tanto no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; partes son partes en peso. Las relaciones de solventes, las relaciones de dilución y los datos de concentraciones de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

- 40 También es objeto de la presente invención el uso de las sustancias de acuerdo con la invención como antagonistas del receptor EP4 para la prevención y el tratamiento directo de enfermedades que se encuentran originalmente relacionadas con el receptor EP4 o de enfermedades que pueden ser tratadas por una influencia del receptor EP4.

Las prostaglandinas tienen un rol importante en la angiogénesis (Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559 - 567; Kuwano et al., 2004, FASEB J. 18, 300-310; Kamiyama et al., 2006, Oncogene 25, 7019-7028; Chang et al., 2005, Prostaglandins & other Lipid Mediators 76, 48-58).

- 45 Las prostaglandinas tienen un rol importante en la contracción uterina, contracciones demasiado fuertes son las responsables de los trastornos de la menstruación (Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559 - 567). Las prostaglandinas y aquí especialmente el receptor EP4 y de EP2 han sido relacionados con fuertes sangrados menstruales (Smith et al., 2007 (Human Reproduction, Vol. 22, No. 5 pp. 1450-1456).

Las prostaglandinas tienen un rol importante en la contracción uterina, contracciones demasiado fuertes son las responsables de los trastornos de la menstruación (Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559 - 567). Las prostaglandinas y aquí especialmente el receptor EP4 y de EP2 han sido relacionados con fuertes sangrados menstruales (Smith et al., 2007 (Human Reproduction, Vol. 22, No. 5 pp. 1450-1456).

- 50 Un objeto de la presente invención es el uso de sustancias de la fórmula general I para la prevención y el tratamiento de los trastornos menstruales y fuerte sangrado menstrual así como dolores durante la menstruación.

Los fibroides (miomas) son tumores benignos en el útero con alta proporción de diseminación. A través de la estimulación de la aromataza por una vía de señales mediadas por PGE2/cAMP, así como por otros mecanismos posibles, hay una relación con el metabolismo de prostaglandinas (Imir et al., 2007, J Clin Endocrinol Metab 92, 1979-1982).

- 55 Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para la prevención y el tratamiento de los fibroides (miomas).

- Los resultados de investigaciones crecientes demuestran también la importancia de los receptores de EP, en una multiplicidad de tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama, carcinoma de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, leucemia, cáncer de piel), lo que permite llegar a la conclusión de las posibilidades futuras del uso de los moduladores (antagonistas o agonistas) del receptor EP4 para la terapia y la prevención (profiláctica y/o adyuvante) del cáncer (Fulton et al., 2006, *Cancer Res*; 66(20): 9794-7; Hull et al., 2004, *Mol Cancer Ther*; 3(8):1031-9; Wang et al., 2004, *Seminars in Oncology*, Vol 31, No 1, Suppl 3: pp 64-73).
- Un objeto de la presente invención es también el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y la prevención de las enfermedades cancerígenas.
- La activación de las células endoteliales tiene un rol importante en el proceso patogénico de la arterioesclerosis. Nuevas investigaciones muestran una participación del receptor EP4 (Minami et al., 2008, *J Biol Chem.*, Apr 11;283(15):9692-703. Epub 2008 Feb 12).
- Un objeto de la presente invención es también el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y la prevención de la arterioesclerosis.
- Nuevas publicaciones científicas muestran que en las enfermedades neurodegenerativas, neuroinflamatorias e isquémicas (Alzheimer, Parkinson, ALS, accidente cerebrovascular) las prostaglandinas y el receptor EP4 representan importantes componentes del transcurso de la enfermedad (Hoshino et al., 2007, *J Biol Chem.*; 282(45): 32676-88; Cimino et al., 2008, *Current Medicinal Chemistry*, 1863-1869).
- La esclerosis múltiple es una inflamación crónica del sistema nervioso. Las prostaglandinas, especialmente la PGE2 y los efectos mediados a través del receptor EP4 son relacionados originalmente con los procesos patológicos en la esclerosis múltiple (Palumbo et al., 2011, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 85: 29-35; Kihara et al., 2009, *Proc Natl Acad Sci U. S. A*, 106, Nr. 51: 21807-21812).
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y la prevención de enfermedades neurodegenerativas, neuroinflamatorias e isquémicas, como por ejemplo, Alzheimer, Parkinson, ALS, accidente cerebrovascular, así como para el tratamiento de la esclerosis múltiple.
- Las enfermedades poliquísticas del riñón también están relacionadas con el receptor EP4 (Liu et al., 2012, *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012 Aug 29. [Epub a head of print.])
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para el tratamiento y la prevención de las enfermedades poliquísticas del riñón.
- Hay indicios de que se puede tratar una sensibilidad aumentada al dolor, inflamatoria, modulando específicamente los receptores de EP4. Además, el receptor EP4 está relacionado con otros tipos de dolor (Zeilhofer, 2007, *Biochemical Pharmacology* 73; 165- 174). Murase et al. (*Eur J Pharmacol*. 2008 Feb 2;580(1-2):116-21) informan acerca de una relación entre el bloqueo del receptor EP4 y un alivio sintomático de las molestias que aparecen en la osteoartritis y/o la artritis reumatoidea.
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para el tratamiento y la prevención del dolor de diferente origen, como por ejemplo, la hiperalgesia inflamatoria o la artritis.
- Nuevas publicaciones científicas indican un uso de los inhibidores de EP4 para la prevención y/o el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias. Serezani et al. (*Am Respir Cell Mol Biol* Vol 37. pp 562-570, 2007) describe que a través de la activación del receptor EP4 por PGE2, se influye sobre la capacidad de los macrófagos del tracto respiratorio de destruir bacterias. Las infecciones por bacterias llevan a una mayor producción de prostaglandinas, entre otros PGE2, lo que a través de este mecanismo disminuye la defensa propia del cuerpo contra las bacterias. Como se muestra en esta publicación, por medio de una inactivación del receptor EP4 (y del receptor de EP2) se puede restablecer nuevamente esta capacidad de luchar contra las bacterias.
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas del pulmón.
- Las enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, Morbus Crohn) están relacionadas también con el receptor EP4 de prostaglandinas (Sheibanie et al., 2007, *The Journal of Immunology*, 178: 8138-8147).
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.
- En el caso de los trasplantes de médula se producen frecuentemente complicaciones por infecciones, en donde una sobreproducción de PGE2 está relacionada con una reducción de la defensa inmunológica (Ballinger et al., 2006, *The Journal of Immunology*, 177: 5499-5508).
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento en trasplantes de médula.

La enfermedad de Basedow (en inglés denominada "Graves Disease" [enfermedad de Graves]) es una enfermedad autoinmune de la tiroides, en la cual el cuadro clínico también puede comprender alteraciones patológicas en el ojo (orbitopatía endocrina; propulsión del globo ocular (exoftalmia)). Aquí linfocito migrantes activan fibroblastos existentes, lo que, entre otros, lleva a una acumulación de mucopolisacáridos. Posibles consecuencias son alteraciones de la capacidad visual hasta ceguera. Las investigaciones muestran que la interleucina-6 tiene una importancia determinante para los mecanismos patológicos y actúa a través de la PGE2 (Wang et al., 1995, J Clin Endocrinol Metab 80: 3553-3560).

Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de acuerdo con la invención para la prevención y el tratamiento en la orbitopatía relacionada con la enfermedad de Basedow (Graves Disease) u otras enfermedades patológicas del ojo.

El ligando natural (agonista) del receptor EP4 es el PGE2, cuya síntesis es mediada a través de las enzimas ciclooxigenasas (COX), (COX-1, COX-2). Estas enzimas participan en los cuadros clínicos mencionados, indicaciones y su origen, generalmente por una mayor expresión y actividad. Por eso en todas las posibilidades de aplicación mencionadas es posible una combinación con un inhibidor de COX (COX-2 y/o COX-1), con el objeto de

a) lograr un efecto farmacológico mayor y más efectivo que con una clase de sustancias y

b) posibilitar una menor dosificación de una o de ambas clases de sustancias, lo que lleva a una reducción de posibles efectos colaterales y una mejor tolerancia.

Objeto de la presente invención son por lo tanto también los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) en combinación con un inhibidor de COX para el tratamiento de enfermedades (preparados combinados). Como inhibidores de COX se pueden mencionar, por ejemplo, los inhibidores no selectivos de COX, tales como aspirina, naproxeno, indometacina, denominada ibuprofeno, o los inhibidores selectivos de COX meloxicam, ketoprofeno, piroxicam, tenoxicam, nimesulida, ácido mefenámico, ketoralac, celecoxib (4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida), parecoxib (N-[4-(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)fenil]sulfonilpropionamida), rofecoxib (4-(4-metilfenil)-3-fenilfuran-2(5H)-ona), valdecoxib (4-[5-metil-3-fenil-4-isoxazolil]bencenosulfonamida), NS-398 (N-metil-2-ciclohexanoxi-4-nitrobencenosulfonamida), lumiracoxib [ácido 2-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-amino-5-metilbencenoacético], ceracoxib y etoricoxib.

Estos preparados combinados pueden usarse para el tratamiento de las siguientes enfermedades: enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades cardíacas/circulatorias, enfermedades angiogénicas, trastornos de la contracción uterina, dolor, enfermedades inflamatorias, enfermedades neuroinflamatorias, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes, enfermedades/terapias inmunodependientes, enfermedades nefrológicas, enfermedades oftalmológicas.

A continuación, se representan los esquemas de reacción alternativos, después de poder preparar los compuestos según la invención, en cada caso en función de la disponibilidad de los materiales de partida. Para todos los esquemas, los ejemplos de realización documentan de forma detallada la realización de la reacción.

Los radicales enumerados en los esquemas 1-7 R, R^{1a}, R^{1b}, R⁴, R⁵, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, A y B poseen los significados enumerados en la reivindicación y sirven para la ilustración de la síntesis, sin limitar el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

Así se pueden preparar, por ejemplo, por reacción de o-fenilendiaminas sustituidas de la fórmula general II o XI con aldehídos de la fórmula III, XXIV o XXI bencimidazoles de la estructura general IV o XII. Se puede lograr, por ejemplo, que los componentes II y III se calienten en presencia de ácidos y un agente de oxidación. Los compuestos IV y XII así generados se pueden sustituir según los procedimientos conocidos en la literatura en los átomos de nitrógeno del imidazol, con preferencia, con halogenuros de alquilo, oxiranos u otros nucleófilos (Esquema 1, Esquema 3). En esta variante de síntesis, se producen, por lo general, los isómeros Va y Vb o también XIIa y XIIb, que se pueden separar según métodos habituales. Los métodos habituales son métodos de separación tales como, por ejemplo, cristalización, cromatografía en gel de sílice o también separaciones por medio de cromatografía líquida de alta presión o de alto rendimiento.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula VI se pueden hacer reaccionar con una amina según el procedimiento conocido por el experto en los compuestos según la invención de la fórmula general I (Esquema 1-4, fórmula general VII).

La reacción en amidas de la fórmula VII tiene lugar, por ejemplo, al transformar un ácido carboxílico de la fórmula VI en presencia de una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, con cloroformiato de isobutilo en un anhídrido mixto, que reacciona con una sal alcalina de la correspondiente amina en un solvente inerte o bien mezcla de solventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetoxietano a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C en los compuestos objeto de la fórmula I.

Asimismo es posible activar un ácido carboxílico VI con reactivos tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), hexafluorofosfato de N-

[(dimetilamino)-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metiliden]-N-metilmetanaminio (HATU). Por ejemplo, la reacción tiene lugar con HATU en un solvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido en presencia de la correspondiente amina y una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C.

- 5 También es posible transformar un ácido carboxílico de la fórmula VI con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo en el correspondiente cloruro de ácido carboxílico y luego en piridina o un solvente inerte como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida en presencia de la correspondiente amina y una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina a temperaturas de entre -30 °C y +60 °C en los compuestos objeto de la fórmula general I.

- 10 Los compuestos según la invención de la fórmula general I se pueden lograr asimismo a partir de aminas de la fórmula general XXXII por reacción con ácidos carboxílicos, cloruros de ácido carboxílico o anhídridos de ácido carboxílico.

Los compuestos según la invención de la fórmula general I también se pueden obtener a partir de bromimidazoles de la fórmula general XIII (XIIIa y/o XIIIb) bajo catálisis de paladio (0) por reacción con un correspondiente alcohol o

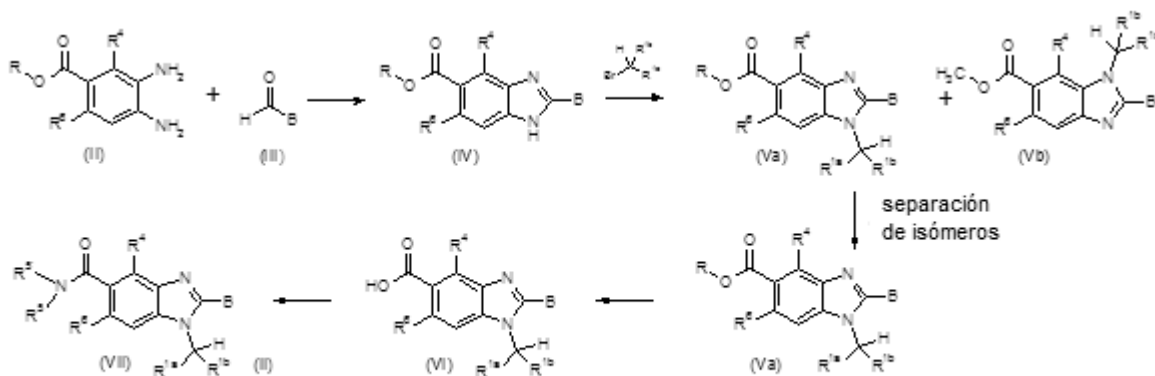
- 15 amina y monóxido de carbono (CO) o bien una fuente de monóxido de carbono tales como, por ejemplo, hexacarbonilo de molibdeno en un solvente apropiado o mezcla de solventes apropiada, por ejemplo, 1,4-dioxano/agua o tetrahidrofurano, adición de una base tales como, por ejemplo, carbonato de sodio o 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU), así como de una mezcla de catalizador-ligando, por ejemplo, acetato de paladio (II) o trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) / tri-ter-butilfosfinotetrafluoroborato a

- 20 temperaturas de entre 80 °C y 160 °C (opcionalmente bajo radiación de microondas de entre 80-200 Watt), y en caso de uso monóxido de carbono a una presión de CO de 5-15 bar (Esquema 3, Esquema 4). Este método no está limitado a éster metílico, es decir, al uso de metanol, sino que también se puede ampliar a otros ésteres. Así, por ejemplo, por uso de etanol en lugar de metanol se pueden sintetizar de este modo los correspondientes ésteres etílicos.

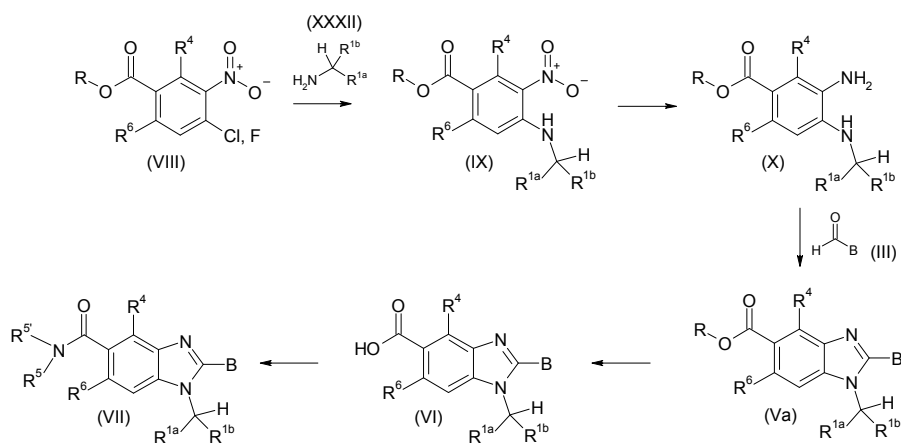
- 25 Los ácidos carboxílicos de la fórmula general VI se pueden obtener, por ejemplo, a partir de ésteres de la fórmula Va por saponificación del éster en un solvente apropiado o mezcla de solventes apropiada, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua con adición de una solución acuosa de un hidróxido alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio a temperaturas de entre 20 °C y 60 °C (Esquema 1 -4).

- 30 Los compuestos de la fórmula general XXIV se pueden preparar, por ejemplo, a partir de las correspondientes anilinas XX, ciclando XX según procedimientos conocidos por el experto en la fórmula XXII y luego oxidando en XXIII. Los compuestos XXIII así generados se pueden alquilar según procedimientos conocidos en la literatura en el nitrógeno del carbazol (Esquema 5) y luego se pueden usar en reacciones en las que se representan los bencimidazoles de la fórmula I según la invención.

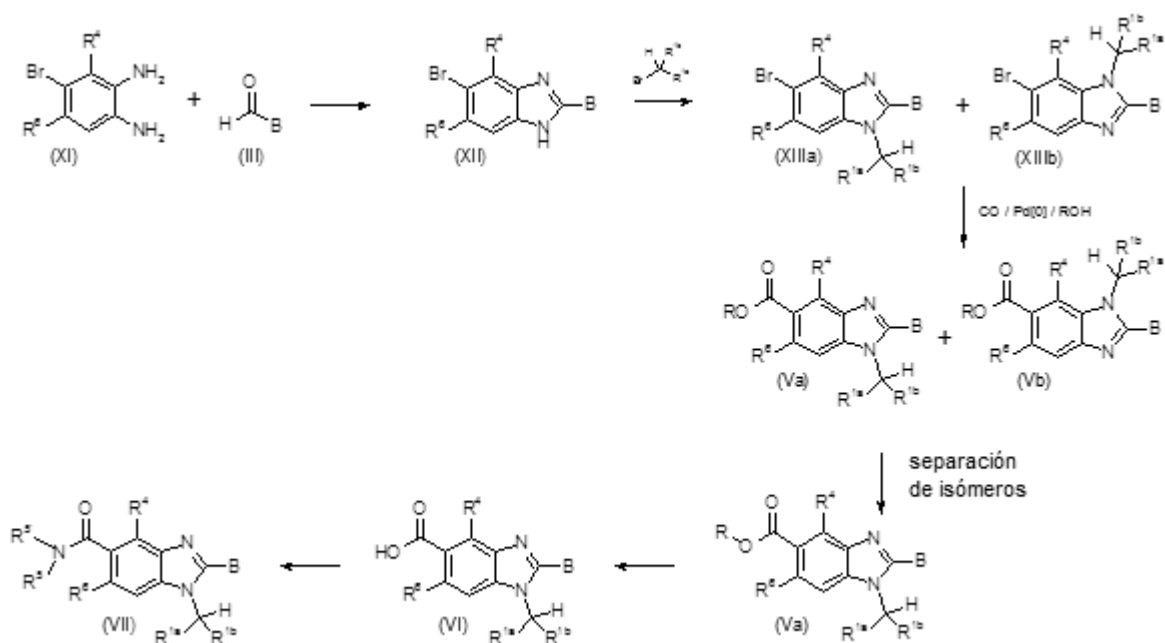
Esquema 1



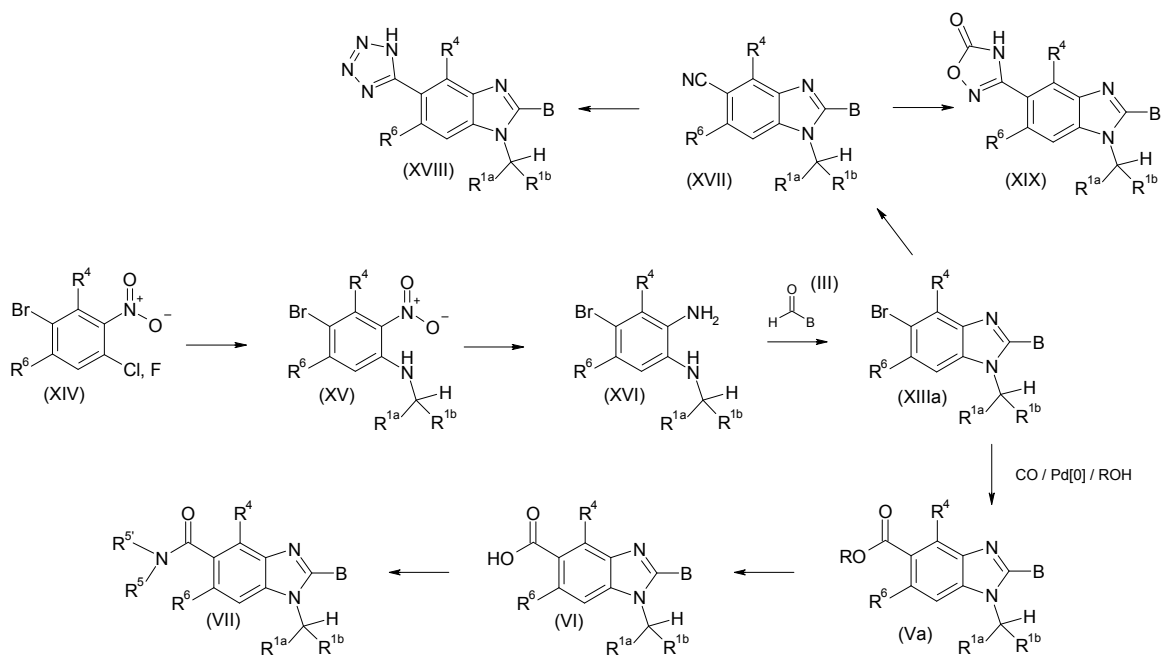
Esquema 2



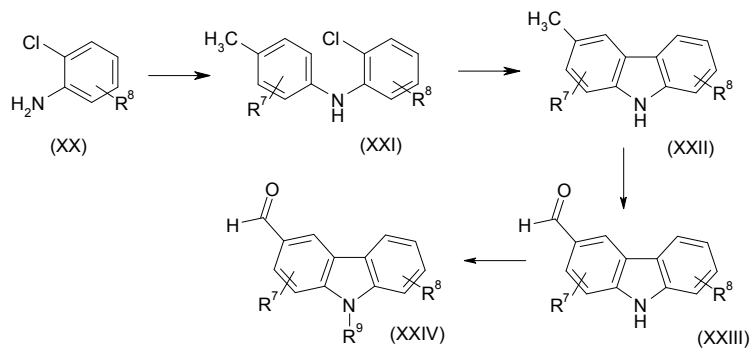
Esquema 3



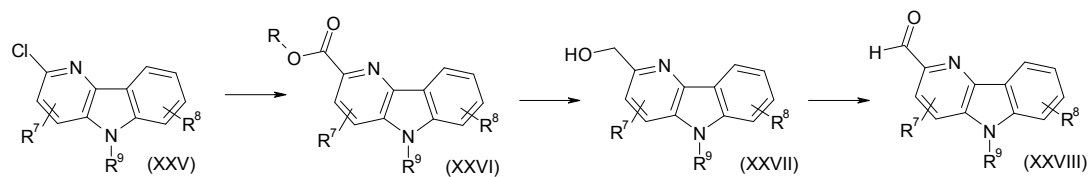
Esquema 4



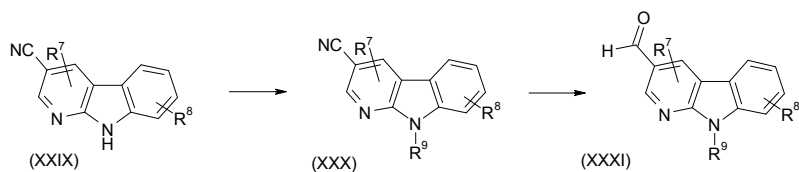
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7



Preparación de los compuestos según la invención

Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos según la invención de la fórmula general (I), sin limitar el alcance de los compuestos reivindicados a estos ejemplos.

