

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 857**

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: **16.12.2014 PCT/EP2014/077955**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091475**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2014 E 14814837 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 3083603**

54 Título: **Derivados de bencimidazol como ligandos de EP4**

30 Prioridad:

19.12.2013 EP 13198448

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

30.01.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PETERS, OLAF;
BRÄUER, NICO;
BOTHE, ULRICH;
KOPPITZ, MARCUS;
NAGEL, JENS y
LANGER, GERNOT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Francisco

ES 2 651 857 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

Derivados de bencimidazol como ligandos de EP4

La presente invención se refiere a novedosos ligandos del receptor prostanoide humano subtipo EP4 y su uso para la preparación de un medicamento 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 de endometriosis. Estas lesiones se pueden comprobar 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 puede llegar por una menstruación retrógrada a través de las trompas de Falopio a la cavidad peritoneal y luego 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 y Jabbour 2003).

Los efectos de las prostaglandinas son mediados a través de sus receptores específicos 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 subtipo de receptor de prostaglandina EP4 (PTGER4) 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 activa por medio del acoplamiento con una proteína G heterotrimerica (Gs) en primer lugar la formación de la molécula señal intracelular cAMP por medio de estimulación de adenilato ciclasas que se encuentran en la membrana (Yokoyama et al., 2013; The Prostanoid EP4 Receptor and Its Signaling Pathway; Utako Yokoyama, Kousaku Iwatsubo, Masanari Umemura, Takayuki Fujita and Yoshihiro Ishikawa; Pharmacological Reviews, Julio de 2013, Vol. 65, N.º 3, 1010-1052; (<http://farmrev.aspetjournals.org/content/65/3/1010.long#title15>).

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-ooferectomía 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 esteroideos (NSAID), se usaron hasta ahora en principio cuatro grupos de sustancias:

- 5 (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®.

10 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.

15 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

20 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

25 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

30 transactivación, una IC₅₀ 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.

35

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).

40

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 toman frágiles y se producen los así llamados sangrados por disrupción, que se producen independientemente de un

45 sangrado de menstruación y son característicos de un tratamiento crónico con gestágenos.

50

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.

55

Debido al perfil de efectos colaterales, esta propuesta terapéutica sólo 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.

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. Aquí se ofrece el bloqueo específico de las funciones del receptor humano de EP4 por medio de moduladores apropiados.

En este sentido, se conocen los antagonistas de EP4, pero no se han aprobado como medicamentos. Se han descrito, sin embargo, propiedades antagónicas del receptor EP4 para 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 [(1H–bencimidazol–1–il)feniletil]aril– y [(1H–bencimidazol–1–il)feniletil]heteroaril–sulfonilcarbamato 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 triciclo 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–7H–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 heterobisoclos 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.

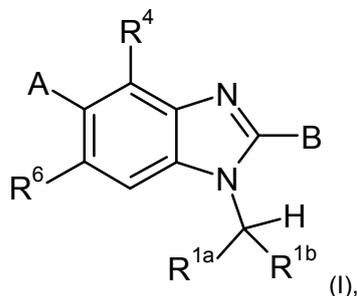
El documento EP2172447 (Astellas Pharma) reivindica genéricamente en forma muy amplia compuestos que puede estar formados por dos heterociclos unidos entre sí directamente, de los cuales sin embargo uno tiene que ser sustituido por un grupo aminocarbonilo y el grupo amino tiene que estar sustituido por 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 US 2004/0122046 (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 heterobisoclos, 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 descripto, 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.

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos disponibles *in vivo* y por lo tanto efectivos y estables como ligandos del receptor EP4 potentes y selectivos con acción antagonista que, por lo tanto, sean adecuados para

el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, tales como por ejemplo, la endometriosis.

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



en la que

5 A representa hidrógeno, bromo, ciano, formilo, alquilo C₁-C₃, heterociclilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-C(=O)-(CH₂)_p-, R¹¹O-S(=O)₂-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-S(=O)₂-(CH₂)_p-, (alquil C₁-C₆)-S(=O)₂-, (alquil C₁-C₆)-S(=O)(=NH)- o (cicloalquil C₃-C₆)-S(=O)(=NH)-,

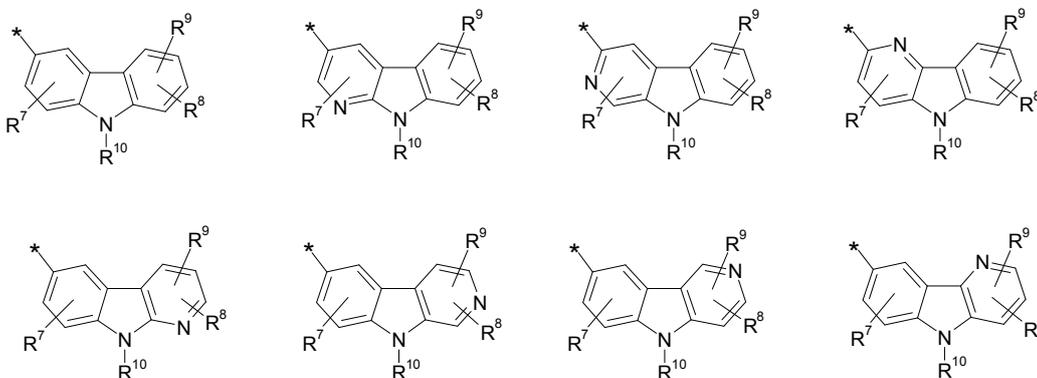
en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo,

10 y en donde los radicales alquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo,

15 y en donde los radicales heterociclilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

y en donde los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

B se selecciona de las siguientes estructuras,



20

en donde * significa el sitio de unión en la molécula,

25 R^{1a}, R^{1b} representan, de modo independiente, hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_m-, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_n-, (alcoxi C₁-C₅)-(alquilo C₁-C₃)-, (cicloalcoxi C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₃)-, H₂N-(alquilo C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₅)NH-(alquilo C₁-C₃)- o (alquil C₁-C₅)N-(alquilo C₁-C₃)-,

25

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo,

30 y en donde los radicales alquilo, radicales cicloalquilo y los radicales heterociclilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, C(=O)OH, HO-C(=O)-(alquil C₁-C₅)-, (alquil C₁-C₅)O-C(=O)-(alquil C₁-C₅)- o (alquil C₁-C₅)-S(=O)₂-,

30

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o (cicloalquil C₃-C₄)-CH₂-,

- en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo,
- 5 R^5, R^5 representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , (alcoxi C_1-C_7)-(alquilo C_2-C_5)-, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_r-, (alquil C_1-C_7)-C(=O)-, (cicloalquil C_3-C_7)-C(=O)-, fenil-(CH₂)_r-C(=O)-, piridil-(CH₂)_r-C(=O)-, (alquil C_1-C_7)-S(=O)₂-, (cicloalquil C_3-C_7)-S(=O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(=O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(=O)₂-,
- 10 en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, 1,4-dioxaniolo, morfolinilo, azetidiniolo, pirrolidinilo, piperaziniolo y piperidinilo,
- y en donde R^5 y R^5 , de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_2 , trifluorometilo, (alquil C_1-C_5)NH-, (alquil C_1-C_5)₂N-, alcoxi C_1-C_2 o trifluorometoxi,
- o
- 15 R^5, R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, igual o diferente, con oxo, hidroxilo, carboxi, alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 ,
- en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener opcionalmente como otro átomo del anillo un heteroátomo que está seleccionado del grupo compuesto por O y N,
- 20 R^6 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,
- R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, SF₅, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi C_1-C_2 o (cicloalquil C_3-C_4)-CH₂-,
- en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno,
- 25 R^8 representa flúor, cloro, bromo, ciano, SF₅, alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_5 , alcoxi C_1-C_2 o (cicloalquil C_3-C_4)-CH₂-,
- en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno,
- R^9 representa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_2 ,
- 30 en donde los radicales alquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno,
- o
- R^9 representa bromo y al mismo tiempo R^8 representa hidrógeno,
- 35 R^{10} representa alquilo C_1-C_5 , alqueniolo C_3-C_5 , alquiniolo C_3-C_5 , (cicloalquil C_3-C_6)-(CH₂)_n-, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_n- o (alcoxi C_1-C_7)-(alquilo C_2-C_5)-,
- en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,
- y en donde los radicales alquilo, radicales cicloalquilo y los radicales heterociclilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 o C(=O)OH,
- 40 R^{11} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 , fenil-(CH₂)_q- o (alcoxi C_1-C_7)-(alquilo C_2-C_5)-,
- en donde el fenilo puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, igual o diferente, con alquilo C_1-C_3 , trifluorometilo o hidroxilo,
- 45 m es 0, 1, 2 ó 3,
- n es 0, 1, 2 ó 3,
- p es 0, 1 ó 2,
- q es 1, 2 ó 3, y

r es 0, 1, 2 ó 3,

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

5 Los compuestos según la invención 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.

10 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.

15 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.

20 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, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

25 Si en el caso de los intermediarios de síntesis descritos a continuación y los ejemplos de realización de la invención se detalla un compuesto en forma de una sal de la correspondiente base o ácido, por lo general, no se conoce la composición estequiométrica exacta de este tipo de sal, tal como se obtuvo según el correspondiente procedimiento de preparación y/o purificación. Siempre y cuando no se especifique con mayor detalle, los adicionales de nombres y fórmulas estructurales como, por ejemplo, "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio" o bien "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺" en esas sales, por ello, no se han de entender estequiométricamente, sino que tienen por sí mismos un carácter descriptivo respecto de los componentes formadores de sales contenidos.

30 Lo mismo rige para el caso en que los intermediarios de síntesis o los ejemplos de realización o sus sales se hayan obtenido según los procedimientos de preparación y/o purificación descritos en forma de solvatos como, por ejemplo, hidratos, cuya composición estequiométrica (siempre que sea de un tipo definido) no es conocida.

35 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.

40 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 cromatografía de HPLC en fase acirral o quiral.

