

Neuartige Benzimidazolderivate als EP4-Antagonisten

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige EP4-Antagonisten und ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen sowie ihre Verwendung als
5 Arzneimittel und pharmazeutische Präparate, die die neuen Benzimidazol-5-carbonsäurederivate enthalten.

Das Krankheitsbild der Endometriose ist umfassend untersucht und beschrieben, wenn auch die pathogenen Mechanismen noch nicht vollständig bekannt sind.
10 Charakteristisch für Endometriose ist eine persistierende Ansiedlung von Endometriumsgewebe außerhalb der Uterushöhle, die zu typischen Herden führt. Es bilden sich sogenannte endometriotische Läsionen, die sich in unterschiedlicher Verteilung und Ausprägung im muskulären Bereich des Uterus (Endometriosis interna, Adenomyose), an verschiedenen Stellen des Bauchraums, z.B. den Ligamenten, am
15 parietalen Peritoneum des Douglas Raumes (peritoneale Endometriose), der Darmwand, am Ovar (sogenannte Endometrioma) oder rektovaginal (rektovaginale, häufig auch tiefinfiltrierende, Endometriose) nachgewiesen werden können. Das neu angesiedelte Gewebe behält wesentliche Eigenschaften des Ursprungsgewebes (Uterus, Endometrium). Die Endometriose hat einen entzündlichen Charakter und
20 äußert sich häufig durch verschiedene Formen von Unterleibsschmerzen. Man geht davon aus, dass 10-20% der Frauen im reproduktiven Alter von Endometriose betroffen sind. Kernsymptome der Endometriose sind chronische Unterleibsschmerzen, Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie, Blutungsstörungen und Unfruchtbarkeit. Die Symptome treten zumeist kombiniert auf.
25 Es wird vermutet, dass Endometriumsgewebe, das durch retrograde Menstruation über den Eileiter in den Peritonealraum gelangt, sich im Peritonealgewebe einnisten kann und die bei Endometriose beobachteten Läsionen hervorruft (Stratton & Berkley, Giudice 2010). Diese Läsionen rufen im Verlaufe der Erkrankung fortschreitende lokale Entzündungen hervor und sind durch Hochregulation von COX₂ Enzym und eine
30 vermehrte Prostaglandinsynthese gekennzeichnet (Chishima et al 2002; Sales & Jabbour 2003).

Die Wirkungen der Prostaglandine werden durch ihre G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die in der Zellmembran lokalisiert sind, vermittelt. Von besonderem Interesse ist das Prostaglandin E₂ (PGE₂), das unterschiedlichste zelluläre Wirkungen
35 erzielt, indem es an funktionell verschiedene Rezeptorsubtypen, nämlich EP1, EP2, EP3 und EP4, bindet.

Der Rezeptor EP4 (PTGR₄) ist einer der 4 humanen Rezeptoren, die durch endogen gebildetes Prostaglandin E2 (PGE₂) aktiviert werden. EP4 gehört zur Familie der membranständigen G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR) und verfügt vorwiegend über eine Gs Kopplung, die nach Aktivierung zu einer Akkumulation des intrazellulären Signalmoleküls cAMP führt. Die Expression des Rezeptors wurde auf peripheren Nervenendigungen von Nozizeptoren, auf Makrophagen und Neutrophilen nachgewiesen. Für diese Zelltypen wurde eine große Bedeutung im Zusammenhang mit Endometriose nachgewiesen. Es wird angenommen, dass die lokale Entzündung der Endometriose-Läsionen einen wesentlichen Beitrag zu der Genese der beobachteten Schmerzsymptome leistet (Stratton & Berkley 2010; Giudice 2010).

Derzeitige Therapieansätze für die Behandlung einer diagnostizierten Endometriose sind sehr eingeschränkt.