5 Los compuestos según la invención de la fórmula general (I) se pueden preparar y caracterizar como se describe a continuación.

Abreviaturas

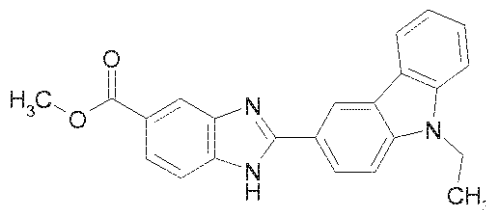
CO	monóxido de carbono
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
h	horas
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
conc.	concentrado
M	molar
min	minuto(s)
N	normal
RMN	espectroscopia de resonancia nuclear
TA	temperatura ambiente
ter	terciario
THF	tetrahidrofurano

Las formas de pico de RMN se indican como aparecen en el espectro, los posibles efectos de orden superior no fueron considerados.

10 **Parte experimental**

Intermediario 1

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo



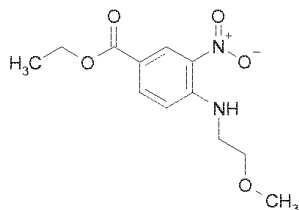
15 25,7 g (135 mmol) de disulfito de sodio se disolvieron en 60 ml de agua y se mezclaron con una solución de 14,8 g (66 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído en 135 ml de THF. Luego se añadieron 20 g (120 mmol) de 3,4-diaminobenzoato de bencilo en 90 ml de THF, se calentaron durante 3 h a reflujo y se agitaron bajo enfriamiento hasta durante TA 15 h. A la mezcla de reacción se añadieron 150 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo varias veces con diclorometano, las fases orgánicas recolectadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se extrajo en un poco de diclorometano y se llevó a cristalización.

20 Así se obtuvieron 20,56 g (84%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,33 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,48 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,59 - 7,70 (m, 2H), 7,74 - 7,87 (m, 2H), 8,11 - 8,34 (m, 3H), 8,97 (d, 1H), 12,60 - 13,70 (1H).

Intermediario 2

4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo

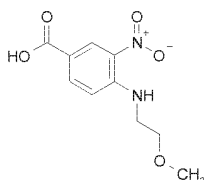


40,0 g (0,17 mol) de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo se vertieron en 200 ml de DMSO, se añadieron 20,9 g (0,28 mol) de 2-metoxietanamina, se calentó durante 6 h hasta 60 °C y luego se enfrió durante la noche hasta TA. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, el precipitado producido se filtró y se lavó con 100 ml de agua. El precipitado se secó. Así se obtuvieron 45,5 g (78%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 3,31 - 3,32 (m, 1H), 3,57 - 3,62 (m, 4H), 4,29 (q, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,50 - 8,56 (m, 1H), 8,61 (d, 1H).

Intermediario 3

Ácido 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoico

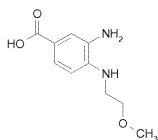


26,0 g (0,097 mol) de 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo se vertieron en 100 ml de etanol, se mezclaron con 55 mL de lejía de soda 2 M y se calentó durante 1 h a reflujo. Después de enfriar se añadieron 75 ml de ácido clorhídrico 2 M y se extrajeron cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Así se obtuvieron 21,8 g (93%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 3,31 (s, 3H), 3,57 - 3,61 (4H), 7,17 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,47 - 8,53 (br. s., 1H), 8,61 (d, 1H), 12,40 - 13,30 (1H).

Intermediario 4

Ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico

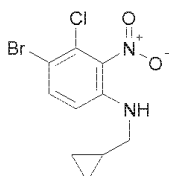


21,8 g (0,09 mol) de ácido 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoico se disolvieron en 500 ml de etanol, se mezclaron con 2,5 g de paladio/carbón (10%) y se agitaron a TA bajo introducción de hidrógeno durante 4 h. Luego se añadieron nuevamente 2,5 g de paladio/carbón (10%) y se introdujo hidrógeno durante otras 2 h. El catalizador se filtró y la solución se concentró. Así se obtuvieron 19,0 g (82%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 3,23 - 3,31 (m, 5H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 5,35 - 5,65 (1H), 5,70 - 6,20 (2H), 6,15 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 11,40 - 12,50 (1H).

Intermediario 5

Ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico

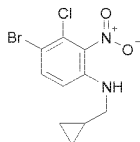


Análogamente al intermediario 4, se obtuvo a partir de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y 1-ciclopropilmetanamina en tres etapas ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,21 - 0,27 (m, 2H), 0,46 - 0,53 (m, 2H), 1,05 - 1,15 (m, 1H), 2,98 (d, 2H), 5,00 - 5,80 (3H), 6,47 (d, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 11,10 - 12,35 (1H).

5 Intermediario 6

4-bromo-3-cloro-N-(ciclopropilmetil)-2-nitroanilina

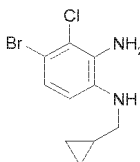


650 mg (2,59 mmol) de 4-bromo-3-cloro-2-nitroanilina se añadieron en 5 ml de ácido trifluoroacético, se enfriaron hasta $-15\text{ }^\circ\text{C}$, se mezclaron en porciones con 822 mg (3,88 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio y se agitaron durante 10 min a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Luego se añadieron 272 mg (3,88 mmol) de ciclopropancarbaldehído en 5 ml de diclorometano y se agitaron durante otros 30 min a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, se vertió la mezcla de reacción a la solución saturada fría de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas se filtraron y se concentraron. De esta manera, se obtuvieron 720 mg (87%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,19 - 0,23 (m, 2H), 0,41 - 0,46 (m, 2H), 1,00 - 1,09 (m, 1H), 3,03 (t, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,64 (d, 1H).

Intermediario 7

4-bromo-3-cloro-N1-(ciclopropilmetil)bencen-1,2-diamina

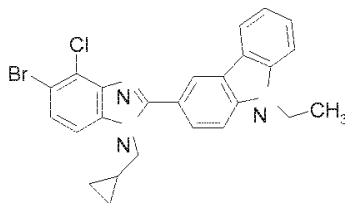


720 mg (2,36 mmol) de 4-bromo-3-cloro-N-(ciclopropilmetil)-2-nitroanilina se vertieron en 30 ml de etanol, se mezclaron con 2,13 g (9,43 mmol) de cloruro de estaño (II) hidratado y luego se agitaron durante 3 h a $70\text{ }^\circ\text{C}$. Luego se concentró la mezcla de reacción casi hasta sequedad, se mezcló lentamente con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se filtraron y luego se concentraron.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,19 - 0,24 (m, 2H), 0,46 - 0,52 (m, 2H), 1,04 - 1,10 (m, 1H), 2,89 (dd, 2H), 4,98 - 5,05 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,80 (d, 1H).

Intermediario 8

3-[5-bromo-4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-9-etil-9H-carbazol

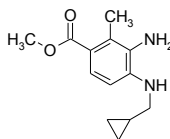


486 mg (2,56 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 3 ml de agua, se agitaron durante 5 min a TA y luego se mezclaron con una solución de 253 mg (1,14 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído en 1 ml de THF. Luego se añadieron 470 mg (1,71 mmol) de 4-bromo-3-cloro-N1-(ciclopropilmetil)bencen-1,2-diamina en 3 ml de THF, se agitaron durante 10 min a TA y luego se calentaron durante 30 min a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:0 -> 4:6). Así se obtuvieron 720 mg (79%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,10 - 0,18 (m, 2H), 0,30 - 0,39 (m, 2H), 0,95 - 1,10 (m, 1H), 1,37 (t, 3H), 4,36 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,79 - 7,84 (m, 1H), 7,87 - 7,92 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

Intermediario 9

3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]-2-metilbenzoato de metilo



5 1,0 g (5,2 mmol) de ácido 4-acetamido-2-metilbenzoico se vertió en 5 ml de ácido sulfúrico concentrado y luego se añadió gota a gota a 0 °C una mezcla de 0,22 ml de ácido nítrico concentrado y 0,50 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se dejó durante la noche a TA. Luego se vertió la mezcla en agua helada y el precipitado producido se filtró. Así se obtuvieron 1,47 g de ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico en forma de producto crudo.

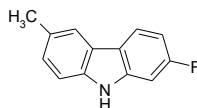
10 0,96 g (4,9 mmol) de ácido 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoico crudo se vertieron en 40 ml de metanol, se mezclaron con 2,4 ml de ácido sulfúrico concentrado y se calentó durante 18 h a reflujo. Después de enfriar hasta TA, se filtró el precipitado producido (4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de bencilo, 228 mg, 22%) y se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

15 220 mg (1,05 mmol) de 4-amino-2-metil-3-nitrobenzoato de bencilo crudo en 1,1 ml de ácido trifluoroacético se enfriaron hasta -15 °C y mezclaron en porciones con 333 mg (1,57 mmol) de triacetoxiborhidruro de sodio. Después de 10 min, se vertieron gota a gota 73 mg (1,05 mmol) de ciclopropancarbaldehído en 2,2 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se vertió después de otros 5 min en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio enfriada. A continuación, se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró.

20 El residuo así obtenido (240 mg) se extrajo en metanol y se hidrogenó a presión normal en paladio (al 10% en carbón). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. Así se obtuvieron 190 mg (79%) del compuesto del título, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

Intermediario 10

7-fluoro-3-metil-9H-carbazol

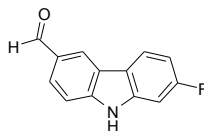


25 Una mezcla de 2,0 g (11,7 mmol) de 1-bromo-4-metilbenceno, 1,7 g (11,7 mmol) de 2-cloro-5-fluoroanilina, 5,6 g (58,5 mmol) de ter.-butilato de sodio, 131 mg (0,59 mmol) de acetato de paladio (II) y 237 mg (0,82 mmol) de tetrafluoroborato de tri-ter.-butilfosfonio se extrajeron en 15 ml de tolueno y se calentaron durante 3 h en un microondas hasta 160 °C. Después de enfriar, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2, se extrajo tres veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 10:1). Así se obtuvieron 465 mg (20%) del compuesto del título.

30 ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d), δ [ppm] = 2,53 (s, 3H), 6,92 - 6,99 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 1H).

Intermediario 11

7-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído

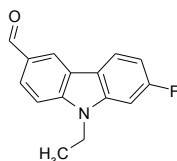


35 421 mg (2,11 mmol) de 7-fluoro-3-metil-9H-carbazol se vertieron en 5,5 ml de metanol/agua (10/1), se añadieron 2,0 g (8,90 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano). Así se obtuvieron 263 mg (58%) del compuesto del título.

40 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 7,03 (td, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,60 (br. s., 1H), 10,06 (s, 1H).

Intermediario 12

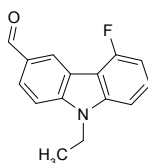
9-etil-7-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído



- 5 Bajo argón se lavaron 65 mg (1,36 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%) dos veces con 1 ml de tolueno por vez y se mezclaron a 0 °C con una solución de 263 mg (1,23 mmol) de 7-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído en 4 ml de DMF. Luego se añadieron 231 mg (1,48 mmol) de yodoetano y la mezcla se agitó durante 17 h a 50 °C. Después de enfriar se mezcló la mezcla de reacción con 2 ml de agua, se agitó durante 30 min y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. Así se obtuvieron 300 mg (100%) del compuesto del título en forma de producto crudo.

10 Intermediario 13

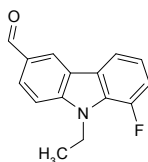
9-etil-5-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído



A partir de 1-bromo-4-metilbenceno y 2-cloro-3-fluoroanilina, se obtuvo por analogía a los intermediarios 10 - 12 a través de tres etapas 9-etil-5-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído, que se usó en forma de producto crudo.

15 Intermediario 14

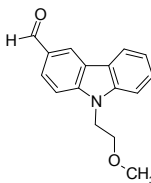
9-etil-8-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído



A partir de 1-bromo-4-metilbenceno y 2-cloro-6-fluoroanilina se obtuvo por analogía a los intermediarios 10 - 12 a través de tres etapas 9-etil-8-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído, que se usó en forma de producto crudo.

20 Intermediario 15

9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-carbaldehído

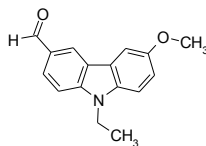


Análogamente al intermediario 12 se obtuvo a partir de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 1-bromo-2-metoxietan-9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-carbaldehído, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 3,30 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,45 - 7,60 (m, 3H), 8,02 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,11 (s, 1H).

Intermediario 16

9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-carbaldehído

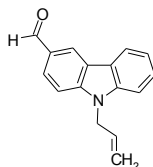


- 5 1,3 g (5,78 mmol) de 6-metoxi-9H-carbazol-3-carbaldehído se disolvieron en 78 ml de DMF, luego se añadieron 4,7 g (14,43 mmol) de carbonato de cesio y 900 mg (5,78 mmol) de yodoetano y se agitaron durante 1 h a 65 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. De esta manera, se obtuvieron 1,3 g (89%) del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,32 (t, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,47 (q, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,93 - 7,98 (m, 2H), 8,76 (d, 1H), 10,03 (s, 1H).

10 Intermediario 17

9-alil-9H-carbazol-3-carbaldehído

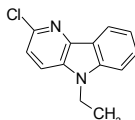


Análogamente al intermediario 16 se obtuvo a partir de 9H-carbazol-3-carbaldehído y bromuro de alilo, 9-alil-9H-carbazol-3-carbaldehído.

- 15 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 4,97 (dd, 1H), 5,09 - 5,17 (m, 3H), 5,94 - 6,09 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 10,07 (s, 1H).

Intermediario 18

2-cloro-5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol

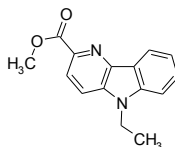


- 20 2-cloro-5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol se preparó a partir de 1-(1-etil-1H-indol-3-il)etanona análogamente a la síntesis descrita en el documento WO 2004/046143 para 2-cloro-5-metil-5H-pirido[3,2-b]indol.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,30 - 1,34 (m, 3H), 4,50 (q, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,16 - 8,21 (m, 2H).

Intermediario 19

- 25 5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-carboxilato de metilo

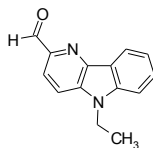


- 30 1,5 g (6,5 mmol) de 2-cloro-5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol se disolvieron en 30 ml de metanol, se mezclaron con 1,06 g (1,3 mmol) de cloruro de Bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y 2,5 g (26,0 mmol) de acetato de potasio, y bajo monóxido de carbono, se agitó a 12 bar y 100 °C, durante 23 h en un autoclave. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 7:3). Así se obtuvieron 1,0 g (61%) del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,53 (q, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,29 (d, 1H).

Intermediario 20

5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-carbaldehído

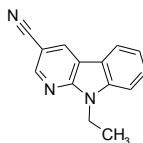


- 5 Bajo argón se disolvieron 200 mg (0,79 mmol) de 5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-carboxilato de metilo en 4,5 ml de tolueno, se mezclaron a 0 °C con 2,4 ml de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno), se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h a TA. Luego se añadieron sucesivamente 1,5 ml de etanol, 1,5 ml de etanol/agua (1:1), 1,5 ml de agua y se acidificó con ácido sulfúrico 1 N hasta pH = 3. Luego se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas recolectadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. De esta manera, se obtuvieron 162 mg (77%) de (5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-il)metanol en forma de producto crudo, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa de síntesis.

- 10 100 mg (0,44 mmol) de (5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-il)metanol crudo se disolvieron en 3,2 ml de diclorometano, se mezclaron a TA con 50 mg (0,23 mmol) de clorocromato de piridinio y se agitaron durante 1 h a esta temperatura. Luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío. De esta manera, se obtuvieron 54 mg (54%) del compuesto del título.
- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 4,56 (d, 2H), 7,69 (t, 1H), 7,75 - 7,85 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,14 (s, 1H).

Intermediario 21

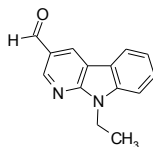
9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrilo



- 20 A 1,42 g (7,35 mmol) de 9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrilo en 14 ml de DMF se añadieron 5,99 g (18,37 mmol) de carbonato de cesio y 1,15 g (7,35 mmol) de yodoetano y se agitaron durante 1,5 h a 65 °C. Después de enfriar la mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 7:3). De esta manera, se obtuvieron 261 mg (16%) del compuesto del título.
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,50 (t, 3H), 4,58 (q, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,76 (d, 1H).

Intermediario 22

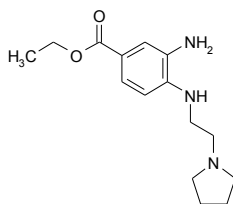
9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbaldehído



- 30 A una solución de 250 mg (1,13 mmol) de 9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbonitrilo en 15 ml de tolueno se vertieron gota a gota a 0 °C bajo argón 1,4 ml (1,70 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (solución al 25%) y se agitaron durante 1 h. Luego se vertió la mezcla en metanol, se acidificó con ácido sulfúrico 1 M, luego se neutralizó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. De esta manera, se obtuvieron 160 mg (63%) del compuesto del título.
- 35 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 4,59 (q, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,03 (s, 2H), 10,15 (s, 1H).

Intermediario 23

3-amino-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]benzoato de etilo

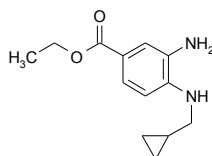


- 5 Análogamente al intermediario 2 se prepararon primero a partir de 1,0 g (4,4 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y 0,8 g (7,0 mmol) de 2-(pirrolidin-1-il)etanamina 1,2 g (88%) 3-nitro-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]benzoato de etilo, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

El material crudo de la última etapa (1,2 g) se hidrogenó luego análogamente al intermediario 4 con hidrógeno en paladio. El material crudo así preparado del compuesto del título era 1,14 g (97%) y se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

10 Intermediario 24

3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoato de etilo



- 15 Análogamente a la preparación del intermediario 2, se preparó a partir de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y 1-ciclopropilmetanamina primero 4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo, que luego se hizo reaccionar análogamente a la preparación del intermediario 4 en paladio con hidrógeno en el compuesto del título.

4-[(ciclopropilmetil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo

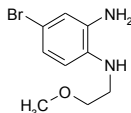
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,30 - 0,36 (m, 2H), 0,50 - 0,56 (m, 2H), 1,12 - 1,24 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 3,27 - 3,32 (m, 2H), 4,29 (q, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,62 (d, 1H).

3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoato de etilo

- 20 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,20 - 0,27 (m, 2H), 0,46 - 0,53 (m, 2H), 1,04 - 1,15 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 2,95 - 3,01 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,26 (t, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 2H).

Intermediario 25

4-bromo-N1-(2-metoxietil)bencen-1,2-diamina

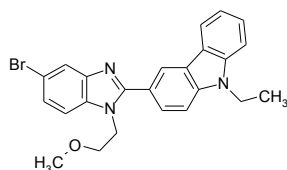


- 25 Análogamente a la preparación del intermediario 2 se preparó a partir de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenzeno y 2-metoxietanamina primero 4-bromo-N-(2-metoxietil)-2-nitroanilina, que luego análogamente a la preparación del intermediario 4 se hizo reaccionar en níquel Raney con hidrógeno en el compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,26 - 3,33 (m, 5H), 3,48 - 3,54 (m, 2H), 3,55 - 3,61 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,20 (br. s., 1H).

30 Intermediario 26

3-[5-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-9-etil-9H-carbazol

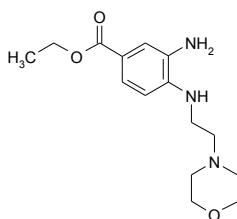


Análogamente a la preparación del intermediario 8 se obtuvieron a partir de 0,87 g (3,5 mmol) de 4-bromo-N1-(2-metoxietil)bencen-1,2-diamina y 0,53 g (2,4 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído 1,1 g (68%) del compuesto del título.

- 5 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,47 - 4,59 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,86 - 7,96 (m, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

Intermediario 27

3-amino-4-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]benzoato de etilo



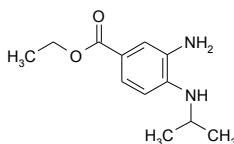
- 10 Análogamente al intermediario 2 se prepararon primero a partir de 1,0 g (4,4 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y 0,91 g (7,0 mmol) de 2-(morfolin-4-il)etanamina, 1,27 g (90%) de 3-amino-4-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]benzoato de etilo, que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

El material crudo de la última etapa (1,27 g) se hidrogenó luego análogamente al intermediario 4 con hidrógeno en paladio. El material crudo así preparado del compuesto del título eran 1,19 g (90%) y se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

- 15

Intermediario 28

3-amino-4-(isopropilamino)benzoato de etilo

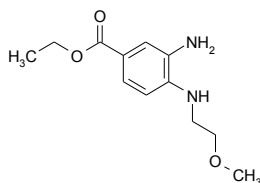


- 20 Análogamente a la preparación del intermediario 2 se preparó a partir de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y propan-2-amina primero 4-(isopropilamino)-3-nitrobenzoato de etilo, que luego se hizo reaccionar análogamente a la preparación del intermediario 4 en paladio con hidrógeno en el compuesto del título.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,18 (d, 6H), 1,26 (t, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,80 - 5,30 (br., 3H), 6,46 (d, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 2H).

Intermediario 29

- 25 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo

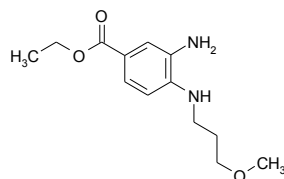


El 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo se preparó análogamente al intermediario 4 a partir de 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo por reducción con hidrógeno en paladio.

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,25 (t, 3H), 3,25 - 3,31 (m, 5H), 3,42 - 3,47 (m, 2H), 4,13 - 4,20 (m, 2H), 6,02 (br. s., 1H), 6,17 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), NH2 no indicado.

Intermediario 30

3-amino-4-[(3-metoxipropil)amino]benzoato de etilo



5 Análogamente al intermediario 2 se prepararon primero a partir de 1,0 g (4,4 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y 0,62 g (7,0 mmol) de 3-metoxipropan-1-amina 1,20 g (88%) de 4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo, que luego se hidrogenó análogamente al intermediario 4 con hidrógeno en paladio. El material crudo así preparado del compuesto del título era 1,15 g (93%).