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

50 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 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), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I. 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
55 preparación y detección comparativamente sencilla son adecuados para ello en particular los compuestos marcados con isótopos ³H o ¹⁴C. Además, la incorporación de isótopos, como por ejemplo, de deuterio, pueden brindar

- 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 ejemplo, según los métodos descritos 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 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 sólo son admisibles grupos alquilo con 1, 2 ó 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. A modo de ejemplo, (alcoxi C₁-C₅)-(alquilo C₁-C₃) significa que, para el grupo alcoxi, se permiten 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono y para los grupos alquilo, se permiten 1, 2 ó 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se han de mencionar: metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-propoxietilo, 2-isopropoxietilo.
- Cicloalquilo C₃-C₇** designa radicales alquilo monocíclicos con 3 a 7 átomos de carbono, en donde la cantidad de los átomos del anillo puede estar modificada, como se muestra en los índices (por ejemplo, cicloalquilo C₄-C₅ significa 4 ó 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.
- Cicloalcoxi** representa un radical cicloalquil C₃-C₆-O, en donde cicloalquilo C₃-C₆ posee el significado previamente indicado. A modo de ejemplo, se han de mencionar: ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.
- 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. A modo de ejemplo, (cicloalcoxi C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₃)

significa que, para el grupo cicloalcoxi, se permiten 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y, para los grupos alquilo, se permiten 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

A modo de ejemplo, se han de mencionar: (ciclopropiloxi)metilo, (ciclobutiloxi)metilo, 2-(ciclopropiloxi)etilo, 2-(ciclobutiloxi)etilo.

- 5 Heterocicloalquilo o heterocicliili designa radicales monocíclicos o bicíclicos, no aromáticos heterocíclicos con, por lo general, 4 a 10 átomos del anillo y hasta 3, con preferencia, hasta 2 heteroátomos y/o heterogrupos de la serie N, O, S, SO, SO₂. Los radicales heterocicliili pueden ser saturados o parcialmente insaturados. La valencia de unión puede estar en cualquier átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno. El heterocicliili de 4-6 miembros designa radicales heterocíclicos no aromáticos con 4, 5 ó 6 átomos del anillo y 1 ó 2 heteroátomos y/o heterogrupos de la serie N, O, S, SO, SO₂.

10 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 heterocicliili pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos con flúor, hidróxido, metoxi o bien con oxo.

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

- 15 Heteroarilo designa un sistema de anillos aromáticos mono- o bicíclicos que puede contener 5 - 10 átomos del anillo y que, en lugar del átomo de carbono, contiene 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. El heteroarilo de 5-6 miembros designa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos, que contiene 5 ó 6 átomos del anillo y que, en lugar del átomo de carbono, contiene uno o varios heteroátomos iguales o diferentes, tales como oxígeno, azufre o nitrógeno. La valencia de unión puede ser en cualquier átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

20 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, cinnolinilo, ftalazinilo, 1,7- o 1,8-naftiridinilo, pteridinilo. El radical heteroarilo de C₅-C₆ miembros puede estar opcionalmente monosustituído con flúor, cloro, hidróxido, alquilo C₁-C₃ o bien un grupo trifluorometilo.

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

- 30 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde

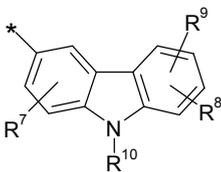
A representa ciano, alquilo C₁-C₃, heterocicliili de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-C(=O)-(CH₂)_p- o R⁵R⁵N-S(=O)₂-(CH₂)_p-,

en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo,

35 y en donde los radicales alquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos, igual o diferente, con hidróxido,

40 y en donde los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidróxido,

B representa un grupo



en donde * significa el sitio de unión en la molécula,

R^{1a} representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅,

- 45 R^{1b} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_m-, (heterocicliil de 4-6 miembros)-(CH₂)_n-, (alcoxi C₁-C₅)-(alquilo C₁-C₃)- o (alquil C₁-C₅)₂N-(alquilo C₁-C₃)-,

en donde el heterocicliili se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetano, tetrahidrofuranilo, 1,4-dioxano, morfolino y pirrolidino,

50 y en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos, igual o

diferente, con alquilo C₁-C₅, hidroxilo o (alquil C₁-C₅)-S(O)₂-,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂,

R⁵, R^{5'} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_r-, (alquil C₁-C₇)-S(O)₂-, (cicloalquil C₃-C₇)-S(O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(O)₂-,

5 en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por morfolinilo y pirrolidinilo, y en donde R⁵ y R^{5'}, de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₂, trifluorometilo, (alquil C₁-C₅)₂N-, alcoxi C₁-C₂ o trifluorometoxi,

10 o

R⁵, R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que opcionalmente puede estar monosustituido con oxo o hidroxilo,

en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener opcionalmente como otro átomo del anillo un átomo de oxígeno,

15 R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,
R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂,
R⁸ representa flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂,
R⁹ representa flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂,

20 o
R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno,
R¹⁰ representa alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₅, alquino C₃-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_n- o (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-,
R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇,

25 m es 0 ó 1,
n es 0 ó 1,
p es 0, y
r es 0, 1 ó 2,

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

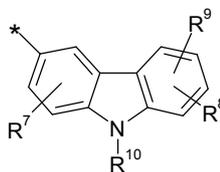
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde

30 A representa heteroarilo de 5 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R^{5'}N-C(=O)-(CH₂)_p- o R⁵R^{5'}N-S(=O)₂-(CH₂)_p-,

en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo,

35 y en donde los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

B representa un grupo



en donde * significa el sitio de unión en la molécula,

40 R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₂, vinilo, ciclopropil-(CH₂)_m-, metoxi-(alquilo C₁-C₂)- o (N,N-dimetilamino)metilo,

en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con metilo, hidroxilo o metilsulfonilo,

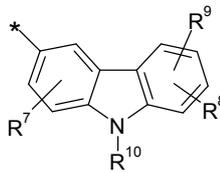
45 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,

- R⁵, R^{5'} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₂ o (heterociclil de 5-6 miembros)-(CH₂)_n-,
 en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por morfolinilo y pirrolidinilo,
 y
 en donde R⁵ y R^{5'}, de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos,
 igual o diferente, con cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, N,N-dimetilamino, metoxi o trifluorometoxi,
 5 o
- R⁵, R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que
 opcionalmente puede estar monosustituido con oxo o hidroxi,
 10 en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener opcionalmente como otro átomo del anillo
 un átomo de oxígeno,
- R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,
 R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,
 R⁸ representa flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,
 R⁹ representa flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,
 15 o
- R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa alquilo C₁-C₃, alilo, propargilo, (cicloalquil C₃-C₄)-(CH₂)_n- o metoxietilo,
 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,
 m es 0 ó 1,
 20 n es 0 ó 1,
 p es 0, y
 r es 0, 1 ó 2,

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

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde

- 25 A representa R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-,
 B representa un grupo



en donde * significa el sitio de unión en la molécula,

- R^{1a} representa hidrógeno,
 30 R^{1b} representa metoximetilo,
 R⁴ representa hidrógeno, flúor o metilo,
 R⁶ representa hidrógeno,
 R⁷ representa hidrógeno,
 R⁸ representa flúor, cloro o metilo,
 35 R⁹ representa flúor, cloro, bromo o metilo,
 o

R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa etilo,

R¹¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, y

p es 0,

5 así como sus diastereómeros, enantiómeros, solvatos y sales o clatratos de ciclodextrina.

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

A representa hidrógeno, bromo, ciano, formilo, alquilo C₁-C₃, heterociclilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-C(=O)-(CH₂)_p-, R¹¹O-S(=O)₂-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-S(=O)₂-(CH₂)_p-, (alquil C₁-C₆)-S(=O)₂-, (alquil C₁-C₆)-S(=O)(=NH)- o (cicloalquil C₃-C₆)-S(=O)(=NH)-,

10 en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo,

y

en donde los radicales alquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo,

15 y

en donde los radicales heterociclilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

y

20 en donde los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo.

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

A representa ciano, alquilo C₁-C₃, heterociclilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-C(=O)-(CH₂)_p- o R⁵R⁵N-S(=O)₂-(CH₂)_p-,

25 en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo,

y

en donde los radicales alquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con hidroxilo,

y

30 en donde los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo.

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

A representa heteroarilo de 5 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-C(=O)-(CH₂)_p- o R⁵R⁵N-S(=O)₂-(CH₂)_p-,

35 en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo,

y

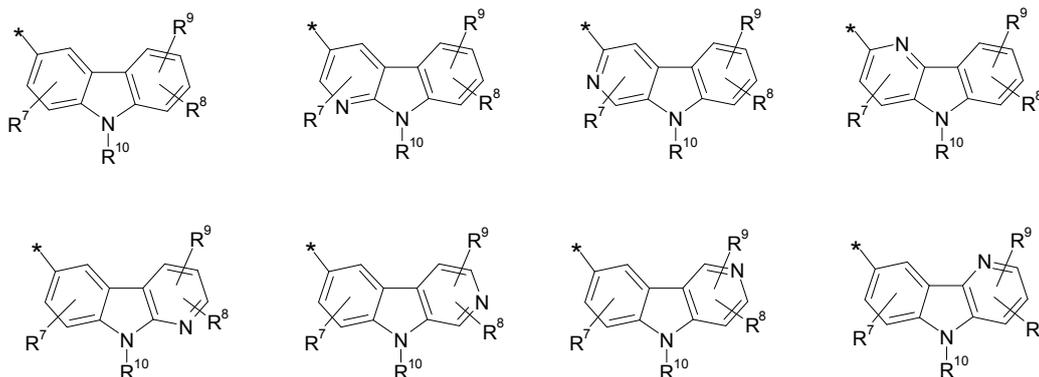
en donde los radicales heteroarilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo.

40 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que

A representa R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-.

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

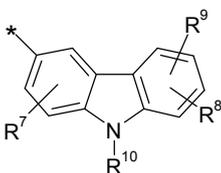
B se selecciona de las siguientes estructuras,



en donde * significa el sitio de unión en la molécula.

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

B representa un grupo



5

en donde * significa el sitio de unión en la molécula.

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

R^{1a}, R^{1b} representan, de modo independiente, hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_m-, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_n-, (alcoxi C₁-C₅)-(alquilo C₁-C₃)-, (cicloalcoxi C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₃)-, H₂N-(alquilo C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₅)NH-(alquilo C₁-C₃)- o (alquil C₁-C₅)₂N-(alquilo C₁-C₃)-,

10

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetaniolo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, 1,4-dioxaniolo, morfolinilo, azetidiniolo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo,

15

y

en donde los radicales alquilo, radicales cicloalquilo y los radicales heterociclilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituídos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, C(=O)OH, HO-C(=O)-(alquil C₁-C₅)-, (alquil C₁-C₅)O-C(=O)-(alquil C₁-C₅)-

o

20

(alquil C₁-C₅)-S(=O)₂-.