So kann die Endometriose durch ein operatives Entfernen der endometriotischen Läsionen in einem laparoskopischen Eingriff behandelt werden. Dabei werden Endometrioseherde operativ mit Hitze (Elektrokauterisation) oder durch Ausschneiden (Exstirpation) entfernt. Zusätzlich können hierbei eventuell vorhandene Verwachsungen gelöst, Endometriosezysten entfernt und bei Kinderwunsch die Durchgängigkeit der Eileiter mittels Chromopertubation geprüft werden. Die Rückfallquote nach einem solchen Eingriff ist allerdings sehr hoch (25-30%). Die Hysterektomie, also das komplette Entfernen des Uterus, besteht in solchen besonders hartnäckigen Fällen als finale Therapieoption.

Bei besonders schweren Erkrankungen bringt manchmal erst die Entfernung beider Eierstöcke und Eileiter (beidseitige Salpingo-Oophorektomie, Adnexektomie) eine definitive Therapie.

Die Regelschmerzen und verlängerte bzw. verstärkte Blutungen, die von einer Endometriose in der Gebärmuttermuskulatur (adenomyosis uteri) ausgehen, können auch mit einer Gebärmutterentfernung erfolgreich behandelt werden.

Diese Eingriffe führen jedoch zu Unfruchtbarkeit und einer verfrühten Menopause mit den damit verbundenen Problemen, weshalb der Nutzen gut gegen die Nachteile abgewogen werden muss.

Neben invasiven operativen Eingriffen kann auch eine medikamentöse Therapie in

Betracht gezogen werden. Diese kommt häufig bei großflächigem, eventuell nicht komplett operablem Befall, zur Anwendung, wird aber auch bei leichter bis mittlerer Erkrankung eingesetzt. Neben vorwiegend symptomatischer Schmerztherapie mit nicht-steroidalen Analgetika (NSAID), kommen hierfür im Prinzip vier Substanzgruppen in

5 Betracht:

- (a) kombinierte orale Kontrazeptiva (bestehend aus Estrogen und Gestagen) (OCs)
- (b) Gestagene
- (c) GnRH-Analoga (GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormone) und
- (d) Danazol®

- 10 Die kombinierten oralen Kontrazeptiva (a) regulieren den Zyklusverlauf und reduzieren die Menstruationsstärke. Daraus folgt vermutlich deren Wirksamkeit in Endometriose-Patientinnen. Allerdings ist die Patientinnen-Zufriedenheit mit dieser Behandlungsform gering, was vermutlich auf Nebenwirkungen durch Beeinflussung des Hormonhaushaltes und eine unzulängliche Schmerzkontrolle zurück zu führen ist.
- 15 Zudem weisen neue Studien darauf hin, dass eine langjährige Verwendung der hormonellen Wirkstoffe mit erhöhter Rate an tiefinfiltrierender Endometriose assoziiert zu sein scheint, einer besonders schmerzhaften Endometrioseform.

- Der Einsatz von OCs bei der Behandlung der Endometriose wird auch in der Patentliteratur beschrieben. So offenbart die EP 1257280, dass mikronisiertes
- 20 Drospirenon zur Behandlung der Endometriose geeignet ist. Es wird dort in Absatz [0045] beschrieben, dass Zusammensetzungen von Drospirenon mit einem niedrigen Gehalt an Estrogen oder auch ohne jegliches Estrogen u.a. zur Behandlung der Endometriose geeignet sind. Dieses erklärt sich aus der gestagenen Eigenschaft des Drospirenon. In der EP1257280 werden Mengen von 0,5 bis 10 mg Drospirenon als
- 25 wirksam beschrieben. Über die Dauer der Behandlung der Endometriose mit Drospirenon ist in dieser Schrift nichts offenbart.

- In der WO2008/107373 werden Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung der Endometriose beschrieben. Neben der Verwendung von Verbindungen mit reiner antimineralokortikoiden Wirkung
- 30 werden dort auch Verbindungen vorgeschlagen, die darüber hinaus auch eine Wirkung am Progesteron-Rezeptor, am Estrogen-Rezeptor, am Glucokortikoid-Rezeptor und/oder am Androgen-Rezeptor zeigen. Insbesondere die in der WO2008/107373 offenbarten Verbindungen Spironolacton und das zuvor genannte Drospirenon weisen auch eine gestagene Wirkung auf.