4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo

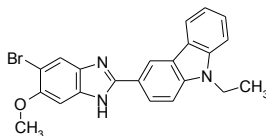
10 ^1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 - 1,38 (m, 3H), 1,88 (quin, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,42 - 3,50 (m, 4H), 4,29 (q, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,94 - 8,01 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,70 (t, 1H).

3-amino-4-[(3-metoxipropil)amino]benzoato de etilo

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,26 (t, 3H), 1,82 (quin, 2H), 3,13 - 3,18 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 6,45 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), NH y NH₂ no indicado.

Intermediario 31

15 3-(5-bromo-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol



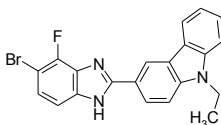
20 4,81 g (19,5 mmol) de 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina se disolvieron en una mezcla de 58 ml de etanol y 39 ml de agua, luego se mezclaron con 1,2 ml de ácido acético y 5,44 g (97,3 mmol) de hierro en polvo y luego se calentaron durante 2 h a reflujo. Después de enfriar hasta TA se filtró sobre celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El producto crudo así obtenido (4-bromo-5-metoxibencen-1,2-diamina, 4,92 g) se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

25 12,92 g (68,0 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 15 ml de agua, se agitaron durante 5 min a TA y luego se mezclaron con una solución de 5,06 g (22,7 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído en 15 ml de THF. Luego se añadieron 4,92 g (22,7 mmol) de 4-bromo-5-metoxibencen-1,2-diamina en 15 ml de THF, se agitaron durante 10 min a TA y luego se calentaron durante 30 min a reflujo. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Así se obtuvieron 5,87 g (57%) del compuesto del título.

30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 7,12 - 7,41 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,64 - 7,88 (m, 3H), 8,20-8,27 (m, 2H), 8,91 (d, 1H), 12,73 - 13,00 (br, 1H).

Intermediario 32

3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol

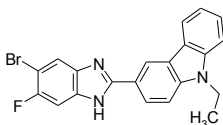


35 Análogamente al Ejemplo 31, se preparó a partir de 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina primero 4-bromo-3-fluorobencen-1,2-diamina, que luego se hizo reaccionar con 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído en 3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 4,51 (q, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 2H), 7,53 (td, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,23 - 8,34 (m, 2H), 9,01 (s., 1H), 13,31 (br. s., 1H).

Intermediario 33

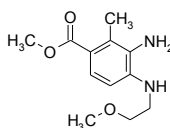
3-(5-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol



- 5 Análogamente al Ejemplo 31, se preparó a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-nitroanilina primero 4-bromo-5-fluorobencen-1,2-diamina. Luego se hizo reaccionar con 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído en 3-(5-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol y se usó directamente en otras etapas.

Intermediario 34

3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo



- 10 27,5 g (0,12 mol) de una mezcla de 4-cloro-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo y 4-cloro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo, preparado según M. Baumgart et al., J. Med. Chem. **1997**, 40, 2017-2034, se vertieron en 50 ml de DMSO, se mezclaron con 31 ml (0,36 mol) de 2-metoxietanamina y se agitaron durante 25 h a 80 °C. Luego se mezcló con agua, se extrajo varias veces con DCM y las fases orgánicas recolectadas se evaporaron. El residuo se separó por cromatografía en gel de sílice (hexano/DCM 1:0 → 0:1). De esta manera, se obtuvieron 9,3 g (29%) de 4-[(2-metoxietil)amino]-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo y 15,5 g (49%) de 4-[(2-metoxietil)amino]-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo.

4-[(2-metoxietil)amino]-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 2,37 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,36 (q, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,42 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H).

- 20 4-[(2-metoxietil)amino]-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo

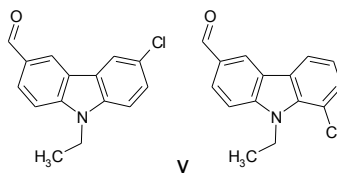
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 2,55 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,56 - 3,62 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 8,39 - 8,44 (m, 1H), 8,64 (s, 1H).

- 25 3,33 g (12,4 mmol) de 4-[(2-metoxietil)amino]-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo se disolvieron en 80 ml de THF/metanol (1:1) y se hidrogenaron a presión normal en paladio (al 10% en carbón). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró. Así se obtuvieron 2,85 g (92%) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo crudo, que se usó sin ulterior purificación en las siguientes etapas.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 2,31 (s, 3H), 3,25 - 3,31 (m, 5H), 3,53 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,44 (br, 2H), 5,20 (t, 1H), 6,37 (d, 1H), 7,18 (d, 1H).

Intermediario 35 e Intermediario 36

- 30 6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído



- 35 15,0 g (67,2 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 9,9 g (73,9 mmol) de N-clorosuccinimida (NCS) se vertieron en 228 ml de acetonitrilo y se agitaron durante 24 h a TA. Luego se evaporó la mezcla de reacción, el residuo se extrajo en 340 ml de DCM y luego se mezcló con 300 ml de n-hexano. El precipitado se filtró, el filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo de evaporación se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 8:2 → 7:3). Así se obtuvieron 11,4 g (66%) de 6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 4,8 g (25%) de 8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído.

6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído

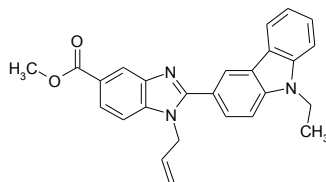
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,33 (t, 3H), 4,51 (q, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,69 - 7,87 (m, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 10,05 (s, 1H).

8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,40 (t, 3H), 4,83 (q, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,80 (d, 1H), 10,08 (s, 1H).

Ejemplo 1

1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



10 A una solución de 1,5 g (4,1 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo en 50 ml de DMF se vertieron bajo argón primero 179 mg (4,45 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%), luego se agitaron durante 30 min a TA y luego se mezclaron con 0,42 ml (4,87 mmol) de bromuro de alilo. Después de 30 h se añadieron 50 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. El residuo primero se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 7:3) y el
15 producto crudo así obtenido (1,46 g) se separó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 613 mg (37%) de 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo y 457 mg (28%) de 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

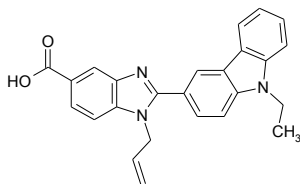
20 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,48 (t, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,43 (q, 2H), 4,89 - 4,98 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 6,17 (ddt, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43 - 7,57 (m, 3H), 7,88 (dd, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,56 (dd, 2H).

1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,49 (3H), 3,97 (3H), 4,44 (2H), 4,92-5,02 (2H), 5,21 (1H), 5,44 (1H), 6,12-6,29 (1H), 7,28-7,32 (1H), 7,44-7,59 (3H), 7,83-7,95 (2H), 8,05 (1H), 8,13 (2H), 8,58 (1H).

25 Ejemplo 2

ácido 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

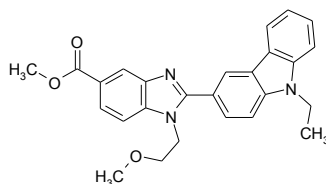


30 575 mg (1,40 mmol) de 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo se disolvieron en una mezcla de 7,5 ml de etanol y 3 ml de diclorometano, se mezclaron con 11,2 ml de lejía de soda 1,0 M y se calentaron durante 20 h hasta 80 °C. Después de enfriar hasta TA, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH 2, se extrajo varias veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad. Así se obtuvieron 389 mg (70%) del compuesto del título.

35 ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 4,57 (q, 2H), 5,12 - 5,42 (m, 3H), 5,35 (d, 1H), 6,13 - 6,28 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,58 (td, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,91 - 7,97 (m, 3H), 8,11 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 12,60 - 14,10 (1H).

Ejemplo 3

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo



Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvieron 3,0 g (8,12 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo y 1,15 ml (12,18 mmol) de éter 2-bromoetil-metilico 721 mg (21%) del compuesto del título y 761 mg (22%) del isómero 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo.

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo

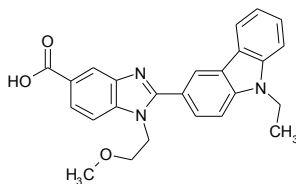
¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,50 (t, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,45 (q, 2H), 4,53 (t, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 4H), 7,92 (dd, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-6-carboxilato de metilo

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 1,50 (3H), 3,34 (3H), 3,88 (2H), 3,99 (3H), 4,44 (2H), 4,56 (2H), 7,28-7,33 (1H), 7,45-7,58 (3H), 7,85 (1H), 7,97 (1H), 8,04 (1H), 8,14 (1H), 8,24 (1H), 8,67 (1H)

Ejemplo 4

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



Variante A

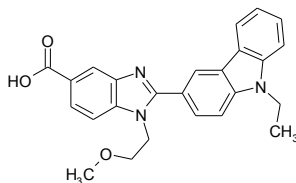
Análogamente al Ejemplo 2 se obtuvieron de 685 mg (1,60 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo 93 mg (14%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,53 (q, 2H), 4,59 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,88 - 7,97 (m, 2H), 8,24 - 8,30 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 12,40 - 13,00 (1H).

Ejemplo 4

Variante B

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



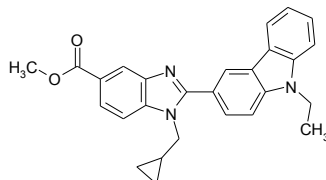
4,78 g (25,19 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 11 ml de agua y luego se mezclaron con una solución de 2,5 g (11,20 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído en 25 ml de THF. Luego se añadieron 3,53 g (16,80 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico en 10 ml de THF, se agitaron durante 10 min a TA y luego se calentaron durante 2,5 h a reflujo. Después de enfriar se mezcló la mezcla de reacción con 7,5 ml de agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. Después de digerir el residuo de evaporación con acetato de etilo, se obtuvieron 3,99 g (86%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,53 (q, 2H), 4,59 (t, 2H), 7,27 (t,

1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,88 - 7,97 (m, 2H), 8,24 - 8,30 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 12,40 - 13,00 (1H).

Ejemplo 5

1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



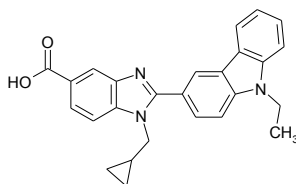
5

Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvieron 20,4 g (8,12 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo y 6,5 ml (66,3 mmol) de (bromometil)ciclopropano 7,04 g (30%) del compuesto del título y 5,96 g (25%) del isómero 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo. 1-(Ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,11 - 0,21 (m, 2H), 0,31 - 0,42 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,38 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,48 - 7,59 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,97 (m, 4H), 8,24 - 8,34 (m, 2H), 8,64 (d, 1H). 1-(Ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo, ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,16 (q, 2H), 0,31 - 0,42 (m, 2H), 0,99 - 1,13 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 - 7,85 (m, 2H), 7,87 - 7,95 (m, 2H), 8,28 - 8,37 (m, 2H), 8,66 (d, 1H).

10

15 Ejemplo 6

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



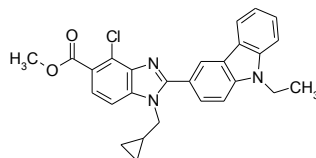
Análogamente al Ejemplo 4 / variante A se obtuvieron de 7,04 g (16,62 mmol) de 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo 4,99 g (73%) del compuesto del título.

20

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,14 - 0,22 (m, 2H), 0,33 - 0,43 (m, 2H), 1,02 - 1,14 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 4,40 (d, 2H), 4,54 (q, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 - 7,99 (m, 4H), 8,26 - 8,35 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 12,50 - 13,20 (1H).

Ejemplo 7

4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



25

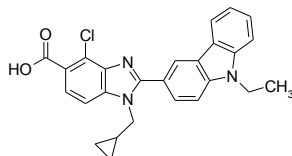
200 mg (0,38 mmol) de (3-[5-bromo-4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]-9-etil-9H-carbazol se disolvieron en 11 ml de metanol/DMSO (10:1), se mezclaron con 108 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) y 130 µl de trietilamina, y bajo monóxido de carbono, se agitaron a 12,5 bar y 100 °C, durante 48 h en un autoclave. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró, se mezcló con agua y el sólido producido se filtró. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 7:3). Así se obtuvieron 123 mg (68%) del compuesto del título.

30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,16 (q, 2H), 0,33 - 0,39 (m, 2H), 0,99 - 1,10 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 4,54 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 3H), 7,89 - 7,93 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 8

Ácido 4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

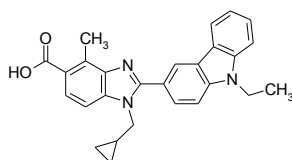


115 mg (0,25 mmol) de 4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo se dispusieron en 2,5 ml de metanol, luego se mezclaron con 0,3 ml de lejía de sosa 2 M y se calentaron durante 1,5 h a reflujo. Después de enfriar se acidificó con ácido clorhídrico 2 M hasta pH 3 y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se filtró, se concentró y el producto crudo así obtenido se purificó por medio de HPLC. Se obtuvieron 88 mg (75%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,15 (q, 2H), 0,31 - 0,40 (m, 2H), 0,97 - 1,11 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 4,38 (d, 2H), 4,54 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 12,95 - 13,20 (1H).

Ejemplo 9

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico

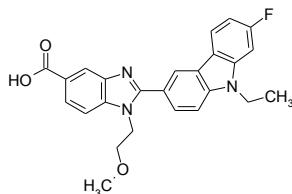


800 mg (3,41 mmol) de 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]-2-metilbenzoato de metilo y 381 mg (1,71 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído se vertieron en 32 ml de ácido acético glacial y bajo ingreso de aire, se calentó durante 1 h a reflujo. Después de enfriar la mezcla se concentró y el 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo crudo así obtenido (1,4 g) se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

1,4 g (3,2 mmol) de 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo crudo se dispusieron en 9 ml de metanol, luego se mezclaron con 4,3 ml de lejía de sosa 2 M y se calentaron durante 5 h a reflujo. Después de enfriar, se acidificó con ácido acético hasta pH 3, el producto generado se separó y se purificó por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 227 mg (17%) del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,10 - 0,16 (m, 2H), 0,30 - 0,39 (m, 2H), 1,00 - 1,08 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 2,89 (s, 3H), 4,32 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,48 - 7,59 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,90 (m, 3H), 8,31 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 12,2 - 13,10 (1H).

Ejemplo 10

Ácido 2-(9-etil-7-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

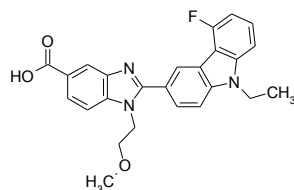


177 mg (2,25 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 0,5 ml de agua y luego se mezclaron con una solución de 100 mg (0,41 mmol) de 9-etil-8-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído en 1,0 ml de THF. Luego se añadieron 131 mg (0,62 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico en 0,5 ml de THF, se calentaron durante 10 min a TA y luego se calentaron durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezclaron con 5 ml de agua, se acidificaron con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y el precipitado producido se filtró y se secó. Tras purificar por medio de HPLC, se obtuvieron 68 mg (38%) del compuesto del título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,47 - 4,61 (m, 4H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,79 (t, 2H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 8,26 - 8,31 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 12,65 - 12,80 (1H).

Ejemplo 11

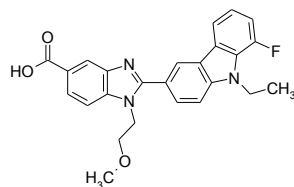
Ácido 2-(9-etil-5-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



- 5 177 mg (2,25 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 0,5 ml de agua y luego se mezclaron con una solución de 100 mg (0,41 mmol) de 9-etil-5-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído en 1,0 ml de THF. Luego se añadieron 131 mg (0,62 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico en 0,5 ml de THF, se agitaron durante 10 min a TA y luego se calentaron durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con 5 ml de agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y el precipitado producido se filtró y se secó. Tras purificar por medio de HPLC, se obtuvieron 32 mg (18%) del compuesto del título.
- 10 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,53 - 4,61 (m, 4H), 7,08 (dd, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 2H), 8,02 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,72 (s, 1H).

Ejemplo 12

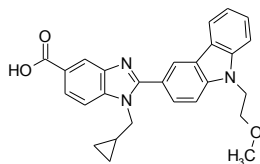
Ácido 2-(9-etil-8-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



- 15 177 mg (2,25 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 0,5 ml de agua y luego se mezclaron con una solución de 100 mg (0,41 mmol) de 9-etil-8-fluoro-9H-carbazol-3-carbaldehído en 1,0 ml de THF. Luego se añadieron 131 mg (0,62 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico en 0,5 ml de THF, se agitaron durante 10 min a TA y luego se calentaron durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con 5 ml de agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y el precipitado producido se filtró y se secó. Tras purificar por medio de HPLC, se obtuvieron 51 mg (28%) del compuesto del título.
- 20 ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,42 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,55 - 4,66 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,84 - 7,94 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 12,60 - 12,90 (1H).

Ejemplo 13

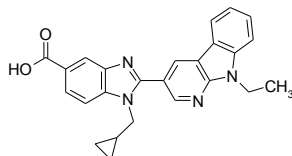
- 25 Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-benzimidazol-5-carboxílico



- Análogamente al Ejemplo 9 se obtuvieron a partir de 67 mg (0,27 mmol) de 9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-carbaldehído y 109 mg (0,53 mmol) de ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico 19 mg (19%) del compuesto del título.
- 30 ¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 0,17 - 0,26 (m, 2H), 0,50 - 0,59 (m, 2H), 1,15 - 1,30 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,57 (t, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H), 8,11 - 8,18 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 12,35 - 12,85 (1H).

Ejemplo 14

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

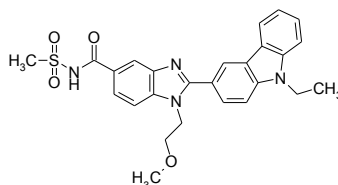


48 mg (0,21 mmol) de 9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbaldehído y 88 mg (0,43 mmol) de ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico se vertieron en 4 ml de ácido acético glacial y se calentaron bajo suministro de aire durante 1 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 24 mg (25%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,18 (q, 2H), 0,34 - 0,41 (m, 2H), 1,02 - 1,12 (1H), 1,42 (t, 3H), 4,39 (d, 2H), 4,61 (q, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 - 7,88 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 12,40 - 12,85 (1H).

Ejemplo 15

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-(metilsulfonyl)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

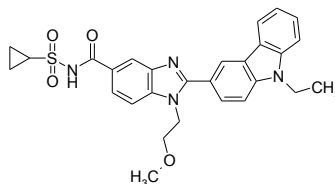


100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico se calentaron durante 2 h en una mezcla de 0,11 ml (1,45 mmol) de cloruro de tionilo y 4 ml de tolueno a reflujo y luego se concentraron. El residuo se extrajo en 4 ml de diclorometano y se vertieron gota a gota a 0 °C en una mezcla de 16 mg (0,36 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%) y 104 mg (1,08 mmol) de metansulfonamida en 2 ml de DMF. Tras calentar hasta TA, se acidificó con ácido clorhídrico 1 M con cuidado hasta pH 3 y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 25 mg (21%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,50 - 4,63 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,88 - 7,99 (m, 2H), 8,24 - 8,36 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 12,09 (br. s., 1H).

Ejemplo 16

N-(ciclopropilsulfonyl)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

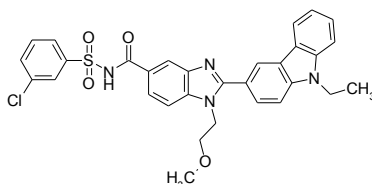


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 300 mg (0,73 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico 200 mg (51%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,11 - 1,22 (m, 4H), 1,38 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,16 - 3,23 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,03 (br. s., 1H).

Ejemplo 17

N-[(3-clorofenil)sulfonyl]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

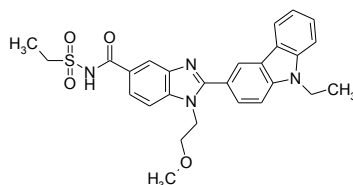


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 10 mg (9%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,77 - 7,89 (m, 4H), 7,93 - 8,02 (m, 3H), 8,26 - 8,30 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 12,45 - 13,00 (1H).

Ejemplo 18

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-(etilsulfonyl)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

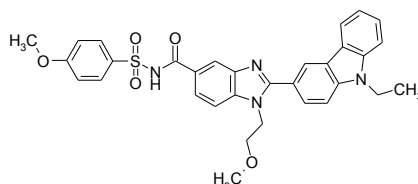


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 45 mg (44%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 1,38 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,56 (q, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 11,98 (br. s., 1H).

Ejemplo 19

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

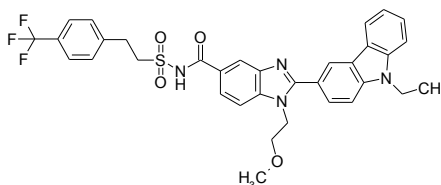


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 45 mg (38%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,48 - 4,62 (m, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 3H), 7,91 - 8,01 (m, 3H), 8,24 - 8,29 (m, 2H), 8,67 (d, 1H), 12,33 (br. s., 1H).

Ejemplo 20

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(2-[4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

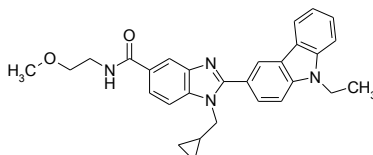


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico 70 mg (53%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,19 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 3H), 7,60 - 7,64 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,69 (d, 1H), 11,90 - 12,20 (1H).

Ejemplo 21

5 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

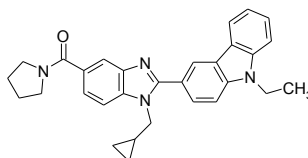


10 Sucesivamente se vertieron 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico, 70 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 56 mg (0,37 mmol) de 1-hidroxil-1H-benzotriazol (hidrato de HOBT), 221 mg (1,71 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 92 mg (1,22 mmol) de 2-metoxietanamina en 4,6 ml de DMF y se agitaron durante 3 h a TA. Luego la mezcla de reacción se concentró, se digirió con DMSO, se filtró y el filtrado se separó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 65 mg (56%) del compuesto del título.