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

R^{1a} representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅.

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

R^{1a} representa hidrógeno o metilo.

25

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

R^{1a} representa metilo.

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

R^{1a} representa hidrógeno.

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

30

R^{1b} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_m-, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_n-, (alcoxi C₁-C₅)-(alquilo C₁-C₃)- o (alquil C₁-C₅)₂N-(alquilo C₁-C₃)-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo y pirrolidinilo,

y

5 en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₅, hidroxilo o (alquil C₁-C₅)-S(O)₂-.

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

R^{1b} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₂, vinilo, ciclopropil-(CH₂)_m-, metoxi-(alquilo C₁-C₂)- o (N,N-dimetilamino)metilo,

10 en donde los radicales alquilo, alquilenilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con metilo, hidroxilo o metilsulfonilo.

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

R^{1b} representa metoximetilo.

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

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o (cicloalquil C₃-C₄)-CH₂-,

15 en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo.

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

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

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

20 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi.

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

R⁴ representa hidrógeno, flúor o metilo.

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

R⁴ representa hidrógeno.

25 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁴ representa flúor.

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

R⁴ representa metilo.

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

30 R⁵, R^{5'} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-, (heterociclilo de 4-6 miembros)-(CH₂)_r-, (alquil C₁-C₇)-C(=O)-, (cicloalquil C₃-C₇)-C(=O)-, fenil-(CH₂)_r-C(=O)-, piridil-(CH₂)_r-C(=O)-, (alquil C₁-C₇)-S(=O)₂-, (cicloalquil C₃-C₇)-S(=O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(=O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(=O)₂-,

35 en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo,

y

40 en donde R⁵ y R^{5'}, de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₂, trifluorometilo, (alquil C₁-C₅)NH-, (alquil C₁-C₅)₂N-, alcoxi C₁-C₂ o trifluorometoxi,

o

R⁵, R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, igual o diferente, con oxo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂,

45 en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener opcionalmente como otro átomo del anillo

un heteroátomo que está seleccionado del grupo compuesto por O y N.

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

5 $R^5, R^{5'}$ representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , (alcoxi C_1-C_7)-(alquilo C_2-C_5)-, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_r-, (alquil C_1-C_7)-C(=O)-, (cicloalquil C_3-C_7)-C(=O)-, fenil-(CH₂)_r-C(=O)-, piridil-(CH₂)_r-C(=O)-, (alquil C_1-C_7)-S(=O)₂-, (cicloalquil C_3-C_7)-S(=O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(=O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(=O)₂-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolino, azetidino, pirrolidino, piperazino y piperidino,

10 y
en donde R^5 y $R^{5'}$, de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_2 , trifluorometilo, (alquil C_1-C_5)NH-, (alquil C_1-C_5)₂N-, alcoxi C_1-C_2 o trifluorometoxi.

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

15 $R^5, R^{5'}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, igual o diferente, con oxo, hidroxilo, carboxilo, alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 ,

en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener opcionalmente como otro átomo del anillo un heteroátomo que está seleccionado del grupo compuesto por O y N.

20 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que

$R^5, R^{5'}$ representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_r-, (alquil C_1-C_7)-S(O)₂-, (cicloalquil C_3-C_7)-S(O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(O)₂-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por morfolino y pirrolidino,

25 y
en donde R^5 y $R^{5'}$, de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C_1-C_2 , trifluorometilo, (alquil C_1-C_5)₂N-, alcoxi C_1-C_2 o trifluorometoxi,

o

30 $R^5, R^{5'}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que opcionalmente puede estar monosustituido con oxo o hidroxilo,

en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener opcionalmente como otro átomo del anillo un átomo de oxígeno.

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

35 $R^5, R^{5'}$ representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_r-, (alquil C_1-C_7)-S(O)₂-, (cicloalquil C_3-C_7)-S(O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(O)₂-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por morfolino y pirrolidino,

40 y
en donde R^5 y $R^{5'}$, de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C_1-C_2 , trifluorometilo, (alquil C_1-C_5)₂N-, alcoxi C_1-C_2 o trifluorometoxi.

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

$R^5, R^{5'}$ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que opcionalmente puede estar monosustituido con oxo o hidroxilo,

45 en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener opcionalmente como otro átomo del anillo un átomo de oxígeno.

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

$R^5, R^{5'}$ representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_2 o (heterociclil de 5-6 miembros)-(CH₂)_r-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por morfolino y pirrolidino,

y

en donde R⁵ y R^{5'}, de modo independiente entre sí, pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, N,N-dimetilamino, metoxi o trifluorometoxi.

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

R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi.

5 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi.

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

R⁶ representa hidrógeno.

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

10 R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o (cicloalquil C₃-C₄)-CH₂-,

en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno.

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

15 R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂.

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

R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi.

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

R⁷ representa hidrógeno.

20 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁸ representa flúor, cloro, bromo, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o (cicloalquil C₃-C₄)-CH₂-,

en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno.

25 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁸ representa flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂.

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

R⁸ representa flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

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

30 R⁸ representa flúor, cloro o metilo.

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

R⁸ representa flúor.

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

R⁸ representa cloro.

35 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que

R⁸ representa metilo.

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

R⁹ representa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂.

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

- R⁹ representa flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R⁹ representa flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- 5 R⁹ representa flúor, cloro, bromo o metilo.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R⁹ representa flúor.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R⁹ representa cloro.
- 10 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R⁹ representa bromo.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R⁹ representa metilo.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- 15 R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R¹⁰ representa alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₅, alquinilo C₃-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_n-, (heterociclil de 4-6 miembros)-(CH₂)_n- o (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-,
20 en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo, y
- en donde los radicales alquilo, radicales cicloalquilo y los radicales heterociclilo pueden estar opcionalmente mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o C(=O)OH.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- 25 R¹⁰ representa alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₅, alquinilo C₃-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_n- o (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R¹⁰ representa alquilo C₁-C₃, alilo, propargilo, (cicloalquil C₃-C₄)-(CH₂)_n- o metoxietilo.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- 30 R¹⁰ representa etilo.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, fenil-(CH₂)_q- o (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-,
en donde el fenilo puede estar opcionalmente mono- o polisustituido, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo.
- 35 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇.
Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que
- R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que R^{11} representa hidrógeno, metilo o etilo.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que R^{11} representa metilo o etilo.

5 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que R^{11} representa hidrógeno.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que m es 0, 1, 2 ó 3.

10 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que m es 0 ó 1.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que m es 1.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que m es 0.

15 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que n es 0, 1, 2 ó 3.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que n es 0 ó 1.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que n es 1.

20 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que n es 0.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que p es 0, 1 ó 2.

25 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que p es 0.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que q es 1, 2 ó 3.

Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que r es 0, 1, 2 ó 3.

30 Se prefieren los compuestos de la fórmula I, en los que r es 0, 1 ó 2.

Los siguientes compuestos de acuerdo con la presente invención se prefieren muy en especial:

- 35
1. 2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
 2. ácido 2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 3. 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo
 4. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico
 5. 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de

metilo

6. ácido 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

7. ácido 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

5 8. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

9. 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo

10. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico

10 11. 2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

12. ácido 2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico

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

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

Los compuestos de la fórmula general I según la invención son ligandos del receptor EP4 y tienen una acción antagonista.

20 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.

25 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.

30 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 según la invención inhibe la estimulación de la producción de cAMP inducida por administración de PGE2 a las células que expresan el receptor EP4 con un valor de IC₅₀ de aproximadamente 1,5 nM.

35 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 alostéricas del receptor, no competitivas).

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

Los ligandos del receptor EP4 con acción antagonista tienen 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).

45 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.

50 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, arteriosclerosis, 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 poliquisticas del riñón, glomerulonefritis.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser mezclados con los agentes auxiliares farmacéuticos usuales. Los ligandos del receptor EP4 con acción antagonista 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 aromataasa, inhibidores de 17 β -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 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, 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 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.

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.

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.

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.

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.

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/lioofilizados, 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 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/oblas 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.

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), aglutinantes (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.

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 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.

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.

También es objeto de la presente invención el uso de las sustancias de acuerdo con la invención como ligandos del receptor EP4 con acción antagonista para la preparación de un medicamento 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).

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).

- Un objeto de la presente invención es el uso de sustancias de la fórmula general I para la preparación de un medicamento 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 preparación de un medicamento 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 la preparación de un medicamento 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 la preparación de un medicamento 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, N.º 51: 21807–21812).
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para la preparación de un medicamento 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 ahead of print.]
- Un objeto de la presente invención es el uso de las sustancias de la fórmula general I para la preparación de un medicamento 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 la preparación de un medicamento 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 preparación de un medicamento 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 preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

- 5 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 preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento en trasplantes de médula.

- 10 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).

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

- 20 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

- 25 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-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida), 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]bencensulfonamida), NS-398 (N-metil-2-ciclohexanoxi-4-nitrobencensulfonamida), lumiracoxib [ácido 2-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-amino-5-metilbencenacético], ceracoxib y etoricoxib.

- 30 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.

- 40 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.

- 45 Los radicales enumerados en los esquemas 1–7 R, R^{1a}, R^{1b}, R⁴, R⁵, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, 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 sustituido 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.

55

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).

5 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 cloroforniato 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.

10 Asimismo es posible activar un ácido carboxílico VI con reactivos tales como, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida (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)metilideno]-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.

15 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.