Die in der WO2008/107373 genannte Verbindung Eplerenon als reiner MR Antagonist zeigt eine relativ schwache *in vitro* Potenz. Bevorzugt sind MR Antagonisten, die in *in vitro* Transaktivierungsassays eine mindestens 10-fach geringere IC₅₀ verglichen mit Eplerenon aufweisen.

- 5 Gestagene (b) werden ebenfalls bei Endometriose eingesetzt. Ansatzpunkt ist hier zum einen die Unterdrückung der Funktion der Eierstöcke und zum anderen das Herbeiführen der terminalen Differenzierung des Endometriums, der Dezidualisierung, die letztlich zum Gewebsuntergang führt.

10 Die Gestagene täuschen dem Körper eine Schwangerschaft vor und schaffen so eine veränderte hormonelle Situation. Es findet kein Eisprung mehr statt und die Gebärmutter Schleimhaut bildet sich zurück. In der Regel lassen die Endometriosebeschwerden dann innerhalb von 6 bis 8 Wochen nach.

Depot-MPA (Medroxyprogesteronacetat) und Visanne® (Dienogest) sind für die Endometriosebehandlung zugelassen. Eine deutliche analgetische Wirkung von
15 Visanne® tritt erst nach mehreren Wochen Behandlung ein (Petraglia et al 2011). Es gibt keine Hinweise auf die allgemein erwünschte zügige Schmerzlinderung. Bei MPA kann es aufgrund der antiestrogenen Wirkung der Verbindung bereits nach einer Anwendungsdauer von 6 Monaten zu einer Verringerung der Knochenmasse kommen. Es soll deshalb keinesfalls über einen längeren Zeitraum als von 2 Jahren angewendet
20 werden. Unter Behandlung mit Visanne kann es als Nebenwirkung der gestagenen Eigenschaften zu einer unerwünschten Beeinflussung des Blutungsprofils kommen. (Fachinfo-Nebenwirkungen).

Gestagene beeinflussen im Allgemeinen neben dem Hormonzyklus auch das Blutungsprofil, mit Blutungsstörungen als einer häufigen Nebenwirkung von
25 Gestagenen. Das betrifft auch Substanzen, die an anderen Hormonrezeptoren aktiv sind und gleichzeitig eine gestagene Aktivität aufweisen, wie beispielsweise Spironolacton. Durch eine fehlerhafte Angiogenese (Gefäßneubildung, ein Vorgang der zyklisch im Endometrium stattfindet) während der Dezidualisierung des Endometriums werden die Gefäßwände brüchig und es kommt zu den sogenannten
30 Durchbruchblutungen, die unabhängig von einer Menstruationsblutung stattfinden und charakteristisch für die chronische Behandlung mit Gestagenen sind.

Die Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH) (c) stellen derzeit den Goldstandard der zugelassenen Therapeutika gegen alle Stadien der Endometriose

dar. GnRH-Analoga blockieren die Hirnanhangsdrüse vollständig. Der Menstruationszyklus findet nicht mehr statt. Diese Substanzen versetzen den Körper der Frau somit vorübergehend künstlich in die Wechseljahre und das Endometriosgewebe kann daher auch nicht mehr mitbluten. Das Gewebe wird
5 hypotroph.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils ist dieser Therapieansatz jedoch ebenfalls nur für den kurzfristigen Einsatz (bis zu 6 Monaten) geeignet. So induzieren GnRH-Agonisten postmenopausale Symptome, wie Hitzewallungen (80-90%), Schlafstörungen (60-90%), Trockenheit der Scheide (30%), Kopfschmerzen (20-30%), Stimmungsveränderungen
10 (10%) und Abnahme der Knochendichte mit einhergehendem erhöhtem Osteoporoserisiko.