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,16 (q, 2H), 0,32 - 0,40 (m, 2H), 1,05 (d, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,46 - 3,52 (m, 4H), 4,36 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,74 - 7,91 (m, 4H), 8,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,48 - 8,55 (m, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 22

[1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-il](pirrolidin-1-il)metanona

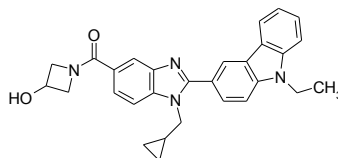


20 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 86 mg (1,22 mmol) de pirrolidina 50 mg (44%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,16 (q, 2H), 0,33 - 0,42 (m, 2H), 1,01 - 1,14 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,87 (d, 4H), 3,47 - 3,56 (m, 4H), 4,35 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 2H), 7,66 - 7,91 (m, 5H), 8,30 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 23

[1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-il](3-hidroxiacetidin-1-il)metanona

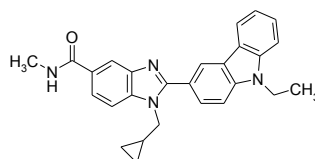


30 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 40 mg (1,22 mmol) de clorhidrato de 3-hidroxiacetidina 65 mg (54%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,16 - 0,22 (m, 2H), 0,36 - 0,43 (m, 2H), 1,05 - 1,14 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,85 (br. s., 1H), 4,11 (br. s., 1H), 4,30 (br. s., 1H), 4,40 (d, 2H), 4,50 - 4,60 (m, 4H), 5,55 - 5,95 (1H), 7,28 (t, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,63 - 7,73 (m, 2H), 7,82 - 7,96 (m, 4H), 8,30 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

Ejemplo 24

1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

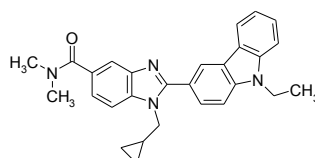


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y metilamina 60 mg (58%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,13 - 0,18 (m, 2H), 0,33 - 0,39 (m, 2H), 1,01 - 1,12 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 2,84 (d, 3H), 4,35 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 - 7,90 (m, 4H), 8,21 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,43 (q, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 25

1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N,N-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

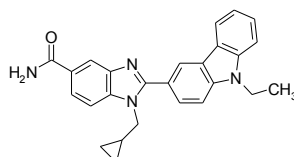


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y dimetilamina 55 mg (51%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,17 (q, 2H), 0,34 - 0,42 (m, 2H), 1,02 - 1,14 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,02 (s, 6H), 4,35 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,66 - 7,83 (m, 4H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 26

1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

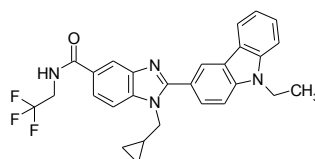


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 65 mg (1,22 mmol) de cloruro de amonio 70 mg (69%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,13 - 0,19 (m, 2H), 0,33 - 0,40 (m, 2H), 1,00 - 1,12 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 4,36 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 2H), 7,99 (br. s., 1H), 8,25 - 8,33 (m, 2H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 27

1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



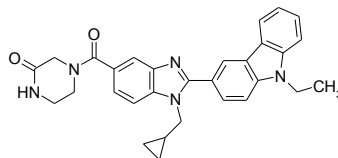
Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 121 mg (1,22 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanamina 100 mg (83%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,12 - 0,20 (m, 2H), 0,31 - 0,40 (m, 2H), 0,99 - 1,12 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 4,06 - 4,21 (m, 2H), 4,37 (d, 2H), 4,54 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,78 - 7,92 (m, 4H), 8,27

- 8,33 (m, 2H), 8,63 (d, 1H), 9,08 (t, 1H).

Ejemplo 28

4-[[1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]piperazin-2-ona

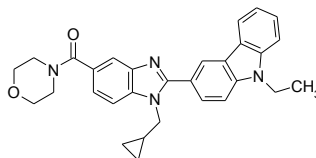


5 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 122 mg (1,22 mmol) de piperazin-2-ona 45 mg (37%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,17 (q, 2H), 0,33 - 0,42 (m, 2H), 1,03 - 1,13 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,60 - 3,80 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,37 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 - 7,84 (m, 3H), 7,86 - 7,92 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

Ejemplo 29

[1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-il](morfolin-4-il)metanona

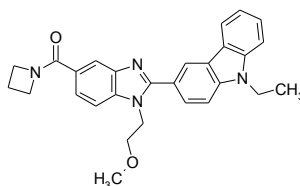


15 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 106 mg (1,22 mmol) de morfolina 70 mg (60%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,13 - 0,20 (m, 2H), 0,33 - 0,41 (m, 2H), 1,01 - 1,15 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 3,49 - 3,71 (m, 8H), 4,36 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 2H), 7,85 - 7,91 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 30

Azetidin-1-il[2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-il]metanona

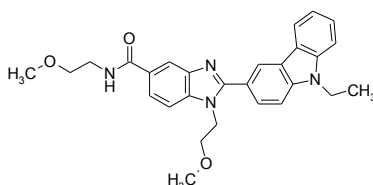


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 69 mg (1,22 mmol) de azetidina 33 mg (28%) del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,29 (2H), 3,15 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,09 (br., 2H), 4,40 (br., 2H), 4,48 - 4,61 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,61 (m, 2H), 7,66 - 7,83 (m, 3H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).

Ejemplo 31

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N,1-bis(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



30

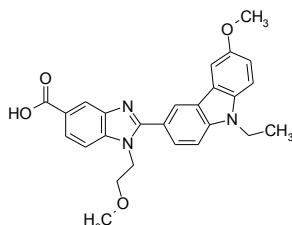
Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-

metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 91 mg (1,21 mmol) de 2-metoxietanamina 33 mg (29%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,44 - 3,54 (m, 4H), 3,72 (t, 2H), 4,48 - 4,61 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,86 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,21 - 8,30 (m, 2H), 8,48 - 8,55 (m, 1H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 32

Ácido 2-(9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

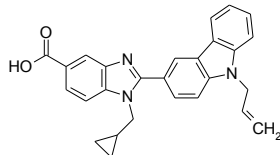


84 mg (0,44 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 1 ml de agua, se agitaron durante 5 min a TA y luego se mezclaron con una solución de 50 mg (0,20 mmol) de 9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-carbaldehído en 1 ml de THF. Luego se añadieron 62 mg (0,30 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico en 1 ml de THF, se agitaron durante 10 min a TA y luego se calentaron durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentraron y el residuo se purificó por medio de HPLC. Así se obtuvieron 20 mg (14%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,49 (d, 2H), 4,60 (br., 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,84 - 7,97 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,00 - 13,30 (1H).

Ejemplo 33

Ácido 2-(9-alil-9H-carbazol-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

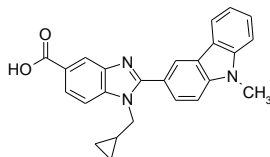


Análogamente al Ejemplo 9, se obtuvieron a partir de 57 mg (0,24 mmol) de 9-alil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 100 mg (0,49 mmol) de ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico 19 mg (18%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 0,18 - 0,27 (m, 2H), 0,50 - 0,60 (m, 2H), 1,23 (t, 1H), 4,29 (d, 2H), 5,00 (d, 2H), 5,12 (dd, 1H), 5,24 (dd, 1H), 6,06 (ddt, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,12 - 8,19 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 34

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

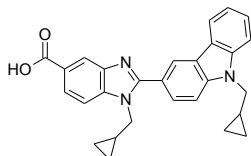


Análogamente al Ejemplo 32, se obtuvieron a partir de 101 mg (0,49 mmol) de 9-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 150 mg (0,73 mmol) de ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico 55 mg (28%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,13 (q, 2H), 0,31 - 0,39 (m, 2H), 0,97 - 1,12 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,37 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 2H), 7,87 - 7,94 (m, 2H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 8,64 (d, 1H), 12,35 - 13,00 (1H).

Ejemplo 35

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-[9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

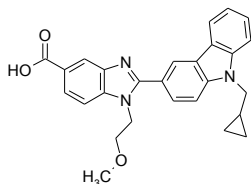


- 5 Análogamente al Ejemplo 9, se obtuvieron a partir de 60 mg (0,24 mmol) de 9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-carbaldehído y 100 mg (0,49 mmol) de ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico 14 mg (13%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 0,19 - 0,27 (m, 2H), 0,38 - 0,66 (m, 6H), 1,17 - 1,30 (m, 1H), 1,31 - 1,47 (m, 1H), 4,23 - 4,35 (m, 4H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,40 - 7,61 (m, 4H), 7,86 (dd, 1H), 8,08 - 8,19 (m, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), COOH no indicado.

10 **Ejemplo 36**

Ácido 2-[9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

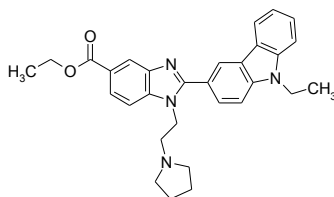


- 15 Análogamente al Ejemplo 9, se obtuvieron a partir de 59 mg (0,24 mmol) de 9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-carbaldehído y 100 mg (0,48 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico 6 mg (6%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 0,42 - 0,49 (m, 2H), 0,56 - 0,65 (m, 2H), 1,33 - 1,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 3H), 7,47 - 7,62 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 1H), 8,61 - 8,71 (m, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 37

- 20 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo

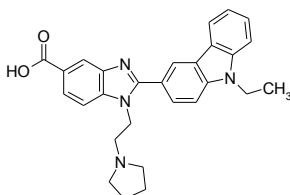


- 25 Análogamente al Ejemplo 4 / variante B, se obtuvieron a partir de 569 mg (2,55 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 1,14 g (3,8 mmol) de 3-amino-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]benzoato de etilo crudo 1,6 g (87%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,33 (t, 6H), 1,46 (t, 4H), 2,20 (br. s., 4H), 2,75 (t, 2H), 4,32 (q, 2H), 4,47 - 4,54 (m, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H), 7,89 (ddd, 2H), 8,21 - 8,26 (m, 2H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 38

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

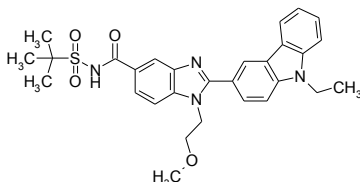


Análogamente al Ejemplo 2, se obtuvieron a partir de 1,5 g (3,1 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo por saponificación con lejía de sosa 0,59 g (42%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 1,47 - 1,54 (m, 4H), 2,25 (br., 4H), 2,79 (t, 2H), 4,48 - 4,58 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 8,24 - 8,30 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 12,20 - 13,30 (br., 1H).

Ejemplo 39

N-(ter-butilsulfonyl)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

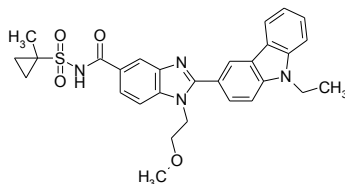


10 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 149 mg (1,09 mmol) de 2-metilpropan-2-sulfonamida 72 mg (55%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,13 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,53 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,78 - 7,88 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 11,52 (br. s., 1H).

Ejemplo 40

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(1-metilciclopropil)sulfonyl]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

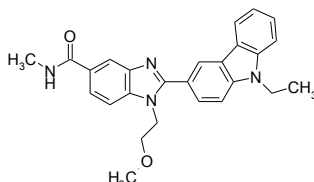


20 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 147 mg (1,09 mmol) de 1-metilciclopropansulfonamida 46 mg (35%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,98 - 1,03 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,50 - 1,55 (m, 5H), 3,13 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,84 (dd, 2H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 11,84 (br. s., 1H).

25 Ejemplo 41

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

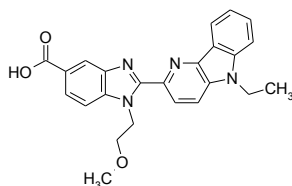


30 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 38 mg (1,3 mmol) de clorhidrato de metilamina 10 mg (10%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,84 (d, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,49 - 4,60 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,84 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 42

Ácido 2-(5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

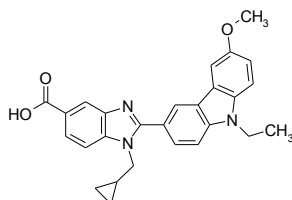


5 Análogamente al Ejemplo 14, se obtuvieron a partir de 50 mg (0,22 mmol) de 5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-carbaldehído y 141 mg (0,67 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico 9 mg (9%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,99 (t, 2H), 4,57 (q, 2H), 5,19 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 8,26 - 8,33 (m, 3H), 8,51 (d, 1H), 12,65 - 12,82 (br., 1H).

Ejemplo 43

10 Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

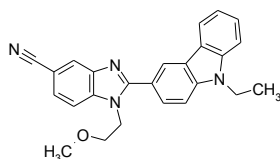


15 67 mg (0,30 mmol) de 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoato de etilo y 38 mg (0,15 mmol) de 9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-carbaldehído se vertieron en 1,4 ml de ácido acético glacial y se calentaron bajo suministro de aire durante 1 h a reflujo. Luego se vertió la mezcla de reacción sobre solución saturada de cloruro de sodio, el precipitado producido primero se separó (40 mg) y luego se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 13 mg (9%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,15 (q, 2H), 0,30 - 0,39 (m, 2H), 0,99 - 1,10 (m, 1H), 1,35 (t, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,39 (d, 2H), 4,44 - 4,55 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,80 - 7,94 (m, 4H), 8,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 12,77 (br. s., 1H).

Ejemplo 44

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo

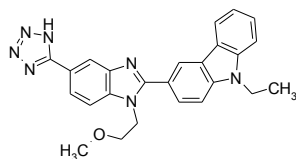


25 Una mezcla de 500 mg (1,1 mmol) de 3-[5-bromo-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]-9-etil-9H-carbazol, 124 mg (1,1 mmol) de cianuro de zinc y 64 mg (0,06 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en 10 ml de DMF se agitaron bajo argón 16 h a 80 °C. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se concentró y el residuo obtenido se cromatografió en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 1:0 -> 2:3). Así se obtuvieron 350 mg (80%) del compuesto del título.

30 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,62 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (dt, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,89 - 7,98 (m, 2H), 8,21 - 8,30 (m, 2H), 8,69 (d, 1H).

Ejemplo 45

9-etil-3-[1-(2-metoxietil)-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-benzimidazol-2-il]-9H-carbazol

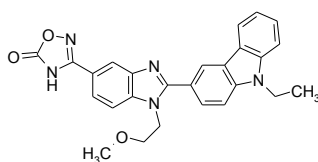


Una mezcla de 25 mg (0,11 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo, 89 mg (1,4 mmol) de azida sódica y 73 mg (1,4 mmol) de cloruro de amonio en 1,5 ml de DMF se calentó en el microondas durante 3 h hasta 150 °C (radiación máxima 30 Watt). Después de enfriar se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa. Así se obtuvieron 11 mg (20%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,48 - 4,65 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 - 8,03 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), NH no indicado.

Ejemplo 46

3-[2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

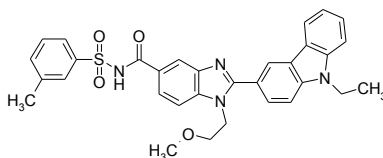


Una mezcla de 100 mg (0,25 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo, 106 mg (1,52 mmol) de cloruro de hidroxilamonio y 0,25 ml (1,77 mmol) de trietilamina se calentó en 4 ml de etanol durante 2,5 h a reflujo y luego se concentró al vacío. El residuo se extrajo luego en 10 ml de DMF, se añadieron 0,03 ml (0,33 mmol) de clorocarbonato de etilo y 0,09 ml de trietilamina y se calentaron durante 11,5 h hasta 95 °C. Después de enfriar se mezclaron con agua y acetato de etilo y se filtraron del precipitado producido. La fase orgánica se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 30 mg (24%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,48 - 4,63 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,73 - 7,83 (m, 2H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 12,20 - 13,00 (1H).

Ejemplo 47

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(3-metilfenil)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

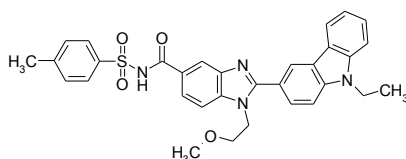


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida de ácido sulfónico 80 mg (70%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,49 - 4,61 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 5H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 2H), 8,67 (d, 1H), 12,30 - 12,55 (br. s., 1H).

Ejemplo 48

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

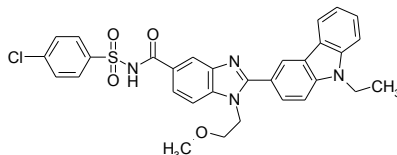


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 60 mg (54%) del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,49 - 4,61 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 - 7,83 (m, 3H), 7,90 - 7,96 (m, 3H), 8,25 - 8,29 (m, 2H), 8,67 (d, 1H), 12,31 - 12,52 (br. s., 1H).

Ejemplo 49

5 N-[(4-clorofenil)sulfonyl]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

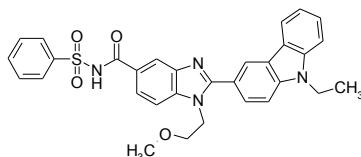


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 20 mg (17%) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 4,49 - 4,63 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 3H), 7,79 - 7,86 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,04 (d, 2H), 8,25 - 8,30 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 12,37 - 12,90 (br. s., 1H).

Ejemplo 50

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-(fenilsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

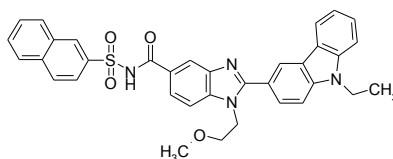


15 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 40 mg (37%) del compuesto del título.

20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,49 - 4,61 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,63 - 7,76 (m, 4H), 7,77 - 7,84 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 2H), 8,25 - 8,30 (m, 2H), 8,67 (d, 1H), 12,37 - 12,60 (br. s., 1H).

Ejemplo 51

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-(2-naftilsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

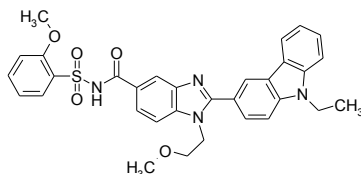


25 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 50 mg (41%) del compuesto del título.

30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,49 - 4,61 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,66 - 7,84 (m, 6H), 7,93 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 - 8,31 (m, 3H), 8,67 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,45 - 12,77 (br. s., 1H).

Ejemplo 52

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(2-metoxifenil)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

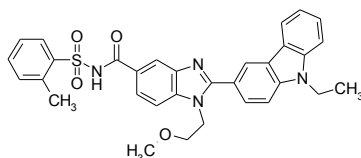


- 5 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 60 mg (51%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,49 - 4,61 (m, 4H), 7,18 (t, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 2H), 7,76 - 7,85 (m, 3H), 7,94 (td, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,40 (br. s., 1H).

10 Ejemplo 53

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(2-metilfenil)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

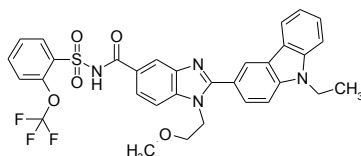


- 15 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 70 mg (0,17 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 32 mg (32%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 4,49 - 4,63 (m, 4H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,39 - 7,63 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,87 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 12,47 - 12,81 (br. s., 1H).

Ejemplo 54

- 20 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[[2-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

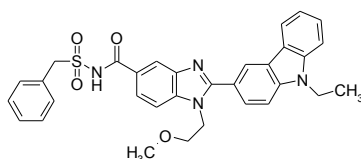


- 25 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 15 mg (12%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,50 - 4,64 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 7,50 - 7,67 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,79 - 7,91 (m, 4H), 7,96 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,73 - 13,17 (br. s., 1H).

Ejemplo 55

N-(Bencilsulfonyl)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

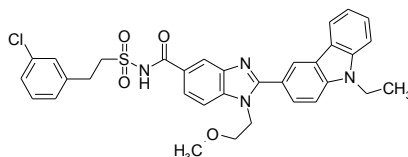


- 30 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 50 mg (43%) del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,50 - 4,63 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 5H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,88 - 7,97 (m, 2H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 11,89 - 12,02 (br. s., 1H).

Ejemplo 56

5 N-[[2-(3-clorofenil)etil]sulfonil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

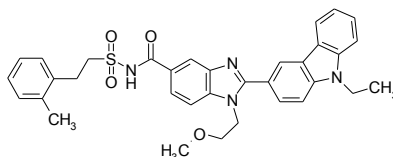


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 25 mg (21%) del compuesto del título.

10 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,08 - 3,15 (m, 5H), 3,72 (t, 2H), 3,87 - 3,94 (m, 2H), 4,50 - 4,64 (m, 4H), 7,22 - 7,34 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,26 - 8,33 (m, 2H), 8,69 (d, 1H), 11,97 - 12,18 (br. s., 1H).

Ejemplo 57

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[[2-(2-metilfenil)etil]sulfonil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

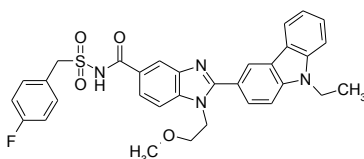


15 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 50 mg (42%) del compuesto del título.

20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,03 - 3,09 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,76 - 3,82 (m, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,61 (t, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 3H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (t, 2H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 12,04 - 12,23 (br. s., 1H).

Ejemplo 58

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-[(4-fluorobencil)sulfonil]-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

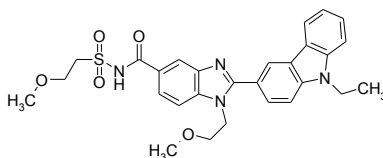


25 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 60 mg (51%) del compuesto del título.

30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,53 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 3H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,88 - 7,97 (m, 2H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 11,89 - 12,06 (br. s., 1H).

Ejemplo 59

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(2-metoxietil)sulfonil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

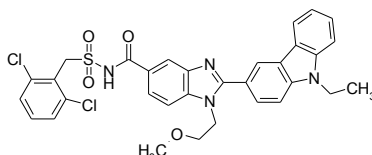


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 70 mg (66%) del compuesto del título.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 4H), 4,54 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 2H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 11,97 - 12,18 (br. s., 1H).

Ejemplo 60

N-[(2,6-diclorobencil)sulfonil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

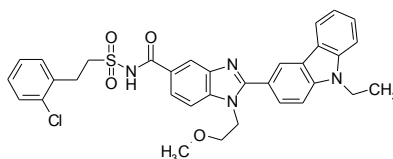


- 10 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 40 mg (66%) del compuesto del título.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,50 - 4,63 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,22 - 12,43 (br. s., 1H).

Ejemplo 61

N-[[2-(2-clorofenil)etil]sulfonil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

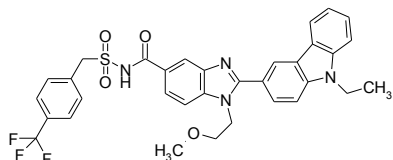


- 20 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 60 mg (48%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,17 - 3,23 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,81 - 3,88 (m, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,61 (t, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 3H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,85 (m, 2H), 7,86 - 7,91 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,08 - 12,23 (br. s., 1H).

Ejemplo 62

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[[4-(trifluorometil)bencil]sulfonil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

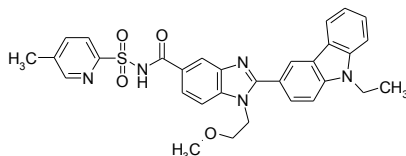


- 30 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 40 mg (32%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,61 (t, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,76 - 7,86 (m, 4H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,26 - 8,31 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 11,93 - 12,14 (br. s., 1H).