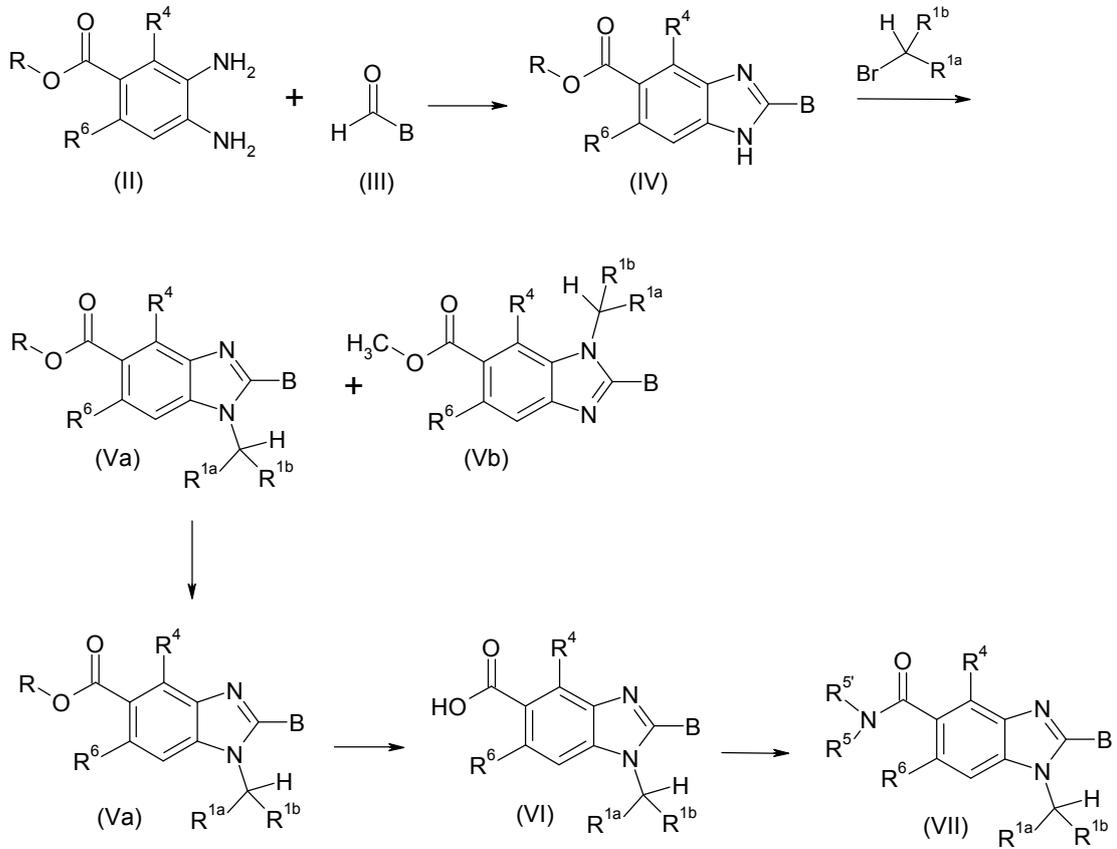
20 Los compuestos según la invención de la fórmula general I se pueden lograr asimismo a partir de aminas de la fórmula general XXXII por reacción con ácidos carboxílicos, cloruros de ácido carboxílico o anhídridos de ácido carboxílico.

25 Los compuestos según la invención de la fórmula general I también se pueden obtener a partir de bromoimidazoles de la fórmula general XIII (XIIIa y/o XIIIb) bajo catálisis de paladio (0) por reacción con un correspondiente alcohol o 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)encil]dipaladio (II) / tri-ter-butilfosfinotetrafluoroborato a 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.

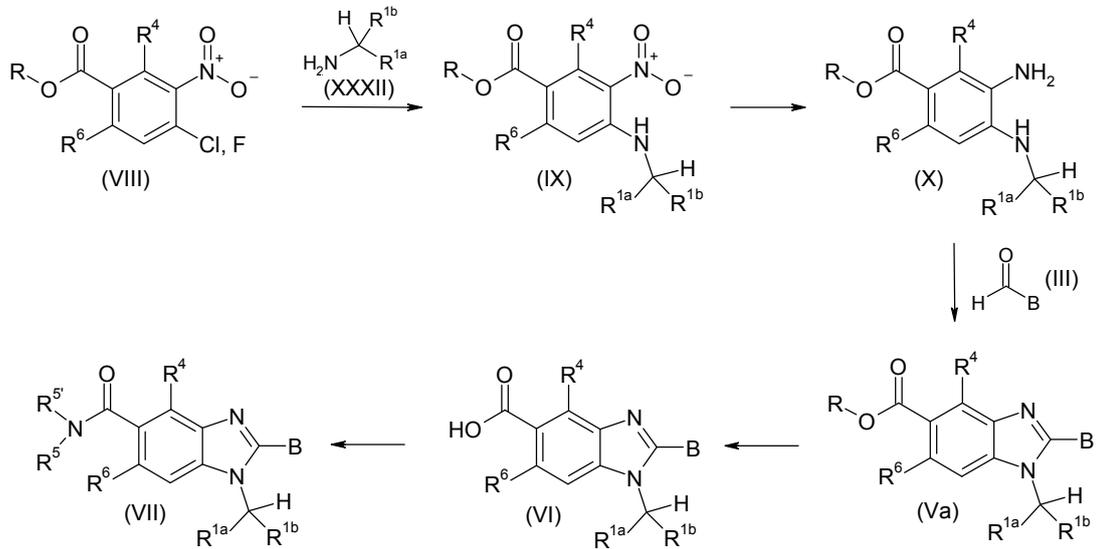
35 Los ácidos carboxílicos de la fórmula general VI se pueden obtener, por ejemplo, a partir de ésteres de la fórmula Va por saponificación del éster en un solvente apropiado o mezcla de solventes apropiada, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua con adición de una solución acuosa de un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

40 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.