Abgesehen von den genannten Nebenwirkungen stellt sich nach Beendigung der Behandlung innerhalb von zwei bis drei Monaten der normale Zyklus wieder ein. Bei über 60% der betroffenen Frauen, kehren dann auch die Beschwerden der
15 Endometriose zurück, so dass ein erneuter Behandlungszyklus erwogen werden muss.

Aufgrund der genannten Nachteile haben GnRH-Analoga bislang keine breite Anwendung bei der Behandlung der Endometriose erlangt, wenngleich diese, die in den 70er Jahren etablierte Standardtherapie mit Danazol®, einem gestagenen Androgen, aufgrund des etwas besseren Nebenwirkungsprofils, verdrängt haben.

20 Danazol® (d) war das erste „klassische“ Therapeutikum der Endometriose und bis in die 70er-Jahre der Goldstandard. Danazol® führt bei längerer Anwendung, ähnlich wie das männliche Geschlechtshormon Testosteron, zu einer Vermännlichung der Frau. Als weitere Nebenwirkungen treten die für Androgene bekannten Wirkungen, wie Akne, Hyperandrogenismus, Hirsutismus und (irreversible) Stimmlagenveränderung auf
25 (Hinweis Fachinfo).

Danazol® wirkt, wie auch die GnRH-Agonisten, auf die Hirnanhangsdrüse, die für die Produktion von Hormonen verantwortlich ist, die die Eierstöcke stimulieren. Dadurch wird die Produktion von Estrogenen in den Eierstöcken eingestellt.

Es besteht daher ein dringender Bedarf an alternativen Präparaten, die eine nicht
30 invasive Behandlung der Endometriose erlauben und die nicht die Nachteile des Standes der Technik aufweisen.

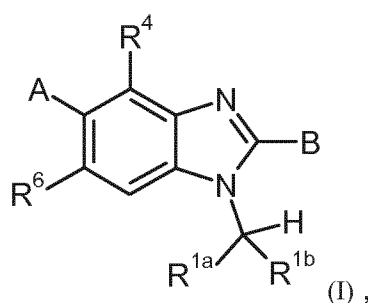
Bisher ist kein EP4-Antagonist als Arzneimittel zugelassen. Es sind aber EP4-

Antagonisten verschiedener Strukturklassen beschrieben, die sich signifikant von den erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden, indem sie nicht deren Carbazolyl-benzimidazol-Struktur aufweisen. So werden in den WO2005/0121508, WO2005102389 und WO2005/105733 (Pfizer) beispielsweise *N*-Benzyl-aryl-amide, *N*-Benzyl-heteroarylamide und [(1H-Benzimidazol-1-yl)phenylethyl]aryl- und [(1H-Benzimidazol-1-yl)phenylethyl]heteroaryl-sulfonylcarbamate für die Anwendung bei Schmerz, Entzündungen, Osteoarthritis und Rheumatoider Arthritis beschrieben. Pfizer beschreibt in WO2002032422, WO2002032900 und WO2003086371 auch Strukturen, die generisch Benzimidazole einschließen, jedoch an Position 2 nicht durch einen kondensierten Tricyclus, wie Carbazol substituiert sein können. Thiophen-*N*-benzylamide in WO2008017164 und WO2009020588, Indol-*N*-benzylamide in WO2007121578 und N-[(6,8-dihydro-7H-pyrrolo[3,4-*g*]quinolin-7-yl)-aryl]methyl)sulfonylamide in WO2008104055 werden für nahezu das gleiche Indikationsspektrum durch Merck-Frosst adressiert. In WO2010019796 (Chemietek) werden generisch sehr breit mehrfach substituierte Heterobicyclen beansprucht, wobei die typischen Einheiten der erfindungsgemäßen Verbindungen, Carbazol und Benzimidazol, nicht in den sehr wenigen Beispielen vorkommen und tricyclische Substituenten wie das Carbazol auch generisch nicht adressiert werden. In WO2004067524 (Pharmagene Laboratories) werden Furanderivate für die Behandlung von Kopfschmerz und Migräne beschrieben, bei denen der Furanring linear mit zwei weiteren Aryl- oder Heteroaryleinheiten, jeweils mit sechs Ringatomen, verbunden ist.