Ejemplo 63

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(5-metilpiridin-2-il)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

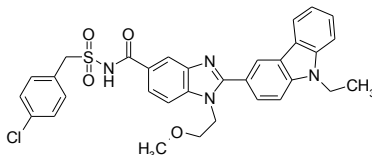


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 70 mg (0,17 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 32 mg (32%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 4,48 - 4,63 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 3H), 7,91 - 8,00 (m, 2H), 8,06 - 8,11 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,53 - 12,92 (br. s., 1H).

Ejemplo 64

N-[(4-clorobencil)sulfonyl]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

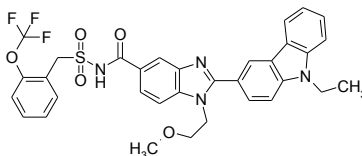


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 70 mg (0,17 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 55 mg (52%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,49 - 4,65 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 - 7,98 (m, 4H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,69 (d, 1H), 11,87 - 12,14 (br. s., 1H).

Ejemplo 65

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(2-(trifluorometoxi)bencil)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

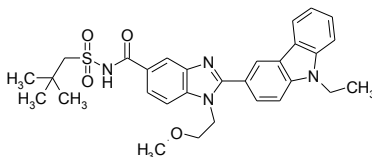


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 70 mg (0,17 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 10 mg (9%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,49 - 4,63 (m, 4H), 5,02 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,88 - 7,98 (m, 2H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 12,04 - 12,20 (br. s., 1H).

Ejemplo 66

N-[(2,2-dimetilpropil)sulfonyl]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

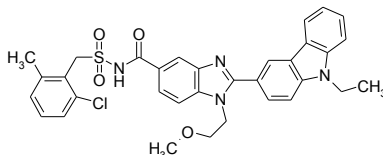


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 30 mg (22%) del compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,15 (s, 9H), 1,37 (t, 3H), 3,12 - 3,14 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,89 - 7,92 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,05 (br. s., 1H).

Ejemplo 67

- 5 N-[(2-cloro-6-metilbencil)sulfonyl]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

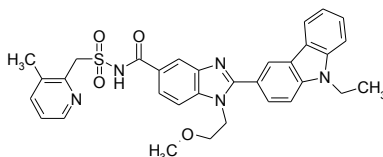


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 70 mg (0,17 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 20 mg (18%) del compuesto del título.

- 10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,49 - 4,65 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 7,24 - 7,39 (m, 4H), 7,53 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,79 - 7,88 (m, 2H), 7,91 - 7,99 (m, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,22 - 12,43 (br. s., 1H).

Ejemplo 68

- 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[(3-metilpiridin-2-il)metil]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

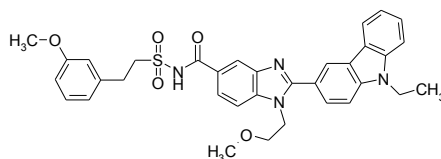


- 15 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 70 mg (0,17 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 20 mg (20%) del compuesto del título.

- 20 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,70 - 3,75 (m, 2H), 4,49 - 4,63 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,77 (m, 2H), 7,78 - 7,85 (m, 2H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 7,93 - 7,98 (m, 1H), 8,24 - 8,34 (m, 3H), 8,67 - 8,70 (m, 1H), 11,84 - 12,11 (br. s., 1H).

Ejemplo 69

- 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[[2-(3-metoxifenil)etil]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

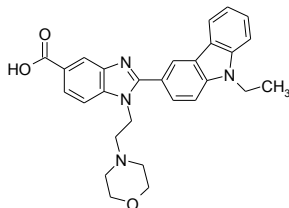


- 25 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 30 mg (25%) del compuesto del título.

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,03 - 3,08 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,70 - 3,74 (m, 5H), 3,84 - 3,91 (m, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,61 (t, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80 - 7,85 (m, 2H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,07 (br. s., 1H).

Ejemplo 70

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

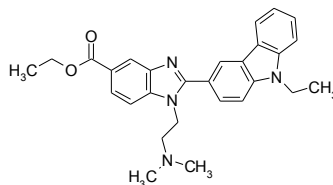


Análogamente al Ejemplo 37, se obtuvieron a partir de 1,19 g (4,06 mmol) de 3-amino-4-[[2-(morfolin-4-il)etil]amino]benzoato de etilo crudo y 0,82 g (3,77 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído primero 1,85 g (76%) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo en forma de producto crudo. Por saponificación de 1,75 g de este producto crudo con lejía de sosa se obtuvieron 0,93 g (56%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,16 - 2,23 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 4H), 4,54 (d, 4H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,67 - 7,84 (m, 3H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,26 - 8,32 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 12,57 - 12,90 (br., 1H).

Ejemplo 71

1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo

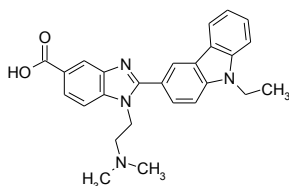


Análogamente a la preparación de 3-amino-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]benzoato de etilo, se preparó primero 3-amino-4-[[2-(dimetilamino)etil]amino]benzoato de etilo a partir de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y N,N-dimetiletan-1,2-diamina, que se hizo reaccionar sin ulterior purificación con 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído análogamente al Ejemplo 4 / variante B en el compuesto del título.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,35 - 1,40 (m, 6H), 2,03 (s, 6H), 2,59 - 2,65 (m, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,49 - 4,57 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,92 (ddd, 2H), 8,26 - 8,31 (m, 2H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 72

Ácido 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

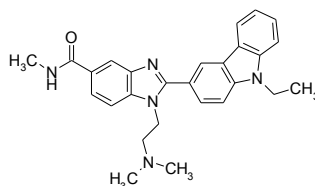


Análogamente al Ejemplo 2, se obtuvieron a partir de 1,7 g (3,74 mmol) de 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo por saponificación con lejía de sosa 1,42 g (85%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,03 (s, 6H), 2,62 (t, 2H), 4,47 - 4,57 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 2H), 8,25 - 8,31 (m, 2H), 8,66 (d, 1H), 12,54 - 12,87 (br., 1H).

Ejemplo 73

1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

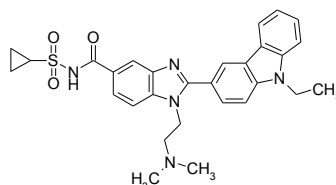


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,23 mmol) de ácido 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico 72 mg (66%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,04 (s, 6H), 2,62 (t, 2H), 2,83 (d, 3H), 4,45 - 4,58 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 2H), 7,79 - 7,84 (m, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 74

N-(ciclopropilsulfonil)-1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

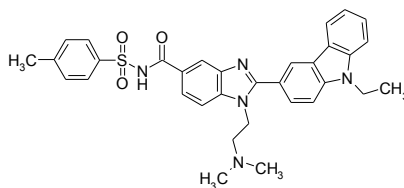


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,23 mmol) de ácido 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 127 mg (1,1 mmol) de ciclopropansulfonamida 2,6 mg (2%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,96 - 1,03 (m, 2H), 1,04 - 1,12 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 2,10 - 2,17 (m, 6H), 2,72 - 2,80 (m, 2H), 3,09 - 3,17 (m, 1H), 4,50 - 4,58 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,93 (td, 2H), 8,28 - 8,32 (m, 2H), 8,65 (d, 1H), 11,36 - 11,93 (br., 1H).

Ejemplo 75

1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-bencimidazol-5-carboxamida

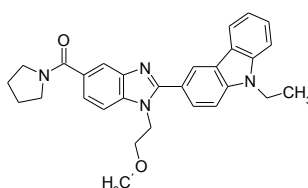


Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 50 mg (0,12 mmol) de ácido 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 5 mg (7%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,34 - 2,43 (m, 8H), 2,54 (s, 3H), 4,49 - 4,66 (m, 4H), 7,23 - 7,38 (m, 4H), 7,53 (t, 1H), 7,71 (t, 2H), 7,79 - 7,93 (m, 4H), 8,26 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 10,99 - 11,97 (br., 1H).

Ejemplo 76

[2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-il](pirrolidin-1-il)metanona

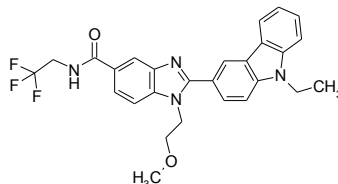


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-

metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y 86 mg (1,21 mmol) de pirrolidina 20 mg (17%) del compuesto del título.
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 1,79 - 1,95 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,51 (d, 4H), 3,74 (t, 2H), 4,49 - 4,60 (m, 4H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,52 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

5 Ejemplo 77

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

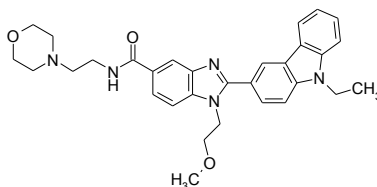


10 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y 120 mg (1,21 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanamina 45 mg (37%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,07 - 4,21 (m, 2H), 4,48 - 4,63 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 2H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 2H), 8,68 (d, 1H), 9,10 (t, 1H).

Ejemplo 78

15 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

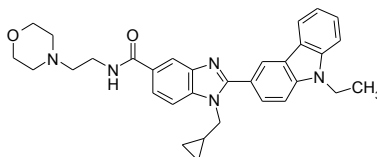


20 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y 157 mg (1,21 mmol) de 2-(morfolin-4-il)etanamina 50 mg (39%) del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,42 - 2,54 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 3,44 (q, 2H), 3,57 - 3,62 (m, 4H), 3,72 (t, 2H), 4,48 - 4,61 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,67 - 7,84 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 79

1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida

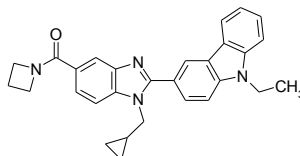


25 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y 159 mg (1,21 mmol) de 2-(morfolin-4-il)etanamina 85 mg (65%) del compuesto del título.

30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,13 - 0,18 (m, 2H), 0,32 - 0,40 (m, 2H), 1,00 - 1,11 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 2,42 - 2,54 (m, 6H), 3,44 (q, 2H), 3,56 - 3,62 (m, 4H), 4,36 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 - 7,91 (m, 4H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,41 (t, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 80

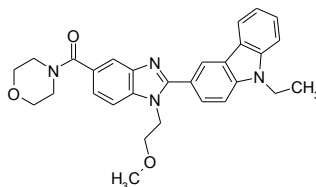
Azetidin-1-il[1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-il]metanona



- 5 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 70 mg (1,22 mmol) de azetidina 55 mg (50%) del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,12 - 0,20 (m, 2H), 0,33 - 0,42 (m, 2H), 1,01 - 1,13 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 2,29 (quin, 2H), 4,09 (br. s., 2H), 4,32 - 4,45 (m, 4H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 - 7,94 (m, 4H), 8,30 (d, 1H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 81

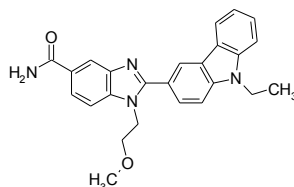
- 10 [2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-il](morfolin-4-il)metanona



- 15 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 105 mg (1,21 mmol) de morfolina 35 mg (29%) del compuesto del título. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,50 - 3,68 (m, 8H), 3,74 (t, 2H), 4,49 - 4,59 (m, 4H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,67 - 7,82 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 82

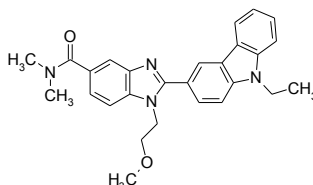
2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxamida



- 20 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 65 mg (1,21 mmol) de cloruro de amonio 30 mg (29%) del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,48 - 4,62 (m, 4H), 7,27 (t, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,65 - 7,89 (m, 4H), 7,91 - 8,03 (m, 2H), 8,24 - 8,29 (m, 2H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 83

- 25 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N,N-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

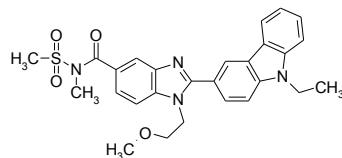


- 30 Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 55 mg (1,21 mmol) de dimetilamina 45 mg (42%) del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,02 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,48 - 4,61 (m, 4H),

7,23 - 7,35 (m, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,83 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 84

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-metil-N-(metilsulfonil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida

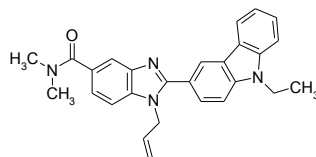


- 5 Análogamente al Ejemplo 15, se obtuvieron a partir de 80 mg (0,19 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y la correspondiente amida del ácido sulfónico 30 mg (31%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,02 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,48 - 4,61 (m, 4H), 7,23 - 7,36 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,65 - 7,83 (m, 4H), 7,95 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,68 (d, 1H).

10 Ejemplo 85

1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N,N-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxamida

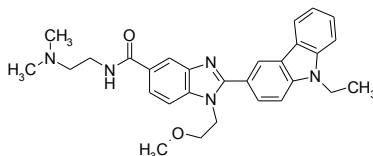


1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N,N-dimetil-1H-benzimidazol-5-carboxamida se preparó análogamente al Ejemplo 21 a partir de ácido 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico con tetrafluoroborato de N-[(1H-benzimidazol-1-iloxi)(dimetilamino)metil]-N-metilmetanaminio (TBTU) y dimetilamina.

15

Ejemplo 86

N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxamida



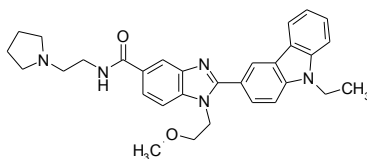
Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y 107 mg (1,21 mmol) de N,N-dimetiletan-1,2-diamina 7 mg (6%) del compuesto del título.

20

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,25 - 2,29 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,27 - 3,40 (m, 10H), 3,75 (t, 2H), 4,48 - 4,60 (m, 4H), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,66 - 7,82 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,67 (d, 1H).

25 Ejemplo 87

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-benzimidazol-5-carboxamida



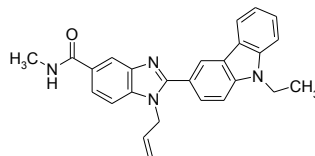
Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 100 mg (0,24 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico y 138 mg (1,21 mmol) de 2-(pirrolidin-1-il)etanamina 51 mg (39%) del compuesto del título.

30

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 1,69 (t, 4H), 2,46 - 2,56 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,42 (q, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,49 - 4,60 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,85 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 88

1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N-metil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

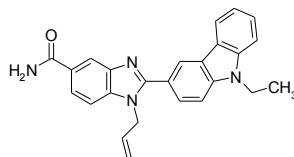


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 101 mg (0,25 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y clorhidrato de metilamonio 29 mg (28%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,83 (d, 3H), 4,53 (q, 2H), 4,93 - 5,06 (m, 3H), 5,26 (dd, 1H), 6,10 - 6,21 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,45 (q, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 89

1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxamida

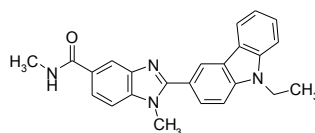


Análogamente al Ejemplo 21 se preparó el compuesto del título a partir de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico y solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (21 mg, 14%).

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 4,53 (q, 2H), 4,94 - 5,06 (m, 3H), 5,26 (dd, 1H), 6,11 - 6,19 (m, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (ddd, 2H), 7,99 (br. s., 1H), 8,26 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 90

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N,1-dimetil-1H-bencimidazol-5-carboxamida

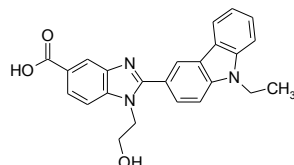


Análogamente al Ejemplo 21, se obtuvieron a partir de 500 mg (1,35 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico y 110 mg (1,62 mmol) de clorhidrato de metilamina 106 mg (21%) del compuesto del título.

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,85 (d, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,51 - 7,55 (m, 1H), 7,68 - 7,73 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (q, 1H), 8,71 (d, 1H).

Ejemplo 91

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-hidroxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

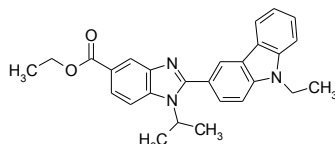


220 mg (0,53 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico se vertieron a 0 °C en 10 ml de diclorometano (DCM), se mezclaron a través de un septo con una solución de 5,33 ml (5,33 mmol) de tribromuro de boro en n-heptano (1 M) y se agitaron durante 8 h a 0 °C. El reactivo en exceso se desintegró con metanol, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM / metanol 1:0 -> 4:1) y se purificó por medio de HPLC preparativa. Así se obtuvieron 100 mg (47%) del compuesto del título.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,82 (t, 2H), 4,42 - 4,59 (m, 4H), 5,40 - 5,70 (1H), 7,27 (t, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,66 - 7,83 (m, 3H), 7,91 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,22 - 8,31 (m, 2H), 8,72 (d, 1H), 11,80 - 12,60 (1H).

Ejemplo 92

- 5 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-isopropil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo

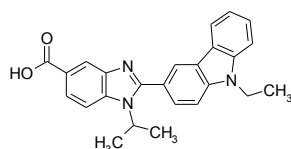


Análogamente al Ejemplo 37, se prepararon a partir de 90 mg (0,41 mmol) de 3-amino-4-(isopropilamino)benzoato de etilo y 60 mg (0,27 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído 127 mg (68 %) del compuesto del título.

- 10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,33 - 1,41 (m, 6H), 1,64 (d, 6H), 4,36 (q, 2H), 4,49 - 4,58 (m, 2H), 4,88 (quin, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,67 - 7,76 (m, 2H), 7,80 - 7,85 (m, 1H), 7,87 - 7,91 (m, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1H), 8,27 - 8,32 (m, 2H), 8,51 (d, 1H).

Ejemplo 93

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-isopropil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

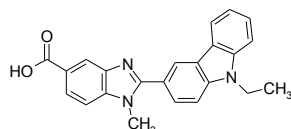


- 15 Por saponificación de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-isopropil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo con lejía de sosa se obtuvo el compuesto del título (34 mg, 33%).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 1,74 (d, 6H), 4,58 (q, 2H), 5,01 (quin, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,85 - 7,92 (m, 1H), 7,95 - 8,01 (m, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 8,26 - 8,33 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 12,86 - 13,64 (br., 1H).

Ejemplo 94

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

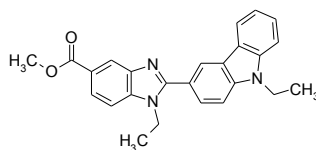


Análogamente al Ejemplo 38, se obtuvo por saponificación de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo con lejía de sosa el compuesto del título (9 mg, 10%).

- 25 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 95

1-etil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



- 30 Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvieron 9,22 g (25,0 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo y 11,68 g (74,9 mmol) de yoduro de etilo 3,16 g (32%) de 1-etil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo y 2,99 g (30%) del isómero 1-etil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo.

1-etil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

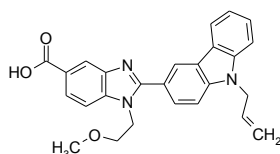
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (td, 6H), 3,90 (s, 3H), 4,45 (q, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 2H), 7,86 - 7,90 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,28 - 8,33 (m, 2H), 8,61 (d, 1H).

1-etil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-6-carboxilato de metilo

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 6H), 3,91 (s, 3H), 4,48 - 4,57 (m, 4H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,81 - 7,84 (m, 1H), 7,87 - 7,93 (m, 2H), 8,27 - 8,33 (m, 2H), 8,63 (d, 1H).

Ejemplo 96

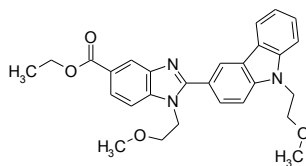
Ácido 2-(9-alil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



- 10 Análogamente al Ejemplo 14, se obtuvieron a partir de 56 mg (0,24 mmol) de 9-alil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 100 mg (0,48 mmol) de ácido 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoico 3 mg (3%) del compuesto del título.
¹H-RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d), δ [ppm] = 3,34 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,00 (d, 2H), 5,11 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,98 - 6,13 (m, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 2H), 8,63 - 8,68 (m, 2H), COOH no indicado.

15 Ejemplo 97

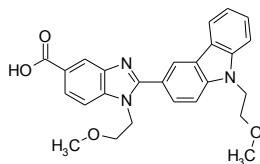
1-(2-metoxietil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo



- Análogamente al Ejemplo 14, se obtuvieron a partir de 32 mg (0,13 mmol) de 9-alil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 60 mg (0,25 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo 30 mg (24%) del compuesto del título.
 20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,11 - 3,15 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,75 (dt, 4H), 4,36 (q, 2H), 4,62 (dt, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 2H), 7,89 - 7,96 (m, 2H), 8,23 - 8,30 (m, 2H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 98

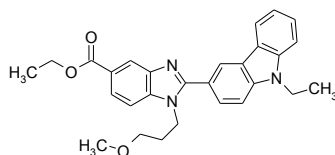
Ácido 1-(2-metoxietil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico



- 25 Análogamente al Ejemplo 38, se obtuvo por saponificación de 30 mg de 1-(2-metoxietil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo con lejía de sosa el compuesto del título (18 mg, 61%).
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,14 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,65 (t, 2H), 7,23 - 7,32 (m, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (dd, 2H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,23 - 8,30 (m, 2H), 8,67 (d, 1H),
 30 12,74 (br. s., 1H).

Ejemplo 99

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de etilo

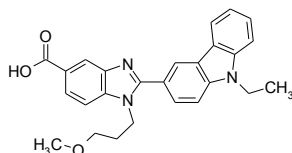


Análogamente al Ejemplo 14, se obtuvo el compuesto del título (100 mg, 51%) a partir de 100 mg (0,40 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo y 60 mg (0,26 mmol) de 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 6H), 1,93 - 2,04 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,48 - 4,60 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 2H), 7,94 (td, 2H), 8,26 - 8,32 (m, 2H), 8,64 (d, 1H).

Ejemplo 100

- 10 Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

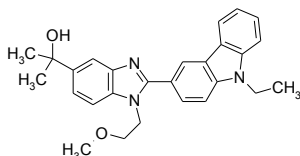


Por saponificación de 394 mg (0,89 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de etilo con lejía de sosa se obtuvo el compuesto del título (7 mg, 2%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 4,50 - 4,58 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 101

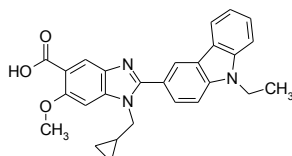
2-[2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-il]propan-2-ol



- 20 70 mg (0,16 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano (THF) y a TA se mezclaron con 1,0 ml (1,0 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (1 M). La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentraron al vacío y se purificaron por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 37 mg (52%) del compuesto del título.
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 1,52 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,48 - 4,55 (m, 4H), 5,02 (s, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

Ejemplo 102

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metoxi-1H-benzimidazol-5-carboxílico



- 30 1,57 g (3,74 mmol) de 3-(5-bromo-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol se vertieron en 24 ml de DMF, se mezclaron con 1,01 g (7,47 mmol) de (bromometil)ciclopropano y 4,87 g (14,94 mmol) de carbonato de cesio y se agitaron durante 2,5 h a 60 °C. Después de enfriar hasta TA se añadió agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y se

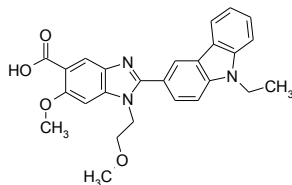
concentraron al vacío.