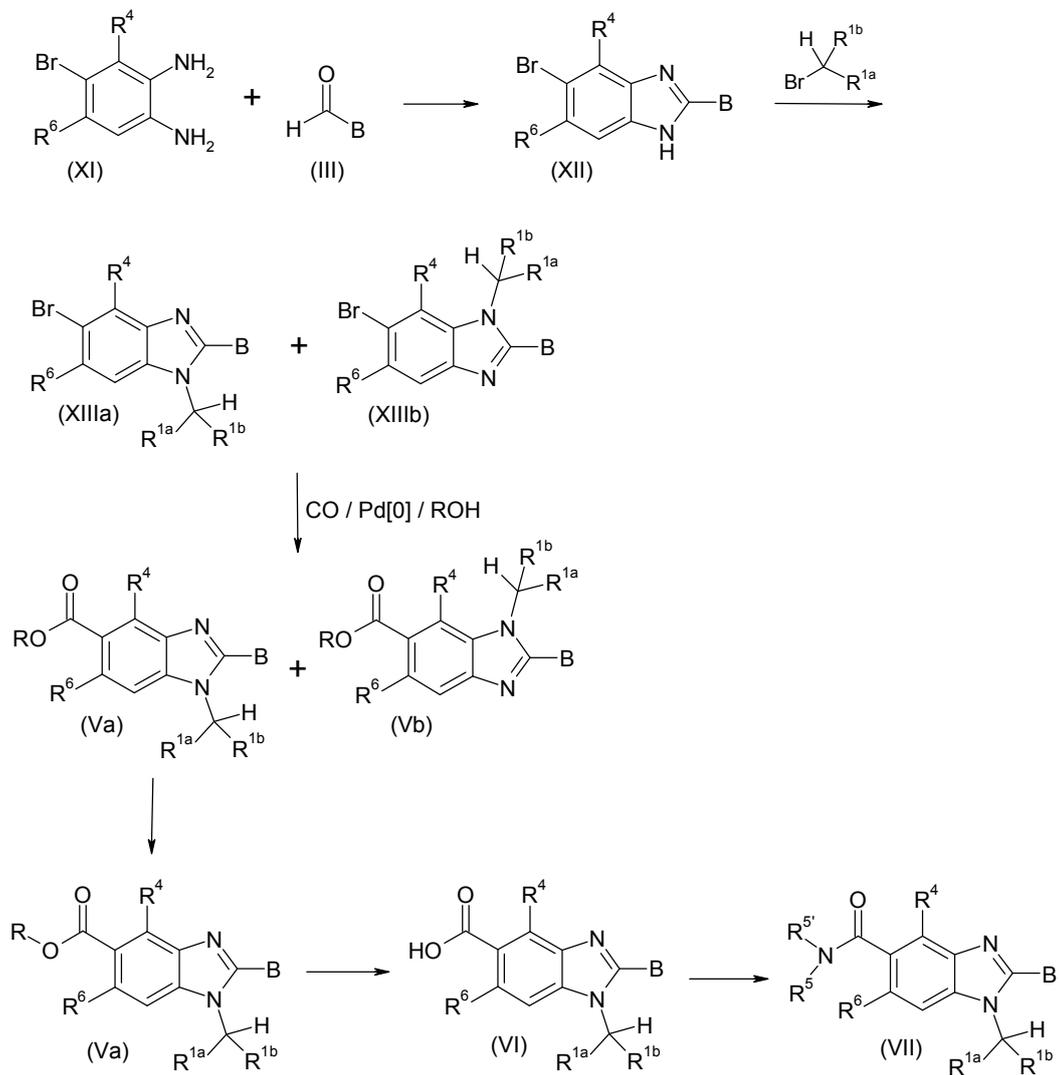
Esquema 1



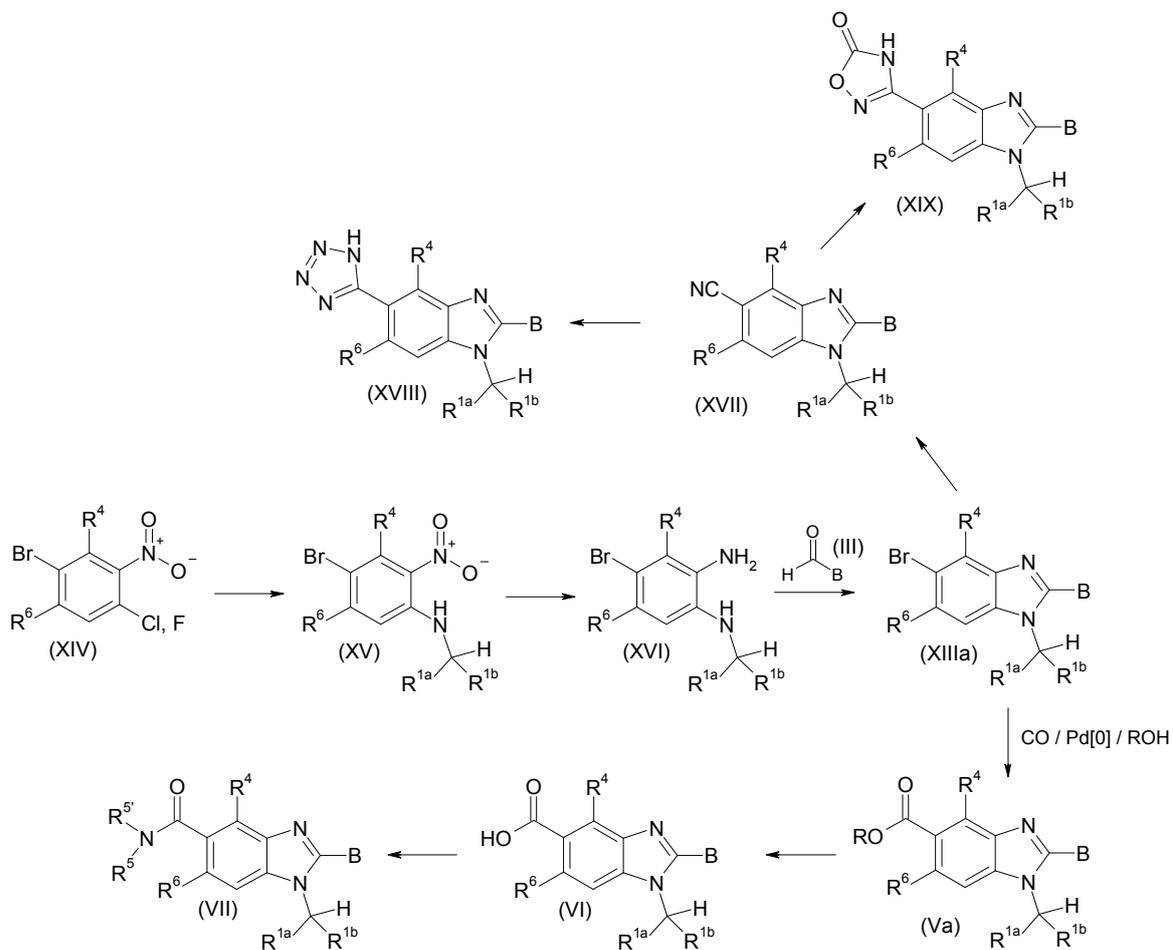
Esquema 2



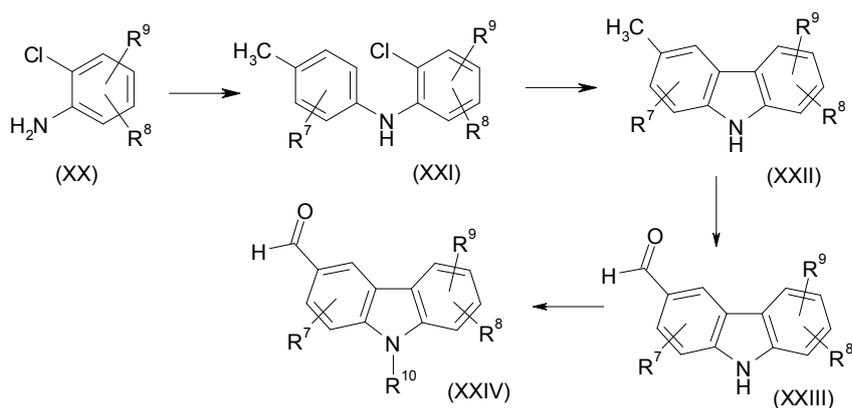
Esquema 3



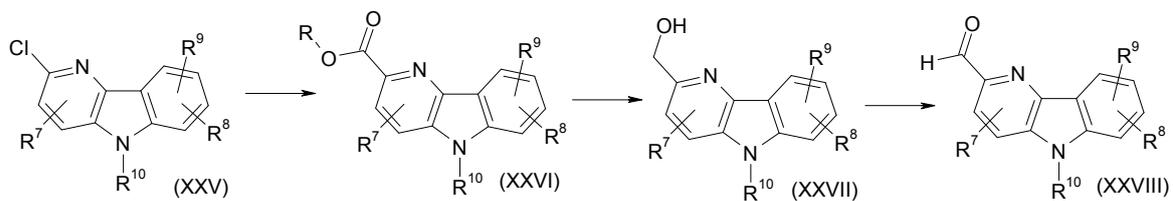
Esquema 4



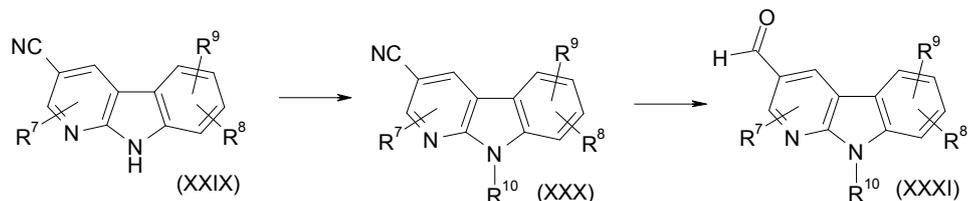
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7



Preparación de los compuestos según la invención

5 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.

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

Abreviaturas

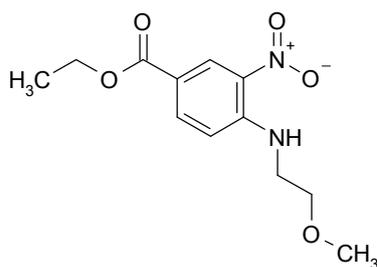
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
M	molar
min	minuto(s)
N	normal
RMN	espectroscopia de resonancia nuclear
TA	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano

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

Parte experimental

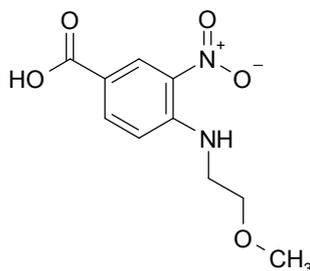
Intermediario 1

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



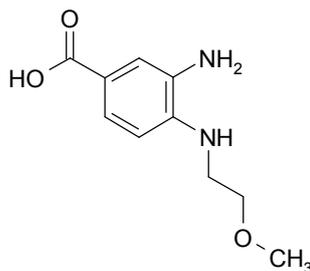
15 40,0 g (0,17 mol) de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo se vertieron en 200 mL de DMSO, se añadieron 20,9 g (0,28 mol) de 2-metoxietanamina, se calentaron durante 6 h hasta 60 °C y luego se enfriaron durante la noche hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 200 mL de solución saturada 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.

20 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 2**Ácido 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoico**

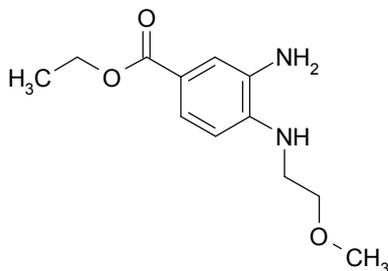
5 26,0 g (0,097 mol) de 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo se vertieron en 100 mL de etanol, se mezclaron con 55 mL de lejía de sosa 2 M y se calentaron durante 1 h a reflujo. Tras enfriar, se añadieron 75 mL de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo cinco veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Así se obtuvieron 21,8 g (93%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), 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).

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

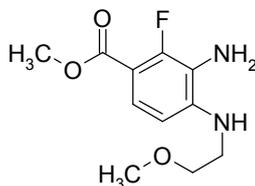
15 21,8 g (0,09 mol) de ácido 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoico se disolvieron en 500 mL de etanol, se mezclaron con 2,5 g de paladio sobre carbón (10%) y se agitaron a temperatura ambiente bajo introducción de hidrógeno durante 4 h. Luego se añadieron otra vez 2,5 g de paladio sobre carbón (10%) y se introdujo hidrógeno durante otros 2 h. El catalizador se filtró y la solución se concentró. Así se obtuvieron 19,0 g (82%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), 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).

20 Intermediario 4**3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo**

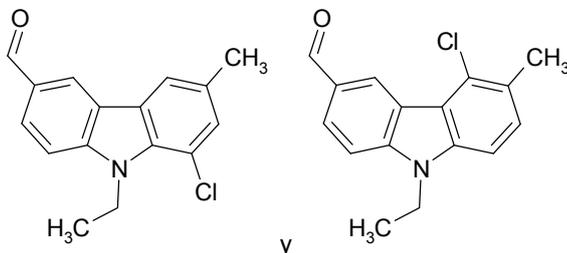
El 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo se preparó análogamente al Intermediario 3 a partir de 4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrobenzoato de etilo por reducción con hidrógeno en paladio.

25 $^1\text{H-RMN}$ (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 5**3-amino-2-fluoro-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de metilo**

5 Bajo nitrógeno se vertió gota a gota a -78°C a una solución de 29,4 g (0,23 mol) de cloruro de oxalilo en 315 mL de DCM en un lapso de 20 min una solución de 16,0 g (0,21 mol) de 2-metoxietanol en 315 mL de DCM, se agitó durante 1 h, luego se añadió gota a gota con enfriamiento continuo 88 mL (0,63 mol) de trietilamina y luego se retiró el enfriamiento. Tras calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción así obtenida a una solución de 9,5 g (40,4 mmol) de 4-bromo-3-fluoro-2-nitroanilina en 50 mL de DCM, sucesivamente se añadieron 60 g (0,28 mol) de triacetoxiborhidruro de sodio y lentamente 62 mL (0,81 mol) de ácido trifluoro acético y la mezcla de reacción se agitó luego durante 17 h a temperatura ambiente. Luego se filtró, el filtrado se mezcló lentamente con 0,5 l de solución de amoníaco (al 33%), se extrajo varias veces con DCM, las fases orgánicas reunidas se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó sobre gel de sílice (13,7 g).

13,7 g del producto crudo obtenido se disolvieron en 500 mL de metanol, con se mezclaron 7,6 g (9,3 mmol) de dicloruro de 1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen-paladio (II) y 18,4 g (0,19 mol) de acetato de potasio y se agitó bajo monóxido de carbono a 13 bar y 100°C durante 19 h en un autoclave. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla, el filtrado se concentró al vacío y el 3-amino-2-fluoro-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de metilo crudo así obtenido (9,0 g, 92%) se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,50 – 3,54 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 5,59 (t, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,11 (t, 1H).