EP2172447 (Astellas Pharma) beansprucht generisch in sehr breiter Weise Verbindungen, die aus zwei direkt miteinander verbundenen Heterocyclen bestehen können, von denen aber einer durch eine Aminocarbonylgruppe substituiert sein muss und die Aminogruppe durch einen Substituenten weiter substituiert sein muss, der eine Carboxylgruppe oder ein Carboxylsurrogat trägt für die Indikationen renale Insuffizienz und diabetische Nephropathie.

Es werden auch Verbindungen beschrieben, die keine EP4-Antagonisten sind, aber strukturell in Beziehung zu den erfindungsgemäßen Verbindungen stehen. US2004/0122046 (Pfizer) adressiert Carbazole, die direkt über Position 3 mit einem Heterocyclen verbunden sind, der auch Benzimidazol sein kann, als NPY-Rezeptorantagonisten zur Behandlung von Adipositas. Im Unterschied zu den erfindungsgemäßen Verbindungen ist das NH der Benzimidazoleinheit aber zwingend unsubstituiert und die beiden Sechsringe der Carbazoleinheit können keinen weiteren Substituenten tragen. WO03/000254 bzw. EP1162196 (Japan Tobacco) beansprucht in

- breiter Weise generisch Heterobicyclen, die direkt mit einem Heterocyclus verbunden sein können als Therapeutikum für Hepatitis C. Falls es sich bei dem Heterocyclus um ein Benzimidazol handelt, muss dieser im Unterschied zu den erfindungsgemäßen Verbindungen an Position 1 zwingend direkt durch eine Bindung mit einer Cycloalkyl- oder Cycloalkenyleinheit verbunden sein. Paratek beschreibt in WO2010/124097 substituierte Benzimidazole als Antiinfektiva. Jedoch trägt das Benzimidazol anders als in den erfindungsgemäßen Verbindungen an Position 4 zwingend eine Alkylgruppe die terminal mit einer Carbonsäure-, Phosphonsäure oder Sulfonsäurefunktion bzw. deren Derivaten substituiert ist; des Weiteren ist an Position 2 als direkter cyclischer Substituent Heterocycloalkyl, nicht aber Heteroaryl zugelassen. Ausgehend vom beschriebenen Stand der Technik bestand daher keine Veranlassung, die Strukturen des Standes der Technik erfindungsgemäß abzuwandeln, um Strukturen zu erhalten, die antagonistisch am EP4-Rezeptor wirken.
- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, *in vivo* verfügbare und somit wirksame und stabile Verbindungen, die als potente und selektive Antagonisten des Rezeptors EP4 wirken, bereitzustellen und die sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen wie z.B. Endometriose eignen.
- Diese Aufgabe wurde durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst,