El producto crudo así obtenido (2,0 g) se extrajo en 20 ml de THF, se añadieron 1,67 g de hexacarbonilo de molibdeno, 124 mg (0,42 mmol) de tetrafluoroborato de Tri-ter.-butilfosfina, 325 mg (0,42 mmol) de trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II), 1,54 ml (37,9 mmol) de metanol y 1,89 ml (12,65 mmol) de 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno y se calentaron en el microondas durante 25 min hasta 125 °C (radiación 100 W, 6 bar). Después de enfriar, la mezcla de reacción se mezcló con agua, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica luego se concentró al vacío.

El residuo (1,18 g) se extrajo en 48 ml de metanol, se mezcló con 205 mg (5,15 mmol) de hidróxido de sodio y se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, el precipitado producido se separó, se secó y se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 358 mg del compuesto del título ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,10 - 0,20 (m, 2H), 0,29 - 0,40 (m, 2H), 1,04 (d, 1H), 1,39 (t, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,35 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,25 - 8,33 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,25 - 12,39 (1H).

Ejemplo 103

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

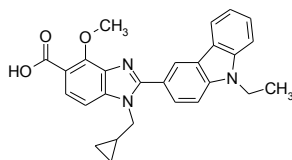


A partir de 3-(5-bromo-6-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol y éter (2-bromoetil)metílico se obtuvo análogamente al Ejemplo 102 el compuesto del título.

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,47 - 4,55 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 104

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metoxi-1H-benzimidazol-5-carboxílico

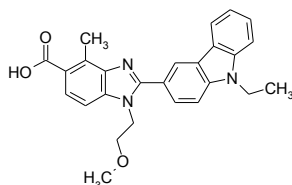


Análogamente al intermediario 31 se preparó a partir de 4-bromo-3-metoxi-2-nitroanilina y 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído primero 3-(5-bromo-4-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol, que luego se hizo reaccionar análogamente al Ejemplo 102 en el compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,14 (q, 2H), 0,33 - 0,39 (m, 2H), 1,00 - 1,09 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 4,29 - 4,33 (m, 2H), 4,34 (s, 3H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,61 - 7,72 (m, 2H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 12,34 (br. s., 1H).

Ejemplo 105

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico



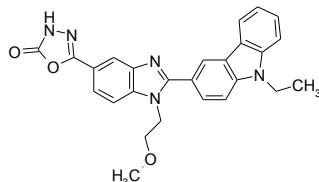
Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico se preparó análogamente al Ejemplo 9, a partir de ácido 4-acetamido-2-metilbenzoico.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 4,46 - 4,58 (m, 4H), 7,26 (t, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,19 - 8,32 (m, 1H), 8,64 (d,

1H), 12,30 - 12,70 (1H).

Ejemplo 106

5-[2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

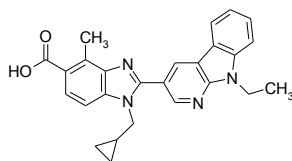


- 5 250 mg (0,61 mmol) de ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico se vertieron en 10 ml de THF, se mezclaron con 147 mg (0,91 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol y 36 mg (0,30 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y se agitaron durante 1,5 h a 60 °C. Después de enfriar hasta TA, se añadieron 0,10 ml (2,12 mmol) de hidrato de hidrazina, se agitaron durante 2 h a TA y la mezcla se concentró luego al vacío. A continuación, se extrajo en 10 ml de DMF, se mezcló con 303 mg (1,87 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol en 10 ml de THF y se dejó durante 72 h a TA. La mezcla se volvió a concentrar y se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 200 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,48 - 4,63 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,65 - 7,89 (m, 4H), 7,96 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,47 (br. s., 1H).

Ejemplo 107

- 15 Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

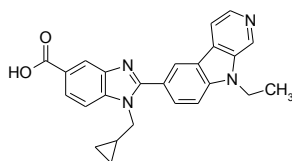


Análogamente al Ejemplo 9 se preparó primero 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo a partir de 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]-2-metilbenzoato de metilo y 9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-carbaldehído, que luego se saponificó con lejía de sosa.

- 20 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,16 (q, 2H), 0,32 - 0,41 (m, 2H), 0,95 - 1,05 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 2,90 (s, 3H), 4,34 (d, 2H), 4,61 (q, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 108

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-beta-carbolin-6-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

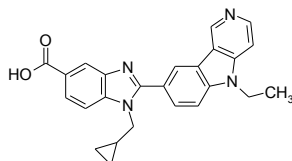


- 25 Análogamente al Ejemplo 38 se obtuvo el compuesto del título (20 mg, 79%) después de saponificar el correspondiente éster etílico (27 mg, 0,1 mmol).

- 30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,16 (q, 2H), 0,32 - 0,40 (m, 2H), 0,95 - 1,08 (m, 1H), 1,43 (t, 3H), 4,38 (d, 2H), 4,64 (q, 2H), 7,79 - 7,85 (m, 1H), 7,89 - 7,97 (m, 2H), 8,03 - 8,08 (m, 1H), 8,26 - 8,32 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 109

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(5-etil-5H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

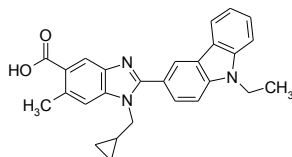


- 5 Análogamente al Ejemplo 38 se obtuvo el compuesto del título (25 mg) después de saponificar el correspondiente éster etílico (27 mg, 0,1 mmol).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,15 (q, 2H), 0,32 - 0,40 (m, 2H), 0,95 - 1,08 (m, 1H), 1,39 (t, 3H), 4,39 (d, 2H), 4,56 (q, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,89 - 8,02 (m, 3H), 8,28 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 110

- 10 Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

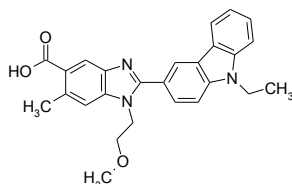


El ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico se preparó análogamente al Ejemplo 9.

- 15 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,13 (q, 2H), 0,31 - 0,40 (m, 2H), 1,00 - 1,09 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 4,53 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,84 - 7,90 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 12,56 (br., s, 1H).

Ejemplo 111

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

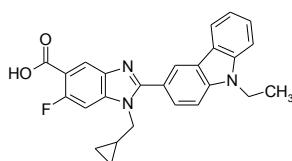


- 20 El ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico se preparó análogamente al Ejemplo 9.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,50 - 4,58 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 12,58 (br., s, 1H).

Ejemplo 112

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico

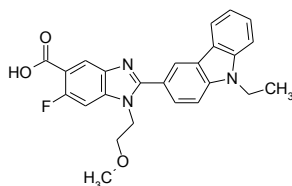


Análogamente al Ejemplo 102 se obtuvo a partir de 3-(5-bromo-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol y (bromometil)ciclopropano el compuesto del título.

- 30 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0,15 (q, 2H), 0,31 - 0,38 (m, 2H), 0,98 - 1,07 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 4,34 (d, 2H), 4,52 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 12,20 - 13,40 (1H).

Ejemplo 113

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

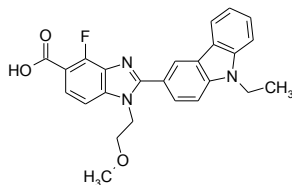


5 Análogamente al Ejemplo 102 se obtuvo a partir de 3-(5-bromo-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol y éter (2-bromoetil)metílico el compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,49 - 4,58 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 12,60 - 13,40 (1H).

Ejemplo 114

10 Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

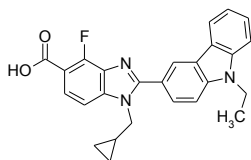


Análogamente al Ejemplo 102 se obtuvo a partir de 20 g (49,0 mmol) de 3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol y 13,6 g (98 mmol) de éter (2-bromoetil)metílico el compuesto del título (432 mg).

15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,48 - 4,64 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,74 - 7,85 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 12,97 (br. s., 1H).

Ejemplo 115

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1H-benzimidazol-5-carboxílico

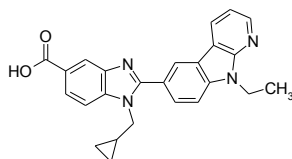


20 Análogamente al Ejemplo 102 se obtuvo a partir de 3,26 g (8,0 mmol) de 3-(5-bromo-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)-9-etil-9H-carbazol y 1,45 g (16,0 mmol) de (bromometil)ciclopropano el compuesto del título (15 mg).

¹H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 0,17 - 0,24 (m, 2H), 0,51 - 0,59 (m, 2H), 1,20 (d, 1H), 1,51 (t, 3H), 4,27 (d, 2H), 4,46 (q, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,97 - 8,02 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 116

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

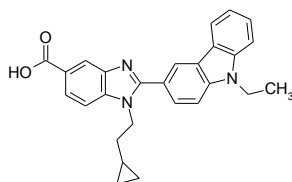


Análogamente al Ejemplo 38 se obtuvo el compuesto del título (20 mg, 59%) después de saponificar el correspondiente éster etílico (35 mg, 0,1 mmol).

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,13 - 0,19 (m, 2H), 0,33 - 0,39 (m, 2H), 1,02 - 1,11 (m, 1H), 1,42 (t, 3H), 4,37 (d, 2H), 4,61 (q, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,88 - 7,99 (m, 3H), 8,26 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,68 - 8,73 (m, 2H), COOH no indicado.

Ejemplo 117

Ácido 1-(2-ciclopropiletil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

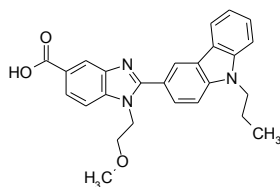


Primero se preparó a partir de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y 2-ciclopropiletanamina, análogamente a la síntesis del intermediario 2, 3-amino-4-[[2-ciclopropiletil]amino]benzoato de etilo, que se hizo reaccionar de forma análoga al

Ejemplo 9 con 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído y se saponificó.
¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,18 - -0,13 (m, 2H), 0,18 - 0,24 (m, 2H), 0,47 (d, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,63 (q, 2H), 4,50 - 4,58 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 7,88 - 7,97 (m, 2H), 8,26 - 8,33 (m, 2H), 8,64 (s, 1H).

Ejemplo 118

Ácido 1-(2-metoxietil)-2-(9-propil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

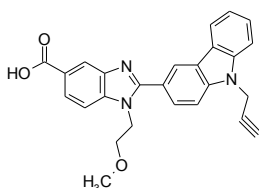


Primero se prepararon a partir de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 3-bromopropano análogamente a la síntesis del intermediario 16, 9-propil-9H-carbazol-3-carbaldehído, que luego se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 9 con 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo y luego se saponificó.

¹H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 1,03 (t, 3H), 1,94 - 2,03 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,46 - 7,58 (m, 4H), 7,94 (dd, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 2H), 8,62 - 8,68 (m, 2H), COOH no indicado.

Ejemplo 119

Ácido 1-(2-metoxietil)-2-[9-(prop-2-in-1-il)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

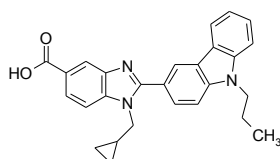


Primero se preparó a partir de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 3-bromopropino, análogamente a la síntesis del intermediario 16, 9-(prop-2-in-1-il)-9H-carbazol-3-carbaldehído que luego se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 9 con 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo y luego se saponificó.

¹H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 2,31 - 2,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,12 (d, 2H), 7,34 (ddd, 1H), 7,53 - 7,58 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 8,64 - 8,68 (m, 2H), COOH no indicado.

Ejemplo 120

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-propil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



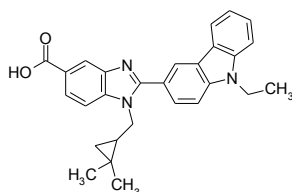
Primero se preparó a partir de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 3-bromopropano análogamente a la síntesis del

intermediario 16, 9-propil-9H-carbazol-3-carbaldehído que luego se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 9 con 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoato de etilo y luego se saponificó.

¹H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 0,18 - 0,25 (m, 2H), 0,49 - 0,58 (m, 2H), 1,03 (t, 3H), 1,16 - 1,28 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,36 (t, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H), 8,14 (t, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 121

Ácido 1-[(2,2-dimetilciclopropil)metil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

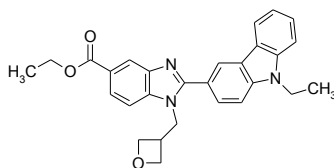


Primero se preparó a partir de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y 1-(2,2-dimetilcicloprop-1-il)metanamina, análogamente a la síntesis del intermediario 2, 3-amino-4-[(2,2-dimetilciclopropil)metil]amino}benzoato de etilo, que se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 9 con 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído y se saponificó.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,51 (dd, 2H), 0,70 (d, 1H), 0,85 (d, 6H), 1,37 (t, 3H), 4,26 - 4,66 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 - 7,84 (m, 2H), 7,87 - 7,95 (m, 2H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 8,64 (d, 1H).

Ejemplo 122

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de etilo

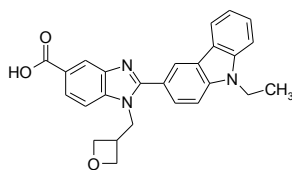


Primero se preparó a partir de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo y oxetan-3-il-metanamina, análogamente a la síntesis del intermediario 2, 3-amino-4-[[oxetan-3-ilmetil]amino}benzoato de etilo, que se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 9 con 9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,38 (q, 6H), 4,01 - 4,10 (m, 2H), 4,31 - 4,44 (m, 4H), 4,54 (q, 2H), 4,86 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 - 7,97 (m, 4H), 8,27 - 8,33 (m, 2H), 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 123

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

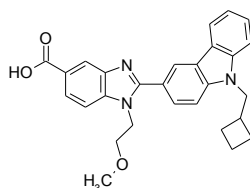


Análogamente al Ejemplo 2, se obtuvo a partir de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de etilo el compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 3,22 - 3,39 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,42 (dd, 2H), 4,57 (q, 2H), 4,95 (d, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 2H), 8,04 (s, 2H), 8,26 - 8,35 (m, 2H), 8,71 (s, 1H).

Ejemplo 124

Ácido 2-[9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

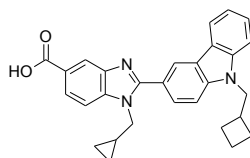


Primero se preparó a partir de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 1-ciclobutilmetanamina, análogamente a la síntesis del intermediario 16, 9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-carbaldehído, que luego se hizo reaccionar de forma análoga al

Ejemplo 9 con 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo y luego se saponificó.
¹H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 1,89 - 1,95 (m, 4H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 2,97 - 3,06 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,40 (d, 2H), 4,54 (t, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 2H), 8,61 - 8,67 (m, 2H), COOH no indicado.

Ejemplo 125

Ácido 2-[9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

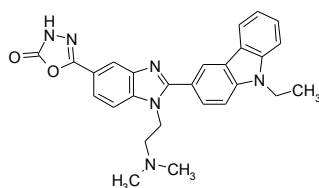


Primero se preparó a partir de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 1-ciclobutilmetanamina, análogamente a la síntesis del intermediario 16, 9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-carbaldehído, que luego se hizo reaccionar de forma análoga al

Ejemplo 9 con 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoato de etilo y luego se saponificó.
¹H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 0,19 - 0,25 (m, 2H), 0,51 - 0,58 (m, 2H), 1,17 - 1,29 (m, 1H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 2,03 - 2,13 (m, 2H), 3,01 (quin, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,40 (d, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,48 - 7,61 (m, 4H), 7,85 (dd, 1H), 8,11 - 8,17 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 126

5-{1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

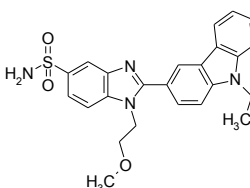


Análogamente al Ejemplo 106, se preparó el compuesto del título (53 mg) a partir de 100 mg (0,23 mmol) de ácido 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,02 (s, 6H), 2,57 - 2,65 (m, 2H), 4,47 - 4,60 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 2H), 7,79 - 7,89 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), NH no indicado.

Ejemplo 127

2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida

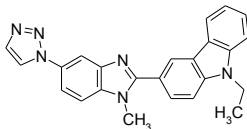


Análogamente al Ejemplo 4 / variante B, se preparó el compuesto del título (50 mg, 27%) a partir de 61 mg (0,27

mmol) de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 100 mg (0,41 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]bencensulfonamida. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,53 (q, 2H), 4,61 (t, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 3H), 7,53 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

5 Ejemplo 128

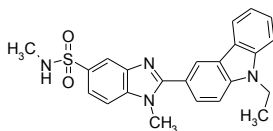
9-etil-3-[1-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-9H-carbazol



Análogamente al Ejemplo 4 / variante B, se preparó el compuesto del título (20 mg, 5%) a partir de 157 mg (0,71 mmol) de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 200 mg (1,06 mmol) de N¹-metil-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)bencen-1,2-diamina. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 3H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,19 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,89 (d, 1H).

Ejemplo 129

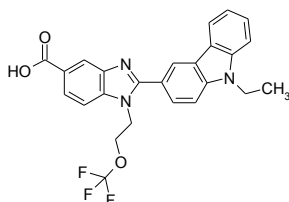
2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-N,1-dimetil-1H-bencimidazol-5-sulfonamida



Análogamente al Ejemplo 4 / variante B, se preparó el compuesto del título (150 mg, 36%) a partir de 138 mg (0,62 mmol) de 9H-carbazol-3-carbaldehído y 200 mg (0,93 mmol) de 3-amino-N-metil-4-(metilamino)bencensulfonamida. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,41 (d, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,54 (q, 2H), 7,25 - 7,30 (m, 1H), 7,39 (q, 1H), 7,53 (ddd, 1H), 7,67 - 7,74 (m, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

Ejemplo 130

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico

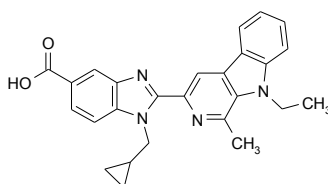


Análogamente a la síntesis del intermediario 29 se preparó primero 3-amino-4-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]benzoato de etilo a partir de 2-(trifluorometoxi)etanamina y 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo, que luego se hizo reaccionar análogamente al Ejemplo 4 / variante B con 9H-carbazol-3-carbaldehído en 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo. Después de la saponificación de este éster con lejía de sosa de forma análoga al Ejemplo 2 se obtuvo el compuesto del título.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,35 - 1,41 (m, 3H), 4,40 (t, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,80 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,53 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,89 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 2H), 8,60 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 131

Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-1-metil-9H-beta-carbolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



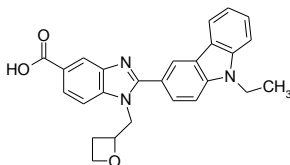
111 mg (0,44 mmol) de ácido 9-etil-1-metil-9H-beta-carbolin-3-carboxílico se vertieron en 1 ml de tolueno, se

mezclaron con 0,38 ml (5,24 mmol) de cloruro de tionilo, se calentaron durante 3 h a reflujo y luego se concentraron al vacío. El residuo se extrajo en 3,8 ml de acetonitrilo, se añadieron 180 mg (0,87 mmol) de ácido 3-amino-4-[(ciclopropilmetil)amino]benzoico y se calentaron en un microondas durante 30 min hasta 180 °C. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 5 mg (3%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0,42 - 0,51 (m, 4H), 1,39 - 1,46 (m, 3H), 1,47 - 1,54 (m, 1H), 3,12 - 3,19 (m, 3H), 4,71 - 4,79 (m, 2H), 4,93 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 2H), 7,90 - 7,97 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 132

- 10 Ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metoxi-1H-benzimidazol-5-carboxílico



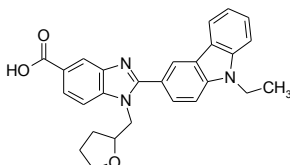
200 mg (0,54 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo se vertieron en 3 ml de DMF, se mezclaron con 245 mg (1,62 mmol) de 2-(bromometil)oxetano y 530 mg (1,62 mmol) de carbonato de cesio y se agitaron durante 2,5 h a 60 °C. Después de enfriar hasta TA se añadió agua, sucesivamente se extrajo con acetato de etilo y tolueno, las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío.

El producto crudo así obtenido (0,37 g) se extrajo en 5 ml de THF y 15 ml de metanol, se mezcló con 170 mg (4,3 mmol) de hidróxido de sodio y se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M, el precipitado producido se separó, se secó y se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 21 mg (6%) del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,62 - 2,73 (m, 1H), 4,40 (dt, 1H), 4,47 - 4,62 (m, 4H), 4,79 (dd, 1H), 5,15 (qd, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,22 - 8,27 (m, 2H), 8,71 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 133

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

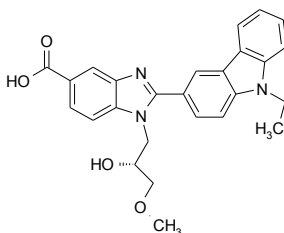


Análogamente a la disposición del Ejemplo 132, se obtuvieron a partir de 200 mg (0,54 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo y 196 mg (1,62 mmol) de 2-(clorometil)tetrahidrofurano 17 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 1,46 - 1,56 (m, 1H), 1,75 (quin, 2H), 1,88 - 1,99 (m, 1H), 3,54 - 3,68 (m, 2H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,39 - 4,57 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,79 (dd, 2H), 7,87 - 7,96 (m, 2H), 8,24 - 8,28 (m, 2H), 8,67 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 134

Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico

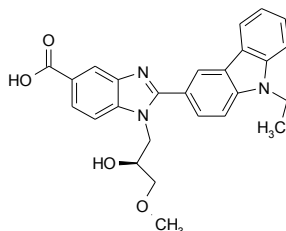


Análogamente a la disposición del Ejemplo 132, se obtuvieron a partir de 200 mg (0,54 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo y 143 mg (1,62 mmol) de (2R)-2-(metoximetil)oxirano 57 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,31 (m, 3H), 4,34 - 4,43 (m, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 1H), 7,65 - 7,74 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,22 - 8,28 (m, 2H), 8,74 (d, 1H), COOH y OH no indicado.

Ejemplo 135

- 5 Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico

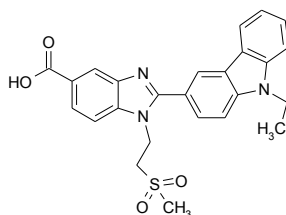


Análogamente a la disposición del Ejemplo 132, se obtuvieron a partir de 200 mg (0,54 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo y 143 mg (1,62 mmol) de (2S)-2-(metoximetil)oxirano 20 mg del compuesto del título.

- 10 ¹H-RMN (500 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,27 - 3,35 (m, 3H), 4,35 - 4,56 (m, 4H), 7,26 (t, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,23 - 8,27 (m, 2H), 8,74 (d, 1H), COOH y OH no indicado.