20 Intermediarios 6 y 7**8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 5-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído**

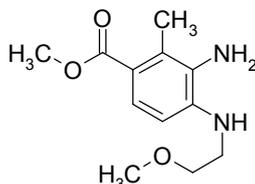
25 2,0 g (8,43 mmol) de 9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 1,1 g (9,27 mmol) de N-cloro-succinimida (NCS) se añadieron en 29 mL de acetonitrilo y se agitaron durante 3 h a 60°C . Luego se extrajo la mezcla de reacción en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, se evaporó y el residuo de evaporación se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1 \rightarrow 7:3). Así se obtuvieron 1,2 g (52%) de 8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído y 0,7 g (31%) de 5-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído.

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

30 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,78 (q, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,98 – 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

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

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,32 (t, 3H), 4,51 (q, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 9,01 (d, 1H), 10,08 (s, 1H).

Intermediario 8**3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo**

5 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, preparados 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 reunidas se evaporaron. El residuo se separó por cromatografía en gel de sílice (hexano/DCM 1:0 → 0:1). De este modo, 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

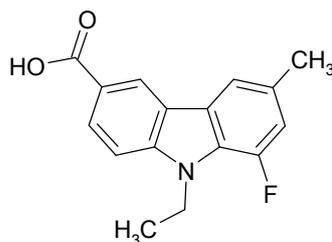
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 2,37 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,36 (q, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,42 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H).

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

15 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).

20 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 etapas posteriores.

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 9**Ácido 9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico**

25 Una mezcla de 2,49 g (11,8 mmol) de ácido [5-(etoxicarbonil)-2-fluorofenil]borónico, 1,60 g (7,8 mmol) de 2-bromo-6-fluoro-4-metilánilina, 0,96 g (1,2 mmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) y 2,60 g (18,8 mmol) de carbonato de potasio se calentó en 79 mL de tetrahidrofurano durante 3 h a reflujo, después de enfriar se mezcló con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron a neutralidad con agua, se secaron con sulfato de sodio, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó en gel de sílice. El 2'-amino-3',6'-difluoro-5'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo crudo obtenido se usó así en la siguiente etapa.

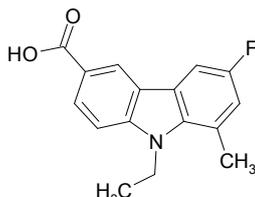
30 557 mg (1,91 mmol) de 2'-amino-3',6'-difluoro-5'-metilbifenil-3-carboxilato de etilo crudo se vertieron en 17 mL de DMF, se mezclaron con 268 mg (6,69 mmol) de hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%) y se calentaron en un tubo de presión 90 h hasta 90 °C. Después de enfriar, se vertió cuidadosamente en agua helada y se extrajo con DCM. La fase acuosa se acidificó en pH 4, se extrajo nuevamente con DCM y luego se secó con la fase orgánica obtenida primero por medio de sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. De esta manera, se obtuvo una mezcla cruda (419 mg) de 8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo y ácido 8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico, que se usó directamente en la siguiente etapa.

40 419 mg de una mezcla de 8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxilato de etilo y ácido 8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico se vertieron en 23 mL de acetona, se añadieron 2,8 g (8,6 mmol) de carbonato de cesio y 1,0

- 5 mL (12,9 mmol) de yoduro de etilo y se calentó durante 24 h hasta 45 °C. Después de enfriar, se filtró, el residuo del filtrado se lavó con acetona y acetato de etilo y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se extrajo en 1,5 mL de etanol, se mezcló con 2 mL de lejía de sosa 2 N y se calentó durante 5 h hasta 45 °C. Luego se acidificó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio y luego se evaporó hasta sequedad. De esta manera, se obtuvieron 435 mg (14%, 4 etapas) de ácido 9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico.
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,53 (q, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 12,61 (s, 1H).

Intermediario 10

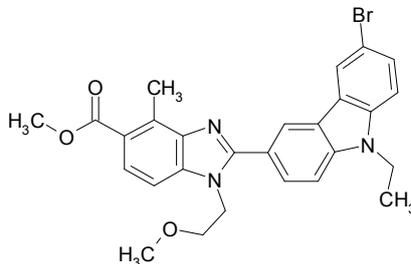
- 10 **Ácido 9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-carboxílico**



- 15 El ácido 9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-carboxílico se obtuvo análogamente a la síntesis descrita en el caso del Intermediario 35 para ácido 9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico de 2,75 (13,5 mmol) de 2-bromo-4-fluoro-6-metil-anilina y 2,6 g (12,3 mmol) de ácido [5-(Etoxicarbonil)-2-fluorofenil]borónico en 4 etapas (543 mg, 20%).
- ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,33 (t, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,63 (q, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,78 (d, 1H), 12,59 (br. s., 1H).

Ejemplo 1

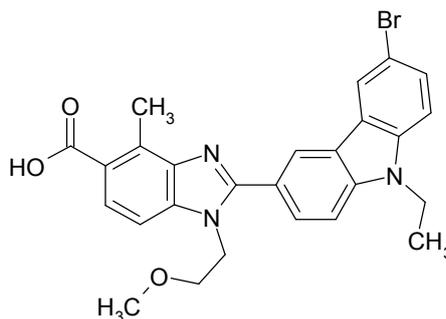
2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo



- 20 180 mg (0,94 mmol) de disulfito de sodio se vertieron en 0,9 mL de agua, luego se añadieron 100 mg (0,4 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo (Intermediario 8) y 127 mg (0,4 mmol) de 6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-carbaldehído y luego se añadieron 1,3 mL de THF. Se agitó primero a temperatura ambiente y luego se calentó durante 1 h a reflujo. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo de evaporación se purificó por cromatografía. Así se obtuvieron 139 mg (63%) de 2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo en forma de sólido.
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,48 – 4,61 (m, 4H), 7,59 – 7,72 (m, 3H), 7,80 – 7,86 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,69 (d, 1H).

Ejemplo 2

- 30 **Ácido 2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico**



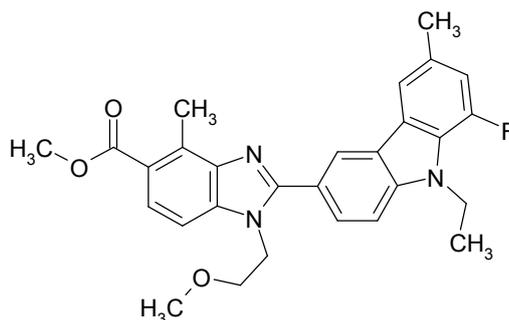
130 mg (0,25 mmol) de 2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo se vertieron en una mezcla de 2 mL de metanol y 2 mL de THF, se mezclaron con 2 mL de lejía de sosa 2,0 M y se calentaron durante 8 h a reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se descartaron. La fase acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico

2 M a pH 3, se extrajo varias veces con acetato de etilo y las fases orgánicas así obtenidas se concentraron hasta sequedad. Así se obtuvieron 96 mg (74%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,36 (t, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 4,48 – 4,59 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 – 7,86 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 12,20 – 13,00 (br., 1H).

10 Ejemplo 3

2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo

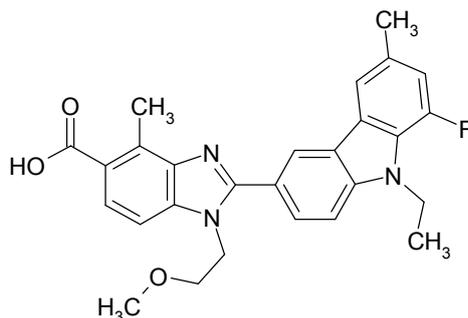


Una mezcla de 100 mg (0,42 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo (Intermediario 8), 114 mg (0,42 mmol) de ácido 9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico (Intermediario 9) y 1,25 mL (2,1 mmol) de solución de anhídrido de ácido propanfosfónico (al 50% en DMF) en 2 mL de piridina se calentó durante 90 h en un tubo de presión hasta 100 °C. Después de enfriar, se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, Las fases orgánicas reunidas se secaron con sulfato de sodio, se evaporaron hasta sequedad y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. De esta manera, se obtuvieron 60 mg (30%) de 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,53 – 4,61 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,80 – 7,87 (m, 2H), 7,91 – 7,99 (m, 2H), 8,63 (d, 1H).

Ejemplo 4

Ácido carboxílico 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-

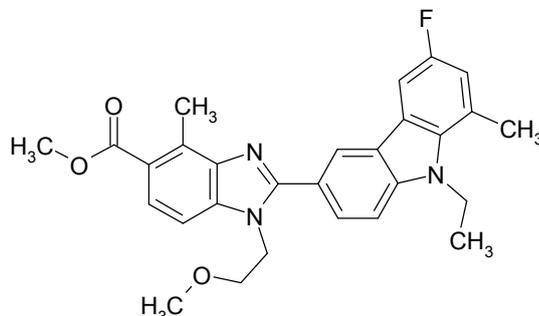


60 mg (0,13 mmol) de 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo se extrajeron en 10 mL de metanol, se mezclaron con 0,32 mL (0,63 mmol) de lejía de sosa 2 M y se calentaron durante 17 h a 60 °C. Después de enfriar, se evaporó, el residuo se llevó a pH 3 con ácido clorhídrico 2 M, se extrajo varias veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se evaporaron y se purificaron en gel de sílice. De esta manera, se obtuvieron 40 mg (69%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,52 – 4,64 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,81 – 7,99 (m, 4H), 8,63 (d, 1H), 12,40 – 12,75 (br., 1H).

Ejemplo 5

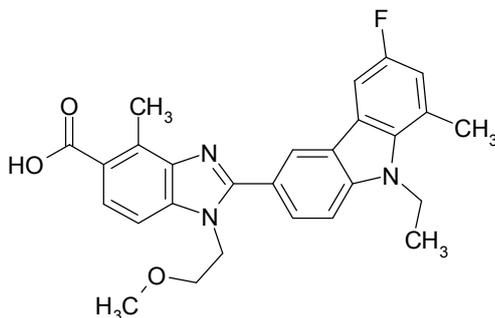
2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo



- 5 Análogamente al Ejemplo 3, se prepararon a partir de 100 mg (0,42 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo (Intermediario 8) y 114 mg (0,42 mmol) de ácido 9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-carboxílico (Intermediario 10) de 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo.
- 10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,38 (t, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,66 – 4,75 (m, 4H), 7,23 (dd, 1H), 7,90 – 8,07 (m, 5H), 8,78 (d, 1H).