Ejemplo 136

- Ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-benzimidazol-5-carboxílico

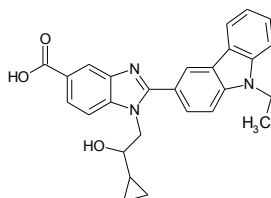


- 15 Análogamente a la disposición del Ejemplo 132, se obtuvieron a partir de 200 mg (0,54 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo y 304 mg (1,62 mmol) de 1-bromo-2-(metilsulfonil)etano 4 mg del compuesto del título.

- 20 ¹H-RMN (500 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,81 - 3,87 (m, 2H), 4,54 (q, 2H), 4,81 - 4,86 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 2H), 7,95 (dd, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,29 - 8,34 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 137

- Ácido 1-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

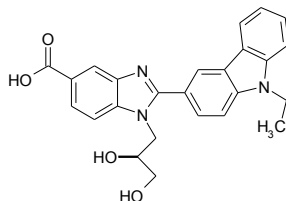


- 25 Análogamente a la disposición del Ejemplo 132, se obtuvieron a partir de 200 mg (0,54 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo y 137 mg (1,62 mmol) de 2-ciclopropiloxirano 10 mg del compuesto del título.

- 30 ¹H-RMN (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm] = -0,04 (m, 1H), 0,14 - 0,33 (m, 3H), 0,67 - 0,77 (m, 1H), 1,37 (t, 3H), 3,60 (t, 1H), 4,45 - 4,59 (m, 4H), 5,12 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,66 - 7,82 (m, 3H), 7,89 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,23 - 8,30 (m, 2H), 8,73 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 138

Ácido 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



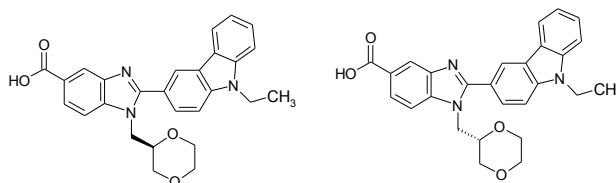
Análogamente a la disposición del Ejemplo 132, se obtuvieron a partir de 200 mg (0,54 mmol) de 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo y 118 mg (1,62 mmol) de (2S)-oxiran-2-ilmetanol 9 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,34 - 3,49 (m, 2H), 4,02 (d, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,23 - 8,28 (m, 2H), 8,78 (s, 1H), COOH y OH no indicado.

10 Ejemplos 139 y 140

Ácido 1-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

Ácido 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico



Análogamente a la síntesis del intermediario 29, se preparó primero *rac*-etil-3-amino-4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]benzoato a partir de *rac*-1-(1,4-dioxan-2-il)metanamina y 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo, que se hizo reaccionar luego análogamente al Ejemplo 4 / variante B con 9H-carbazol-3-carbaldehído en *rac*-etil-1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato. Después de saponificar el éster con lejía de soda de forma análoga al Ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título *racémico*. Se separó por medio de HPLC preparativa quiral en los enantiómeros 1 y 2 del compuesto del título.

20 Enantiómero 1

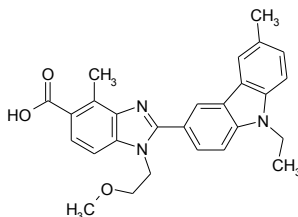
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,96 (d, 1H), 4,42 - 4,59 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 7,87 - 8,02 (m, 2H), 8,22 - 8,33 (m, 2H), 8,72 (d, 1H), COOH no indicado.

Enantiómero 2

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 3,17 - 3,29 (m, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,96 (d, 1H), 4,42 - 4,59 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 7,87 - 8,02 (m, 2H), 8,22 - 8,33 (m, 2H), 8,72 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 141

Ácido 2-(9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



30

Análogamente al Ejemplo 4 / variante B se preparó primero 2-(9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo a partir de 1,0 g (4,2 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo y 1,0 g (4,2 mmol) de 9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído (CAS-Nr 122060-05-3).

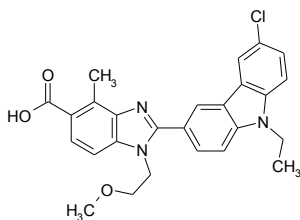
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,49 (q, 2H), 4,55 (t, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,59 (d, 1H).

Este se hizo reaccionar luego de forma análoga al Ejemplo 2 en ácido 2-(9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (920 mg, 50%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,43 - 4,59 (m, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,81 - 7,93 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 12,25 - 12,95 (br., 1H).

Ejemplo 142

Ácido 2-(6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



Análogamente al Ejemplo 4 / variante B, se preparó a partir de 3,0 g (12,6 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo y 3,2 g (12,6 mmol) de 6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído primero 2-(6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (5,3 g, 81%).

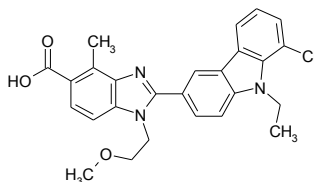
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,48 - 4,60 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,79 - 7,87 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

Luego se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 2 en ácido 2-(6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (3,4 g, 64%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 4,50 - 4,62 (m, 4H), 7,54 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 12,52 - 12,80 (br., 1H).

Ejemplo 143

Ácido 2-(8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico



Análogamente al Ejemplo 4 / variante B se preparó a partir de 1,0 g (4,3 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo y 740 mg (2,9 mmol) de 8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído primero 2-(8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (2,12 g, 99%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,43 (t, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,66 - 3,70 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,83 - 4,90 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,96 - 8,01 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H). Luego se hizo reaccionar de forma análoga al Ejemplo 2 en ácido 2-(8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (700 mg, 33%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,43 (t, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,86 (q, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H), 7,82 - 7,91 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,56 (br. s., 1H).

Ejemplos biológicos:

1. Modelo de endometriosis en el ratón singénico:

La inducción singénica de la endometriosis en ratones representa un modelo animal usual, para testear el efecto de sustancias para la terapia de la endometriosis. La endometriosis se induce experimentalmente por medio de un trasplante de fragmentos de útero murinos de un ratón donante de la misma cepa en la cavidad abdominal del ratón receptor. Se usaron animales hembra de la cepa balb/c. Mediante un raspado vaginal se determina el ciclo del ratón.

Se usan exclusivamente animales dadores que se encuentren en el estro. Los animales dadores son sacrificados y se extirpan los cuernos del útero y luego se cortan longitudinalmente. Del útero se extraen con una punzonadora biopatas de 2 mm, los que luego son cosidos en el animal receptor. Los animales receptores son narcotizados y se

les realiza una laparotomía. Durante la intervención se cosen 6 punciones del útero de un ratón dador en el peritoneo parietal del ratón receptor. El día siguiente a esta intervención comienza el tratamiento de 4 semanas con las sustancias a testear. Después de 28 días se abren los animales en una laparotomía final y se determina el tamaño de las lesiones. Las lesiones que crecieron se fotografían y se miden las superficies por medio del software AxioVision. Por cada grupo de tratamiento se utilizan 14 animales.

En el tratamiento s.c. (Figura 1) la sustancia según la invención (Ejemplo 4) se testó en 4 distintos esquemas de dosificación y se evaluó el tamaño de la lesión en comparación con los animales tratados con el vehículo. Se testearon las siguientes dosificaciones: 0,4 2 10 y 50 mg/kg/día. En la Figura 2 se representa el tamaño medio de las lesiones (en mm²) por animal (eje i).

2. Citometría de flujo:

Para la obtención de las células del peritoneo se inyectaron 3 ml de PBS (solución salina con tampón fosfato) frío en el peritoneo del animal muerto y después de un leve masaje del abdomen se retiró nuevamente. Las células de este lavaje peritoneal se centrifugaron a 1400 rpm durante 2 min y se tomaron nuevamente en 500 µl de PBS con 2% de FCS (suero fetal de ternero). Para cada coloración con diversas mezclas de anticuerpo conjugado con fluorocromo se usaron 100 µl de esta suspensión celular. Las células se centrifugaron para ello nuevamente en placas de 96 cavidades y se volvieron a suspender en 50 µl de una solución de anticuerpos en anti CD11b-Pacific Blue (eBioscience) diluido 1:300, anti F4/80-PE (eBioscience) diluido 1:200, Anti Gr1- APC-Ci7 (BD Farmigen) diluido 1:200, anti CD11c-PE-Ci7 (BD Farmigen) 1:400 y anti MHCII-FITC (BD Farmigen) 1:400 y se colocó durante 20 min a oscuras sobre hielo. A continuación, se agregaron 150 µl de PBS con 2% de FCS y las células se centrifugaron nuevamente 2 min a 1400 rpm. Los 200 µl de sobrenadante se eliminaron y las células se lavaron con 200 µl de PBS con 2% de FCS y se volvieron a centrifugar. A continuación, se tomaron en 200 µl de PBS con 2% de FCS y 5 mg/ml de DAPI (Sigma) diluido 1:5000 y se midió la intensidad de la fluorescencia de los fluorocromos individuales por célula con un citómetro de flujo FACS Canto II. Se representó la intensidad promedio de MHCII-FITC de todos los macrófagos DAPI negativos F4/80 y CD11b doblemente positivos por ratón.

3. Determinación del antagonismo de la señal del receptor de prostaglandina humana E2 (Subtipo EP₄)

3.1 Principio de determinación

Determinación de la antagonización de la señal hEP4

La unión del agonista prostaglandina E2 (PGE₂) al subtipo EP₄ de la hPGE₂-R (hEP₄-R) humana induce la activación de adenilciclasas de la membrana y con ello la formación de cAMP. En presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX se acumula este cAMP intracelularmente y se usa después de una lisis celular en un procedimiento de determinación competitivo. En este procedimiento compete con un cAMP marcado con fluorescencia (cAMP-d2) por la unión a un anticuerpo cAMP marcado con criptato de europio. En ausencia del cAMP celular se forma un complejo entre el anticuerpo anti-cAMP marcado con criptato de europio y la molécula de cAMP-d2, el cual después de excitación a 337 nm posibilita una transferencia de energía basada en FRET (*fluorescence resonance energy transfer*) al cAMP-d2 Tracer y lleva a una señal de fluorescencia de larga duración (emisión a 665 y 620 nm). Esta señal se diluye temporalmente, es decir, después de la disminución de la fluorescencia de fondo se mide en un aparato de medición adecuado (*time resolved*; TR-FRET). El cálculo de la relación de onda (emisión 665nm/emisión 620nm *10000) posibilita además normalizar diferencias de medición individuales en las cantidades agregadas de los reactivos de detección.

Mediante la administración de la prostaglandina-E2 y el aumento del cAMP intracelular se llega a una disminución de la señal de FRET, la cual en el caso de un efecto antagonista de la sustancia aumenta nuevamente.

3.2. Procedimiento de determinación

3.2.1 Test con respecto al antagonismo (datos por cavidad de una placa de 384 cavidades):

A las soluciones de sustancia (50 nM; 100% DMSO) colocadas en una placa de prueba se agregan 4 µl de una suspensión celular que expresa hEP₄ (2500 células/cavidad), la que contiene además ya el cAMP-D2 Tracer. Después de una incubación previa de 20 minutos a temperatura ambiente se agregan 2 µl de una solución 3xPGE₂ y se incuban en presencia de una concentración de EC80 del agonista (0,4 nM) durante otros 60 min a temperatura ambiente (Volumen: ~6 µl), antes de la reacción total, luego se detiene por adición de 2 µl de tampón de lisis (Volumen: ~8 µl). Después de otros 20 min a temperatura ambiente se mide el lisado celular de acuerdo con los datos del proveedor en un aparato de medición adecuado para TR-FRET (comparar cAMP HTRF-Assay Kit: Cisbio International 62AM6PEJ high range)

3.2.2 Ensayo con respecto al agonismo (Datos por cavidad de una placa de 384 cavidades):

A las soluciones de sustancia colocadas en una placa de prueba (50 nl; 100% DMSO) se agregan 4 µl de una suspensión celular que expresa hEP4 (2500 células/cavidad), la que contiene además ya el cAMP-D2 Tracer. Después de una incubación previa de 20 minutos a temperatura ambiente se agregan 2 µl de medio celular y se incuban durante otros 60 min a temperatura ambiente (volumen: ~6 µl), antes de la reacción total, luego se detiene por adición de 2 µl de tampón de lisis (volumen: ~8 µl). Después de otros 20 min a temperatura ambiente se mide el lisado celular de acuerdo con los datos del proveedor en un aparato de medición adecuado para TR-FRET (ver cAMP HTRF-Assay Kit: Cisbio International 62AM6PEJ high range)

4. Determinación del antagonismo de la señal del receptor de la prostaglandina E2 humana (Subtipo EP2)

4. 1 Principio de determinación

La unión de PGE2 al subtipo EP2 del receptor de PGE2 humano induce la activación de las adenilato ciclasas de la membrana y lleva a la formación de cAMP. En presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX, el cAMP acumulado en base a esta estimulación y liberado por medio de lisis celular se usa en un procedimiento de determinación competitivo. En este test compete el cAMP presente en el lisado con un cAMP marcado con fluorescencia (cAMP-d2) por la unión a un anticuerpo anti-cAMP marcado con un criptato de europio.

En ausencia de cAMP celular aparece una señal máxima, la cual se debe a la unión de esta molécula de cAMP-d2 al anticuerpo. Después de la excitación de la molécula de cAMP-d2 a 337 nm se produce una transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) a las moléculas de criptato de europio del anticuerpo anti-cAMP (marcado con éste), seguido por una señal de emisión de larga duración a 665 nm (así como a 620 nm). Ambas señales se desplazan temporalmente en un aparato de medición adecuado, es decir, se miden después de la disminución de la fluorescencia de fondo. Cualquier aumento de la señal de FRET condicionada por la administración de la prostaglandina-E₂ (medida como modificación de la relación de cavidad = $\frac{\text{Emisión}_{665\text{nm}}}{\text{Emisión}_{620\text{nm}}} * 10000$) muestra el efecto de los antagonistas.

4.2. Procedimiento de determinación

4.2.1. Ensayo con respecto al antagonismo (datos por cavidad de una placa de 384 cavidades):

A una placa de prueba con las soluciones de sustancias ya presentadas (0,05 µl; 100 % DMSO, rango de concentración de 0,8 nM - 16,5 µM) se agregaron 4 µl de cAMP-d2/suspensión celular (625000 células/ml). Después de una incubación previa de 20 minutos a temperatura ambiente se agregaron 2 µl de una solución 3xPGE2 (1,5 nM, en PBS-IBMX) y se incubó en presencia del agonista durante otros 60 min a temperatura ambiente (Volumen: ~ 6 µl). A continuación se detuvo la reacción por adición de 2 µl de tampón de lisis y antes de la medición propiamente dicha se incubó durante otros 20 min a temperatura ambiente (volumen: ~ 8 µl).

5. Determinación del antagonismo de la señal del receptor de la prostaglandina D humana

5. 1 Principio de determinación

La unión de la prostaglandina D2 al receptor PGD humano induce la activación de las adenilato ciclasas de la membrana y lleva a la formación de cAMP. En presencia del inhibidor de la fosfodiesterasa IBMX, el cAMP acumulado en base a esta estimulación y liberado por medio de lisis celular, se usa en un procedimiento de determinación competitivo. En este ensayo, compete el cAMP presente en el lisado con un cAMP marcado con fluorescencia (cAMP-d2) por la unión a un anticuerpo anti-cAMP marcado con un criptato de europio.

En ausencia de cAMP celular se produce una señal máxima, la cual se debe a la unión de esta molécula de cAMP-d2 al anticuerpo. Después de excitación de la molécula de cAMP-d2 a 337 nm, se produce una transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) a las moléculas de criptato de europio del anticuerpo anti-cAMP (marcado con éste), seguido por una señal de emisión de larga duración a 665 nm (así como a 620 nm). Ambas señales se desplazan temporalmente en un aparato de medición adecuado, es decir, se miden después de la disminución de la fluorescencia de fondo. Cualquier aumento de la señal de FRET baja condicionada por la administración de la prostaglandina-E₂ (medida como modificación de la relación de cavidad = $\frac{\text{Emisión}_{665\text{nm}}}{\text{Emisión}_{620\text{nm}}} * 10000$) muestra el efecto de los antagonistas.

5.2. Procedimiento de determinación

5.2.1. Ensayo con respecto al antagonismo (Datos por cavidad de una placa de 384 cavidades):

A una placa de prueba con las soluciones de sustancias ya presentadas (0,05 µl; 100 % DMSO, rango de concentración de 0,8 nM - 16,5 µM) se agregaron 4 µl de cAMP-d2/suspensión celular (625000 células/ml). Después de una incubación previa de 20 minutos a temperatura ambiente (RT) se agregaron 2 µl de una solución 3xPGD2 (6 nM, en PBS-IBMX) y se incubó en presencia del agonista durante otros 30 min a TA (Volumen: ~ 6 µl). A continuación, se detuvo la reacción por adición de 2 µl de tampón de lisis y antes de la medición propiamente dicha se incubó durante otros 20 min a TA (volumen: ~ 8 µl).

Figuras

Figura 1: Modelo preventivo de endometriosis: Experimento 1 s.c.

El uso del compuesto según la invención (Ejemplo 4) en el rango de dosis mencionado después de la administración subcutánea llevó a una reducción significativa de las lesiones endometriales en el modelo de endometriosis en el ratón. Estadística: ANOVA de una vía seguido por el Test Tukey Post-Hoc, *** $p < 0,005$ vs vehículo, * $p < 0,05$ vs vehículo; se excluyeron 3 que se escaparon (Test de GRUBBS) (1 animal de los 0,4 / 2 / 10 en cada caso).

Figura 2: Modelo preventivo de endometriosis (Experimento p.o.)

El uso del compuesto según la invención (Ejemplo 4) en el rango de dosis mencionado después de la administración oral llevó a una reducción significativa de las lesiones endometriales. Estadística: ** $p < 0,01$, ensayo t no apareado, animales excluidos: 1 animal del grupo control y 3 animales del grupo de tratamiento por crecimiento de las lesiones en el intestino.

Figura 3: Activación de macrófagos

La administración p.o. del Ejemplo 4 en el modelo de endometriosis en el ratón llevó a un número reducido en forma altamente significativa de los macrófagos activados en el líquido peritoneal en comparación con el control con vehículo (determinación en el FACS) **** $p < 0,001$ en la prueba t.

Tabla 1: Antagonismo del receptor humano de EP4 mediante los compuestos según la invención

Ejemplo	Antagonismo hEP4 CI_{50} [M]
1	3,1E-6
2	3,12E-7
3	1,75E-7
4	5,59E-9
5	4,04E-7
6	1,44E-8
7	1,43E-6
8	1,97E-8
9	7,12E-8
10	1,03E-8
11	6,36E-9
12	1,02E-8
13	1,8E-8
14	3,34E-8
15	2,38E-8
16	2,86E-8
17	1,47E-8
18	2,28E-8
19	3,22E-8
20	6,83E-7
21	1,03E-7
22	6,57E-8

(Continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP4 CI_{50} [M]
23	1,43E-7
24	3,38E-7
25	8,63E-8
26	1,76E-7
27	1,17E-7
28	1,22E-7
29	2,19E-7
30	3,01E-8
31	4,28E-8
32	2,74E-8
33	2,87E-8
34	3,94E-8
35	3,38E-8
36	1,31E-8
37	3,78E-6
38	7,42E-7
39	7,68E-7
40	7,83E-8
41	9,67E-8
42	2,39E-7
43	5,46E-8
44	4,21E-7
45	1,34E-8
46	1,24E-8
47	2,56E-8
48	9,95E-8
49	6,15E-8
50	3,36E-8
51	9,55E-8
52	3,59E-8
53	3,53E-8
54	1,76E-8

(Continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP4 Cl_{50} [M]
55	1,17E-7
56	2,38E-7
57	2,39E-7
58	1,74E-7
59	1,69E-8
60	1,98E-8
61	1,67E-7
62	1,86E-7
63	1,17E-7
64	1,38E-7
65	1,33E-7
66	1,61E-8
67	3,69E-8
68	3,63E-8
69	1,55E-7
70	2,46E-6
71	8,72E-7
72	8,25E-8
73	3,82E-7
74	8,72E-8
75	2,14E-8
76	4,13E-8
77	4,92E-8
78	7,43E-8
79	1,06E-7
80	6,83E-8
81	1,23E-7
82	1,34E-7
83	1,22E-7
84	1,43E-7
85	1,86E-6
86	2,45E-7
87	2,09E-7

(Continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP4 Cl_{50} [M]
88	2,1E-6
89	3,64E-6
90	2,86E-6
91	1,13E-7
92	8,0E-6
93	7,33E-7
94	1,95E-7
95	1,03E-6
96	1,65E-8
97	4,12E-7
98	1,12E-7
99	1,71E-6
100	1,58E-7
101	9,89E-7
102	2,83E-6
103	3,11E-6
104	6,44E-8
105	6,43E-8
106	4,37E-8
107	4,33E-7
108	1,19E-7
109	1,78E-7
110	1,18E-6
111	6,12E-7
112	3,46E-8
113	5,95E-8
114	6,42E-9
115	1,16E-8
116	2,22E-8
117	2,21E-8
118	3,62E-8
119	4,37E-8
120	6,3E-8

(Continuación)

Ejemplo	Antagonismo hEP4 CI_{50} [M]
121	1,0E-7
122	4,64E-7
123	5,15E-8
124	9,43E-8
125	2,57E-7
126	1,18E-7
127	3,05E-7
128	1,11E-7
129	9,44E-7
130	1,43E-8
131	4,8E-7
132	2,45E-8
133	7,0E-9
134	1,36E-7
135	3,4E-7
136	3,25E-7
137	1,86E-8
138	5,67E-7
139	2,52E-7
140	1,76E-7
141	1,53E-8
142	4,16E-9
143	5,19E-9

Referencias

Giudice L C; Endometriosis; N Engl J Med 2010;362:2389-98.

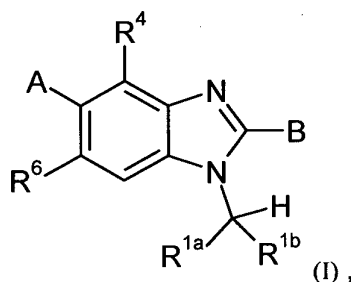
- 5 Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M: Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. Am J Reprod. Immunol 2002; 48:50-56.

Sales K J and Jabbour H N; Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. Reproduction (2003) 126, 559-567.

- 10 Stratton P and Berkley K J; Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications; Human Reproduction Update, Vol.0, No.0 pp. 1-21, 2010.

Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, Lazzeri L, Strowitzki T; Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment; Arch Gynecol Obstet, 2012 Jan;285(1):167-73.

REIVINDICACIONES



1. Compuestos de la fórmula general (I)

en donde

R^{1a} , R^{1b} representan, de modo independiente entre sí, H, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_m, heterocicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_n, alcoxi C₁-C₅-alquilo C₁-C₃, cicloalcoxi C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₅-amino-alquilo C₁-C₃, dialquil C₁-C₅-amino-alquilo C₁-C₃ o ciano, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente se selecciona con preferencia del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolina, azetidina, pirrolidina, piperazina y piperidina y en donde los radicales de alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituídos, igual o diferente con halógeno, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, carboxi, carboxi-alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅-carbonil-alquilo C₁-C₅ o alquil C₁-C₅-sulfonilo,

R^4 representa H, F, Cl, alquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o cicloalquil C₃-C₄-metilo, en donde la correspondiente unidad de alquilo o cicloalquilo puede estar mono- o polisustituída, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo,

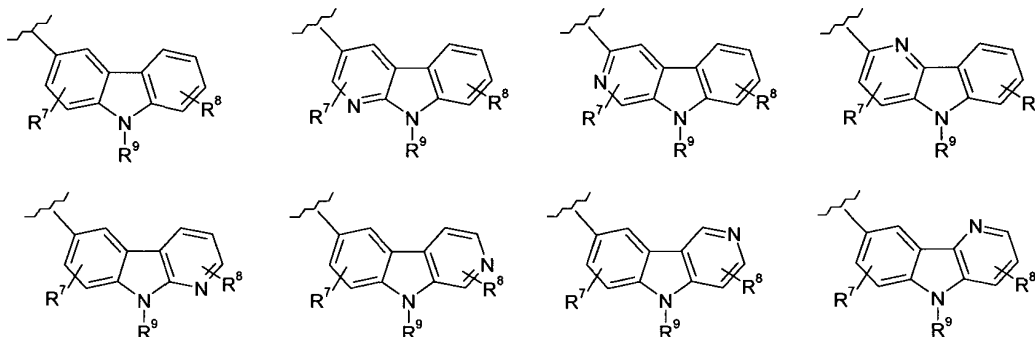
A representa RO-CO(CH₂)_p, en donde R representa H o alquilo C₁-C₂

m es 0, 1, 2 o 3,

n es 0, 1, 2 o 3,

p es 0 y

B se selecciona entre las siguientes estructuras,



R^6 representa H, F, Cl, CH₃, CF₃, CH₃O o CF₃O,

R^7 , R^8 representan en cada caso, de modo independiente entre sí, H, F, Cl, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o cicloalquil C₃-C₄-metilo, en donde la correspondiente unidad de alquilo o cicloalquilo puede estar mono- o polihalogenada, y

R^9 representa alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_n, heterocicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_n, o alcoxi C₁-C₇-alquilo C₂-C₅, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, morfolina, pirrolidina y piperidina y en donde las unidades de alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituídas, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o carboxi,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

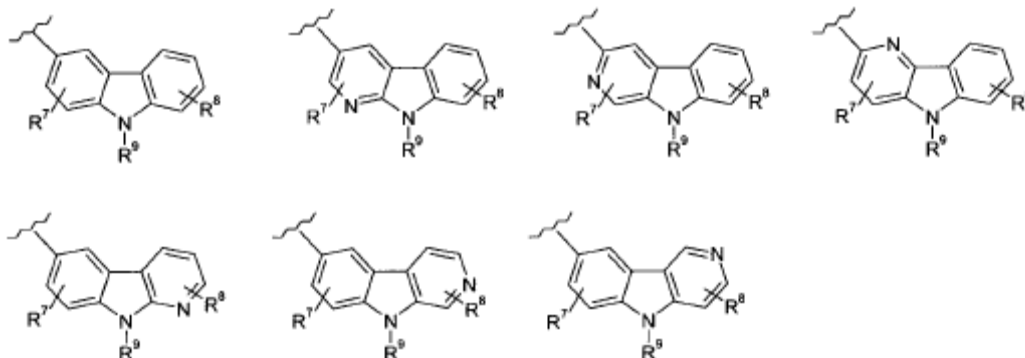
R^{1a} representa H o alquilo C₁-C₅,

R^{1b} representa H, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_m, heterocicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_n, alcoxi C₁-C₅-alquilo C₁-C₃ o dialquil C₁-C₅-amino-alquilo C₁-C₃, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada con preferencia del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina y pirrolidina y en donde los radicales alquilo o cicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituídos, igual o diferente con alquilo C₁-C₅, hidroxilo, o alquil C₁-C₅-sulfonilo,

R^4 representa H, F, Cl, alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 ,
 A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H o alcoxi C_1-C_2
 m es 0 o 1,
 n es 0 o 1,
 p es 0 y

5

B se selecciona de las siguientes estructuras,



R^6 representa H, F, CH_3 o CH_3O ,
 R^7 , R^8 representan en cada caso, de modo independiente entre sí, H, F, Cl, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_2 , y
 R^9 representa alquilo C_1-C_5 , alqueniilo C_2-C_5 , alquinilo C_2-C_5 , cicloalquil $C_3-C_6-(CH_2)_n$ o alcoxi C_1-C_7 -alquilo C_2-C_5 ,

10

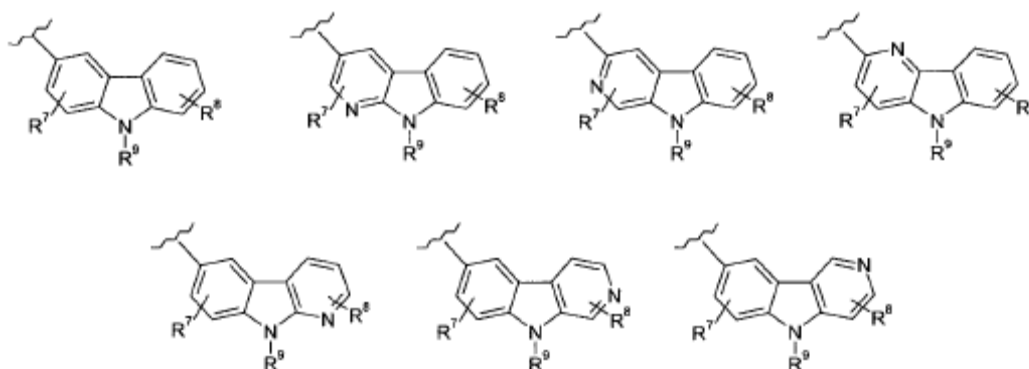
y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^{1a} representa H o metilo,
 R^{1b} representa H, alquilo C_1-C_2 , vinilo, ciclopropil- $(CH_2)_m$, heterocicloalquil $C_3-C_6-(CH_2)_n$, metoxi-alquilo C_1-C_2 o (N,N-dimetilamino)metilo, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente está seleccionada con preferencia del grupo compuesto por oxetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina y pirrolidina y en donde los radicales alquilo o cicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono- o polisustituídos, igual o diferente con metilo, hidroxilo, o metilsulfonilo,
 R^4 representa H, F, Cl, metilo o metoxi,
 A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H o alquilo C_1-C_2 ,
 m es 0 o 1,
 n es 0 o 1,
 p es 0 y
 B se selecciona entre las siguientes estructuras,

15

20



25

R^6 representa H, F, CH_3 o CH_3O ,
 R^7 , R^8 representan en cada caso, de modo independiente entre sí, H, F, Cl, metilo o metoxi, y
 R^9 representa alquilo C_1-C_3 , alilo, propargilo, cicloalquil $C_3-C_4-(CH_2)_n$ o metoxietilo,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

30 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^{1a} representa H o metilo,

R^{1b} representa H, alquilo C_1-C_2 , vinilo, ciclopropil- $(CH_2)_m$, C_3-C_6 -heterocicloalquil- $(CH_2)_n$, metoxi- C_1-C_2 -alquilo o (N,N-dimetilamino)metilo, en donde la unidad heterocíclica opcionalmente existente preferentemente se selecciona del grupo formado por oxetano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina and pirrolidina y en donde los radicales alquilo o cicloalquilo opcionalmente existentes pueden estar mono o polisustituidos, en forma idéntica o

diferente, por metilo, hidroxilo, o metilsulfonilo,

R^4 representa H, F, Cl, metilo o metoxi,

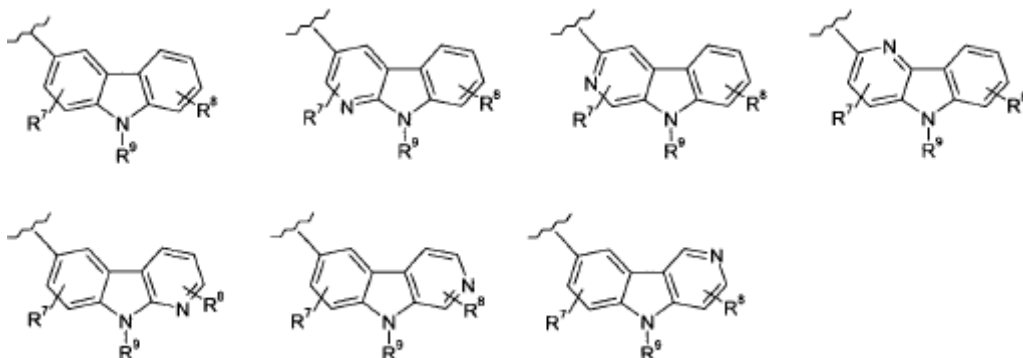
A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H,

m es 0 o 1,

n es 0 o 1,

p es 0, y

B se selecciona entre las siguientes estructuras,



R^6 representa H, F, CH_3 o CH_3O ,

R^7 , R^8 representan en cada caso en forma independiente entre sí H, F, Cl, metilo o metoxi, y

R^9 representa alquilo C_1-C_3 , alilo, propargilo, cicloalquil $C_3-C_4-(CH_2)_n$ o metoxietilo,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^{1a} representa H,

R^{1b} representa metoximetilo,

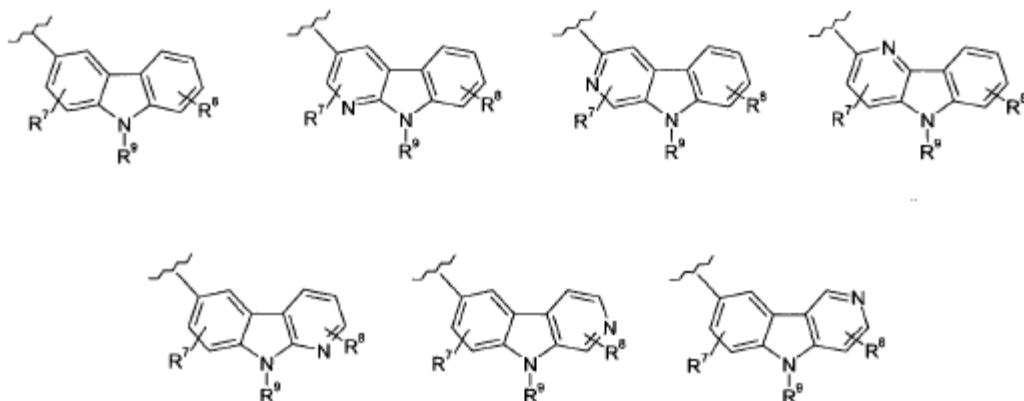
R^4 representa H, F, Cl, metilo o metoxi,

A representa $RO-CO(CH_2)_p$, en donde R representa H,

n es 0 o 1,

p es 0 y

B se selecciona entre las siguientes estructuras,



R^6 representa H, F, CH_3 o CH_3O ,

R^7 , R^8 representan en cada caso en forma independiente entre sí H, F, Cl, metilo o metoxi, y

R^9 representa alquilo C_1-C_3 -alquilo, alilo, propargilo, cicloalquil $C_3-C_4-(CH_2)_n$ o metoxietilo,

y sus isómeros, diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de un grupo que contiene los siguientes compuestos:

1. 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
2. ácido 1-alil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 5 3. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
4. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
5. 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
6. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
7. 4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
- 10 8. ácido 4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
9. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
10. ácido 2-(9-etil-7-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
11. ácido 2-(9-etil-5-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
12. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 15 13. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
14. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
15. ácido 2-(9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
16. ácido 2-(9-alil-9H-carbazol-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
17. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 20 18. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-[9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
19. ácido 2-[9-(ciclopropilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
20. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
21. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
22. ácido 2-(5-etil-5H-pirido[3,2-b]indol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 25 23. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-6-metoxi-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
24. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
25. 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
26. ácido 1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
27. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-hidroxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 30 28. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-isopropil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
29. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-isopropil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
30. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
31. 1-etil-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
32. ácido 2-(9-alil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 35 33. 1-(2-metoxietil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
34. ácido 1-(2-metoxietil)-2-[9-(2-metoxietil)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
35. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
36. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(3-metoxipropil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
37. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 40 38. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
39. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-metoxi-1H-bencimidazol-5-carboxílico
40. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
41. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-3-il)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
42. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-beta-carbolin-6-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 45 43. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(5-etil-5H-pirido[4,3-b]indol-8-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
44. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
45. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-6-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
46. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
47. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-6-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 50 48. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
49. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1H-bencimidazol-5-carboxílico
50. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-9H-pirido[2,3-b]indol-6-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
51. ácido 1-(2-ciclopropiletil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
52. ácido 1-(2-metoxietil)-2-(9-propil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 55 53. 1-(2-metoxietil)-2-[9-(prop-2-in-1-il)-9H-carbazol-3-il]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
54. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-propil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
55. ácido 1-[(2,2-dimetilciclopropil)metil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
56. 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo
57. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 60 58. ácido 2-[9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
59. ácido 2-[9-(ciclobutilmetil)-9H-carbazol-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
60. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
61. ácido 1-(ciclopropilmetil)-2-(9-etil-1-metil-9H-beta-carbolin-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
62. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(oxetan-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
- 65 63. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

64. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 65. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxipropil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 66. ácido 2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-[2-(metilsulfonil)etil]-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 67. ácido 1-(2-ciclopropil-2-hidroxietil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 - 5 68. ácido 1-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 69. ácido 1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 70. ácido 1-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 71. ácido 2-(9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 72. ácido 2-(6-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 - 10 73. ácido 2-(8-cloro-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
7. Compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
8. Compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de endometriosis, de leiomiomas uterinos, de trastornos de sangrado uterino, en donde en el caso de trastornos de sangrado se puede tratar de hemorragias fuertes y prolongadas, sangrados temporalmente irregulares así como dolores, de la dismenorrea, del cáncer, en donde en el caso de las enfermedades cancerosas se puede tratar de cáncer de pulmón, de intestino, de mama, de piel, de próstata, de esófago y leucemia, de arteriosclerosis y de enfermedades renales poliquísticas.
- 15 9. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 20 10. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de endometriosis, de leiomiomas uterinos, de trastornos de sangrado uterino, en donde en el caso de trastornos de sangrado se puede tratar de hemorragias fuertes y prolongadas, sangrados temporalmente irregulares así como dolores, de la dismenorrea, del cáncer, en donde en el caso de las enfermedades cancerosas se puede tratar de cáncer de pulmón, de intestino, de mama, de piel, de próstata, de esófago y leucemia, de arteriosclerosis y de enfermedades renales poliquísticas.
- 25 11. Medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con uno o varios otros principios activos en especial con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), antagonistas del receptor de estrógenos (ER), inhibidores de la aromataasa, inhibidores de 17β-HSD1, inhibidores de la esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), modulares selectivos del receptor de andrógenos (SARMs), andrógenos, inhibidores de la 5α-reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRMs), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP) así como los inhibidores de las MAP quinasas quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de las proteínas quinasas B (PKBα/β/γ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinositida-3-quinasa (PI3K), inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señales inducidas por hipoxia (inhibidores de HIF1α, activadores de las prolilhidroxilasas), inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor de la prostaglandina F (FP) (PTGFR), antagonistas del receptor de neuroquinina 1, paracetamol, inhibidores selectivos de COX2 y/o inhibidores no selectivos de COX1/COX2.
- 30 12. Medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado.
- 40 13. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 para el tratamiento y/o la prevención de endometriosis, de leiomiomas uterinos, de trastornos de sangrado uterino, en donde en el caso de trastornos de sangrado se puede tratar de hemorragias fuertes y prolongadas, sangrados temporalmente irregulares, así como dolores, de la dismenorrea, del cáncer, en donde en el caso de las enfermedades cancerosas se puede tratar de cáncer de pulmón, de intestino, de mama, de piel, de próstata, de esófago y leucemia, de arteriosclerosis y de enfermedades renales poliquísticas.
- 45

Figura 1/3: Experimento s.c.

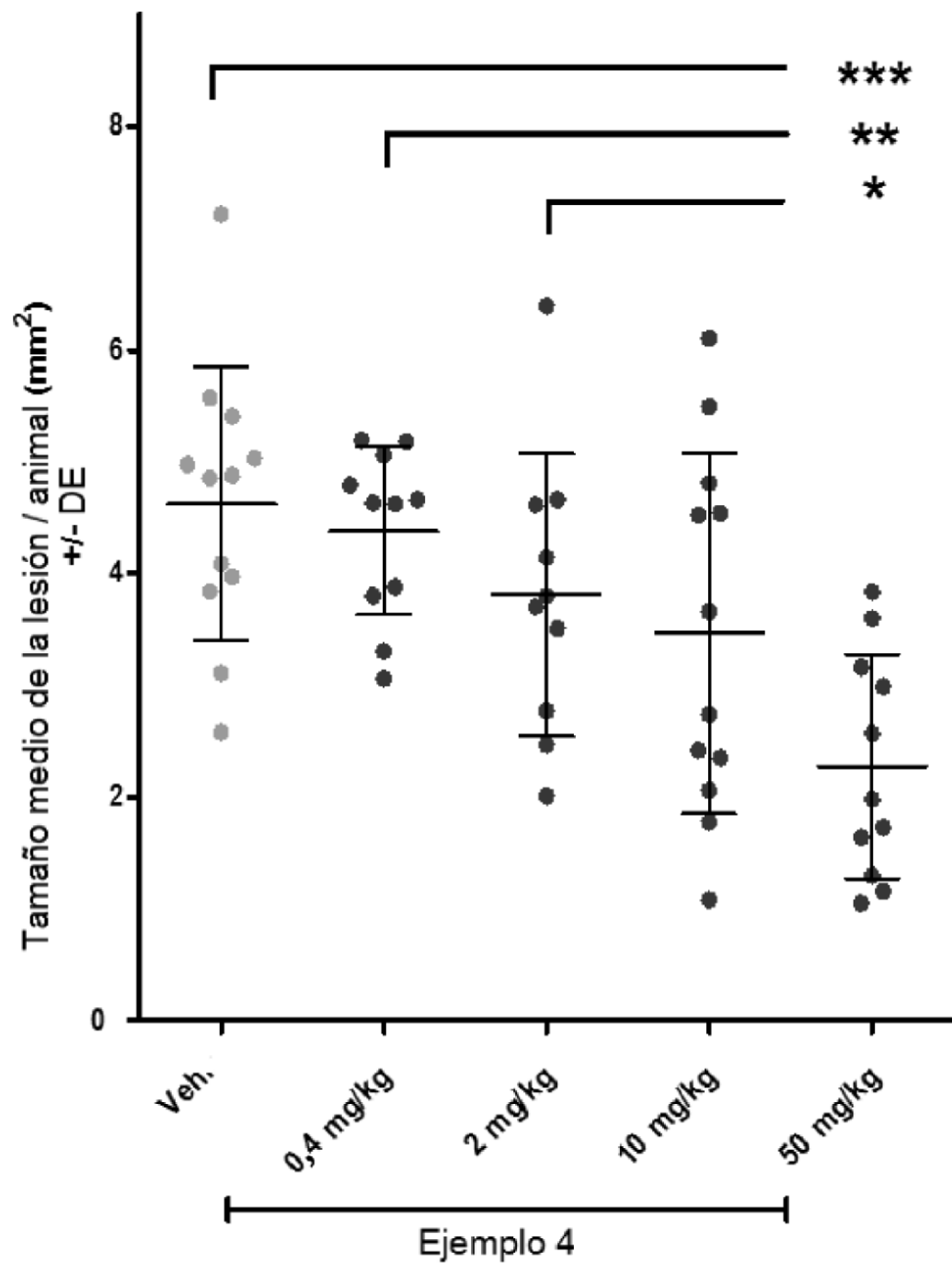


Figura 2/3: Experimento p.o.

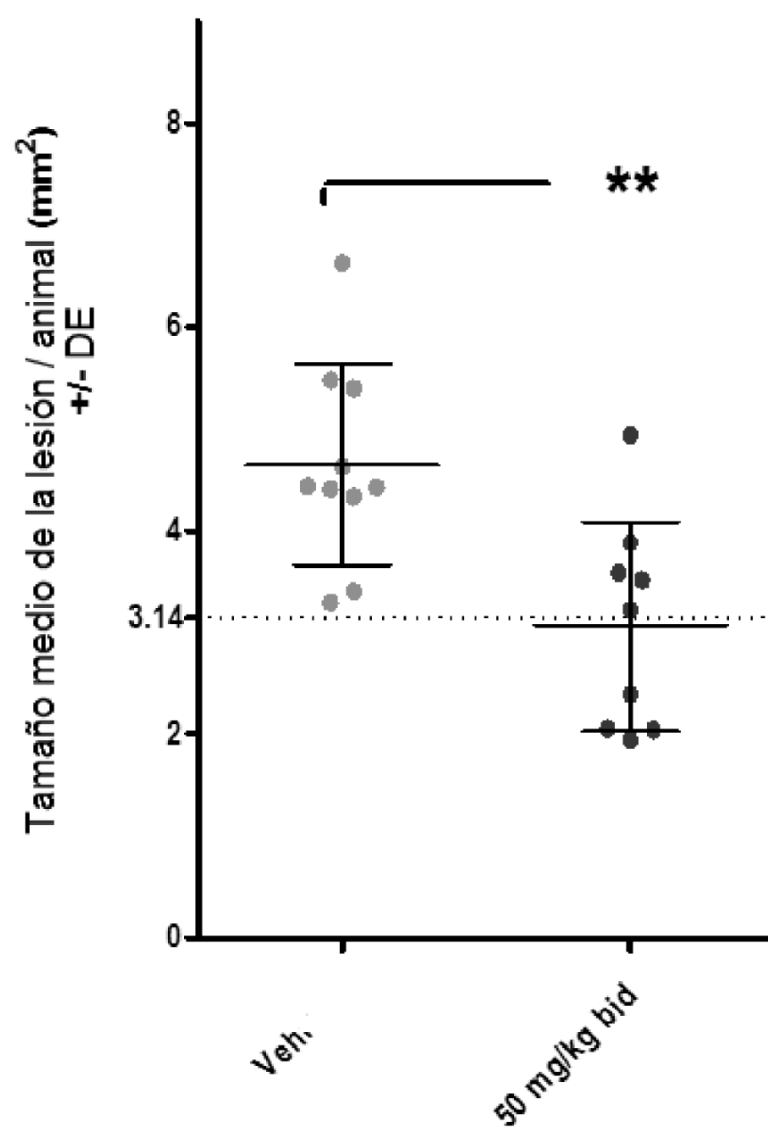


Figura 3/3: Activación de macrófagos