Ejemplo 6

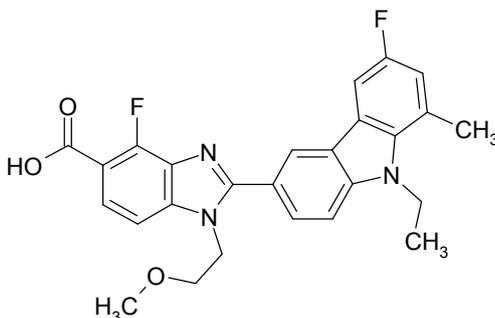
Ácido carboxílico 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-



- 15 Análogamente al Ejemplo 4, se preparó a partir de 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo el compuesto del título (38 mg, 20% en 2 etapas).
- $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 4,68 (q, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,61 (d, 1H), 12,00 – 12,70 (br., 1H).

Ejemplo 7

Ácido carboxílico 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-

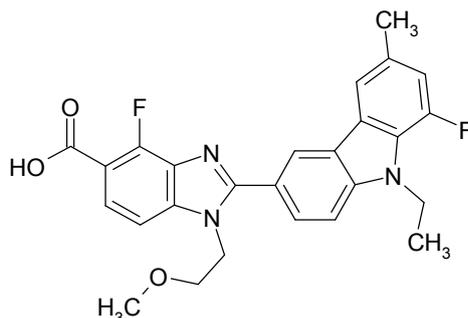


Análogamente al Ejemplo 3 se preparó a partir de 100 mg (0,41 mmol) de 3-amino-2-fluoro-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de metilo (Intermediario 5) y 93 mg (0,34 mmol) de ácido 9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico (Intermediario 10) primero 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, que luego se hizo reaccionar análogamente al Ejemplo 4 en el

compuesto del título (6 mg, 3% en 2 etapas).
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 4,68 (q, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,97 (td, 2H), 8,65 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplo 8

Ácido carboxílico 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-

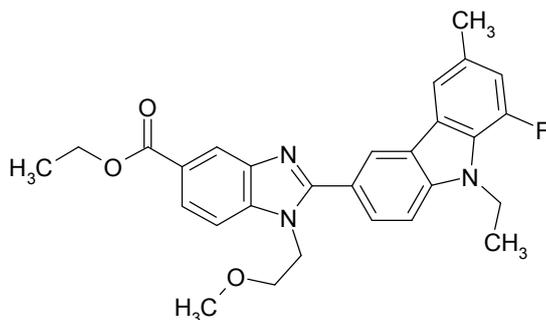


Análogamente al Ejemplo 3 se preparó a partir de 100 mg (0,41 mmol) de 3-amino-2-fluoro-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de metilo (Intermediario 5) y 93 mg (0,34 mmol) de ácido 9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico (Intermediario 9) primero 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo, que luego se hizo reaccionar análogamente al Ejemplo 4 en el

compuesto del título (57 mg, 35% en 2 etapas).
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 4,54 – 4,62 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), COOH no indicado.

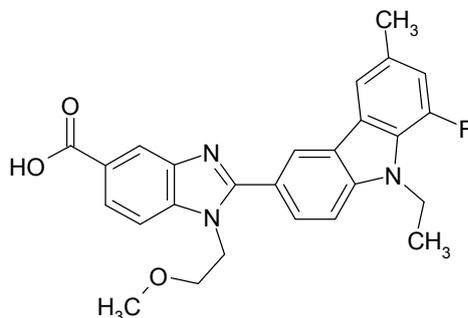
Ejemplo 9

2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo



Análogamente al Ejemplo 3 se preparó a partir de 100 mg (0,42 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]benzoato de etilo (Intermediario 4) y 95 mg (0,35 mmol) de ácido 9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-carboxílico (Intermediario 9) 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo (41 mg, 20%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1,38 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,54 – 4,63 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,89 – 7,99 (m, 3H), 8,29 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

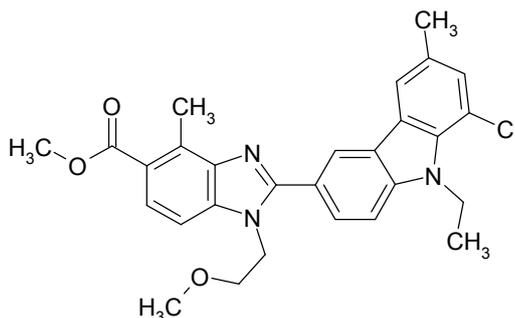
Ejemplo 10**Ácido 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico**

5 Análogamente al Ejemplo 4 se obtuvo a partir de 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo el compuesto del título (23 mg, 59%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,39 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,53 – 4,63 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,88 – 8,00 (m, 3H), 8,26 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,45 – 13,05 (br., 1H).

Ejemplo 11

10 **2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo**

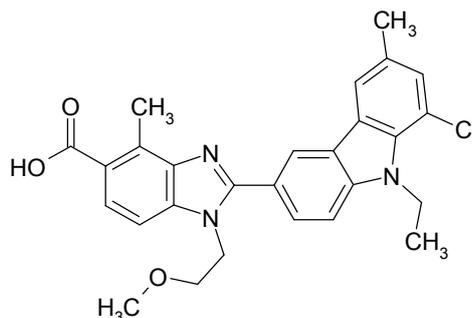


15 Análogamente al Ejemplo 1 se preparó a partir de 88 mg (0,37 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo (Intermediario 8) y 100 mg (0,37 mmol) de 8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído (Intermediario 6) 2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (100 mg, 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,40 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,56 (t, 2H), 4,82 (q, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,81 – 7,86 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,63 (d, 1H).

Ejemplo 12

20 **Ácido 2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico**

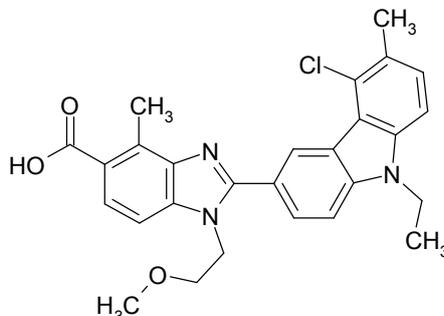


Análogamente al Ejemplo 2 se preparó a partir de 2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo el compuesto del título (60 mg, 61%).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,40 (t, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,82 (q, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 12,58 (br. s., 1H).

Ejemplo 13

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



10 Análogamente al Ejemplo 1 se preparó a partir de 88 mg (0,37 mmol) de 3-amino-4-[(2-metoxietil)amino]-2-metilbenzoato de metilo (Intermediario 8) y 100 mg (0,37 mmol) de 5-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-carbaldehído (Intermediario 7) primero 2-(5-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (111 mg, 61%), que luego se hizo reaccionar análogamente al Ejemplo 2 en el compuesto del título (95 mg, 94%).

15 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,46 – 4,60 (m, 4H), 7,48 – 7,57 (m, 2H), 7,61 – 7,67 (m, 1H), 7,81 – 7,87 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H), COOH no indicado.

Ejemplos biológicos:

1. Modelo de endometriosis en el ratón singénico:

20 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.

30 2. Citometría de flujo:

35 Para la obtención de las células del peritoneo se inyectan 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 retira nuevamente. Las células de este lavaje peritoneal se centrifugan a 1400 rpm durante 2 min y se toman 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 usan 100 μl de esta suspensión celular. Las células se centrifugan para ello nuevamente en placas de 96 cavidades y se vuelven 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 coloca durante 20 min a oscuras sobre hielo. A continuación, se agregan 150 μl de PBS con 2% de FCS y las células se centrifugan nuevamente 2 min a 1400 rpm. Los 200 μl de sobrenadante se eliminan y las células se lavan con 200 μl de PBS con 2% de FCS y se vuelven a centrifugar. A continuación, se toman en 200 μl de PBS con 2% de FCS y 5 mg/ml de DAPI (Sigma) diluido 1:5000 y se mide la intensidad de la fluorescencia de los fluorocromos individuales por célula con un citómetro de flujo FACS Canto II.

45 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 nI; 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 EC₅₀ 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 nI; 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 adenilciclasas 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 = Emisión_{665nm}/Emisión_{620nm} * 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

- 5 La unión de la prostaglandina D2 al receptor PGD humano induce la activación de las adenilatociclasas 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, compite 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.
- 10 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
- 15 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):

- 20 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).
- 25

Tabla 1: Antagonismo de la actividad del receptor humano EP4 por medio de los compuestos según la invención

Ejemplo	Antagonismo de hEP4 IC ₅₀ [M]
1	3,2E-8
2	1,1E-8
3	4,0E-8
4	2,4E-9
6	2,0E-9
7	2,4E-9
8	1,9E-9
9	6,2E-8
10	1,5E-9
11	4,7E-8
12	2,8E-9
13	2,3E-8

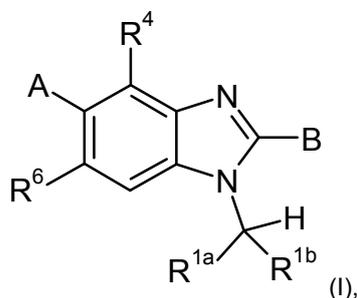
Referencias

- Giudice L C; Endometriosis; N Engl J Med 2010;362:2389-98.
- 30 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.
- 35 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 la que

- 5 A representa hidrógeno, bromo, ciano, formilo, alquilo C₁-C₃, heterociclilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-C(=O)-(CH₂)_p-, R¹¹O-S(=O)₂-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-S(=O)₂-(CH₂)_p-, (alquil C₁-C₆)-S(=O)₂-, (alquil C₁-C₆)-S(=O)(=NH)- o (cicloalquil C₃-C₆)-S(=O)(=NH)-,

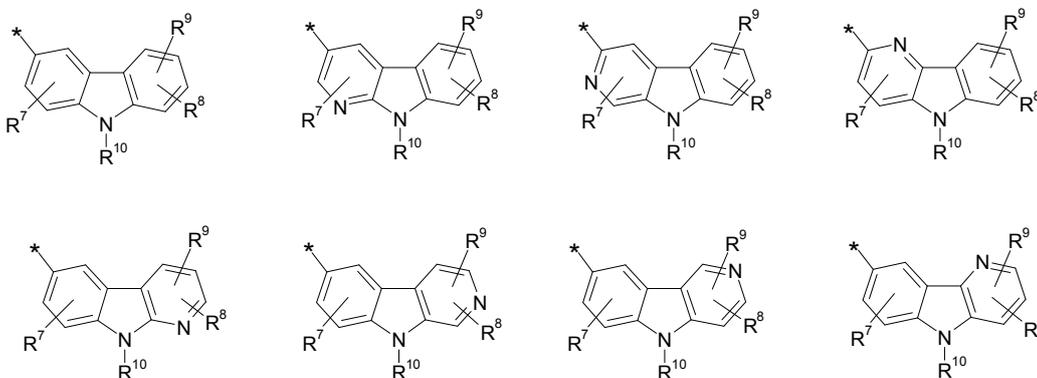
en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo,

- 10 y
en donde los radicales alquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo,

- y
15 en donde los radicales heterociclilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

y
en donde los radicales heteroarilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

B se selecciona de las siguientes estructuras,



- 20 en donde * significa el sitio de unión en la molécula,
R^{1a}, R^{1b} representan, de modo independiente, hidrógeno, ciano, alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_m-, (heterociclilo de 4-6 miembros)-(CH₂)_n-, (alcoxi C₁-C₅)-(alquilo C₁-C₃)-, (cicloalcoxi C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₃)-, H₂N-(alquilo C₁-C₃)-, (alquil C₁-C₅)NH-(alquilo C₁-C₃)- o (alquil C₁-C₅)₂N-(alquilo C₁-C₃)-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo,

- 30 y
en donde los radicales alquilo, radicales cicloalquilo y los radicales heterociclilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, C(=O)OH, HO-C(=O)-(alquil C₁-C₅)-, (alquil C₁-C₅)O-C(=O)-(alquil C₁-C₅)- o (alquil C₁-C₅)-S(=O)₂-,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o (cicloalquil C₃-C₄)-CH₂-,

en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno o hidroxilo,

R⁵, R^{5'} representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-, (heterociclilo de 4-6 miembros)-(CH₂)_n-, (alquil C₁-C₇)-C(=O)-, (cicloalquil C₃-C₇)-C(=O)-, fenil-(CH₂)_r-C(=O)-, piridil-(CH₂)_r-C(=O)-, (alquil C₁-C₇)-S(=O)₂-, (cicloalquil C₃-C₇)-S(=O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(=O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(=O)₂-,

5 en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo,

y

10 en donde R⁵ y R^{5'}, de modo independiente entre sí, pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₂, trifluorometilo, (alquil C₁-C₅)NH-, (alquil C₁-C₅)₂N-, alcoxi C₁-C₂ o trifluorometoxi,

o

R⁵, R^{5'} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que puede estar dado el caso mono- o polisustituido, igual o diferente, con oxo, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂,

15 en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener dado el caso como otro átomo del anillo un heteroátomo que está seleccionado del grupo compuesto por O y N,

R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi o trifluorometoxi,

R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o (cicloalquil C₃-C₄)-CH₂-,

20 en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno,

R⁸ representa flúor, cloro, bromo, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi C₁-C₂ o (cicloalquil C₃-C₄)-CH₂-,

25 en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno,

R⁹ representa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂,

en donde los radicales alquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno,

o

30 R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₅, alqueno C₃-C₅, alquino C₃-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_n-, (heterociclilo de 4-6 miembros)-(CH₂)_n- o (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo,

35 y

en donde los radicales alquilo, radicales cicloalquilo y los radicales heterociclilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ o C(=O)OH,

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, fenil-(CH₂)_q- o (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-,

40 en donde el fenilo puede estar dado el caso mono- o polisustituido, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

m es 0, 1, 2 o 3,

n es 0, 1, 2 o 3,

p es 0, 1 o 2,

q es 1, 2 o 3, y

45 r es 0, 1, 2 o 3,

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

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

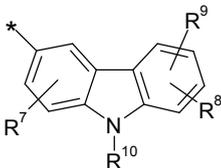
A representa ciano, alquilo C₁-C₃, heterociclilo de 5 miembros, heteroarilo de 5 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R^{5'}N-C(=O)-(CH₂)_p- o R⁵R^{5'}N-S(=O)₂-(CH₂)_p-,

50 en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo,

y
en donde los radicales alquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con hidroxilo,

5 y
en donde los radicales heteroarilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

B representa un grupo



en donde * significa el sitio de unión en la molécula,

10 R^{1a} representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅,
R^{1b} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_m-, (heterociclilo de 4-6 miembros)-(CH₂)_n-, (alcoxi C₁-C₅)-(alquilo C₁-C₃)- o (alquil C₁-C₅)₂N-(alquilo C₁-C₃)-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por oxetanilo, tetrahydrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo y pirrolidinilo,

15 y
en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con alquilo C₁-C₅, hidroxilo o (alquil C₁-C₅)-S(O)₂-,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂,

20 R⁵, R⁵ representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, (heterociclilo de 4-6 miembros)-(CH₂)_r-, (alquil C₁-C₇)-S(O)₂-, (cicloalquil C₃-C₇)-S(O)₂-, fenil-(CH₂)_r-S(O)₂- o piridil-(CH₂)_r-S(O)₂-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por morfolinilo y pirrolidinilo,

y
en donde R⁵ y R⁵, de modo independiente entre sí, pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₂, trifluorometilo, (alquil C₁-C₅)₂N-, alcoxi C₁-C₂ o trifluorometoxi,

25 o
R⁵, R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que dado el caso puede estar monosustituido con oxo o hidroxilo,

en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener dado el caso como otro átomo del anillo un átomo de oxígeno,

30 R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂,

R⁸ representa flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂,

R⁹ representa flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₂,

o

35 R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₅, alquenilo C₃-C₅, alquinilo C₃-C₅, (cicloalquil C₃-C₆)-(CH₂)_n- o (alcoxi C₁-C₇)-(alquilo C₂-C₅)-,

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇,

m es 0 o 1,

40 n es 0 o 1,

p es 0, y

r es 0, 1 o 2,

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

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

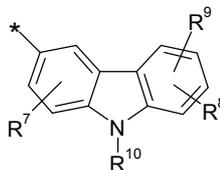
45 A representa heteroarilo de 5 miembros, R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-, R⁵R⁵N-C(=O)-(CH₂)_p- o R⁵R⁵N-S(=O)₂-(CH₂)_p-,

en donde el heteroarilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por triazolilo, tetrazolilo y oxadiazolilo,

50 y
en donde los radicales heteroarilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con

alquilo C₁-C₃, trifluorometilo o hidroxilo,

B representa un grupo



en donde * significa el sitio de unión en la molécula,

5 R^{1a} representa hidrógeno o metilo,

R^{1b} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₂, vinilo, ciclopropil-(CH₂)_m-, metoxi-(alquilo C₁-C₂)- o (N,N-dimetilamino)metilo,

en donde los radicales alquilo y cicloalquilo pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con metilo, hidroxilo o metilsulfonilo,

10 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,

R⁵, R⁵ representan, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁-C₂ o (heterociclilo de 5-6 miembros)-(CH₂)_r-,

en donde el heterociclilo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por morfolinilo y pirrolidinilo, y

15 en donde R⁵ y R⁵, de modo independiente entre sí, pueden estar dado el caso mono- o polisustituidos, igual o diferente, con cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, N,N-dimetilamino, metoxi o trifluorometoxi,

o

R⁵, R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que dado el caso puede estar monosustituido con oxo o hidroxilo,

20 en donde un anillo heterocíclico de 6 miembros puede contener dado el caso como otro átomo del anillo un átomo de oxígeno,

R⁶ representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,

R⁸ representa flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,

R⁹ representa flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,

25 o

R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno,

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₃, alilo, propargilo, (cicloalquil C₃-C₄)-(CH₂)_n- o metoxietilo,

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

m es 0 o 1,

30 n es 0 o 1,

p es 0, y

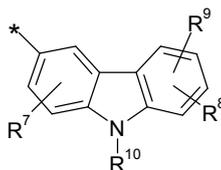
r es 0, 1 o 2,

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

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

35 A representa R¹¹O-C(=O)-(CH₂)_p-,

B representa un grupo



en donde * significa el sitio de unión en la molécula,

40 R^{1a} representa hidrógeno,

R^{1b} representa metoximetilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor o metilo,

R⁶ representa hidrógeno,

R⁷ representa hidrógeno,

R⁸ representa flúor, cloro o metilo,
 R⁹ representa flúor, cloro, bromo o metilo,
 o
 R⁹ representa bromo y al mismo tiempo R⁸ representa hidrógeno,
 R¹⁰ representa etilo,
 R¹¹ representa hidrógeno, metilo o etilo, y
 p es 0,

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

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de un grupo que contiene los siguientes compuestos:

1. 2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo;
2. ácido 2-(6-bromo-9-etil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico;
3. 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo;
4. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico;
5. 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo;
6. ácido 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico;
7. ácido 2-(9-etil-6-fluoro-8-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico;
8. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-4-fluoro-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico;
9. 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo;
10. ácido 2-(9-etil-8-fluoro-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-5-carboxílico;
11. 2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo;
12. ácido 2-(8-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico; y
13. ácido 2-(5-cloro-9-etil-6-metil-9H-carbazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-4-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico.

6. Compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

7. Compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar 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 puede tratarse de hemorragias fuertes y prolongadas, sangrados temporalmente irregulares, así como dolores, dismenorrea, 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.

8. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 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 puede tratarse de hemorragias fuertes y prolongadas, sangrados temporalmente irregulares, así como dolores, dismenorrea, 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.

10. Medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con uno o varios otros principios activos, en especial con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), antagonistas del receptor de estrógenos (ER), inhibidores de la aromatasa, inhibidores de 17β-HSD1, inhibidores de la esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), andrógenos, inhibidores de la 5α-reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), 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 (PKBα/β/γ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinositida-3-quinasas (PI3K), inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señales inducidas por hipoxia (inhibidores de HIF1alfa, 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.

11. Medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado.

- 5 12. Medicamentos de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11 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 puede tratarse de hemorragias fuertes y prolongadas, sangrados temporalmente irregulares, así como dolores, dismenorrea, 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.