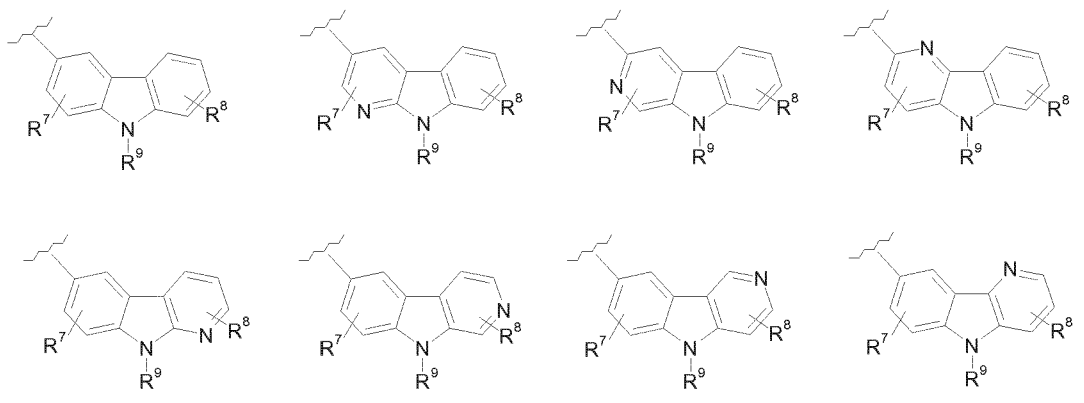
- in der

- R^{1a}, R^{1b} unabhängig voneinander für H, C_1 - C_5 -Alkyl, C_2 - C_5 -Alkenyl, C_2 - C_5 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- $(CH_2)_m$, C_3 - C_6 -Heterocycloalkyl- $(CH_2)_n$, C_1 - C_5 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkoxy- C_1 - C_3 -Alkyl, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_5 -Alkylamino- C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_5 -Dialkylamino- C_1 - C_3 -Alkyl oder Cyano stehen, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit

- bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 1,4-Dioxan, Morpholin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperazin und Piperidin ausgewählt wird und wobei gegebenenfalls vorhandene Alkyl-, Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, C₁-C₅-Alkyl, Hydroxy, Carboxy, Carboxy-C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₅-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₅-Alkyl oder C₁-C₅-Alkylsulfonyl,
- 5
- R⁴ für H, F, Cl, C₁-C₂-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder C₃-C₄-Cycloalkylmethyl steht, wobei die entsprechende Alkyl- oder Cycloalkyleinheit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,
- 10
- A für H, C₁-C₃-Alkyl, Br, 4-6-gliedriges Heterocyclyl, Formyl, RO-CO(CH₂)_p, R⁵, R^{5'}N-CO(CH₂)_p, Carboxymethoxy, ROSO₂(CH₂)_p, R⁵R^{5'}N-SO₂(CH₂)_p, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkylsulfonimidoyl, C₃-C₆-Cycloalkylsulfonimidoyl oder Cyano steht, wobei R für H, C₁-C₇-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl-(CH₂)_q oder C₁-C₇-Alkoxy-C₁-C₅-Alkyl steht und eine gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Oxazol, Isoxazole und Oxadiazol ausgewählt wird und eine enthaltene Alkyleinheit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit oder das Phenyl mit C₁-C₃-Alkyl, Trifluormethyl oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann,
- 15
- 20
- 25
- R⁵, R^{5'} unabhängig voneinander für H, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₂-C₅-Alkyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_r, C₁-C₇-Alkylcarbonyl, C₃-C₇-Cycloalkylcarbonyl, Aryl-(CH₂)_r-carbonyl, Pyridyl-(CH₂)_r-carbonyl, C₁-C₇-Alkylsulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkylsulfonyl oder Aryl-(CH₂)_r-sulfonyl stehen, wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder für Pyridyl-(CH₂)_r-sulfonyl, und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 1,4-Dioxan, Morpholin, Azetidine, Pyrrolidin, Piperazin und Piperidin ausgewählt wird und wobei R⁵ und R^{5'} optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₂-Alkyl, Trifluormethyl,
- 30
- 35

Halogen, C₁-C₅-Alkylamino, C₁-C₅-Dialkylamino, C₁-C₂-Alkoxy, Trifluoromethoxy oder Hydroxy substituiert sein können, oder

- 5 R⁵, R^{5'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-6-gliedrigen heterocyclischen Ring optional mit einem weiteren Heteroatom bilden, das aus der Gruppe bestehend aus O und N ausgewählt wird, und der optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Oxo, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy substituiert sein kann,
- 10 m 0, 1, 2 oder 3 ist,
 n 0, 1, 2 oder 3 ist,
 p 0, 1 oder 2 ist,
 q 1, 2 oder 3 ist,
 r 0, 1, 2 oder 3 ist, und
- 15 B aus den folgenden Strukturen ausgewählt wird,



20

R⁶ für H, F, Cl, CH₃, CF₃, CH₃O oder CF₃O steht,

25 R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Cyano, SF₅, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder C₃-C₄-Cycloalkylmethyl stehen, wobei die entsprechende Alkyl- oder Cycloalkyleinheit ein- oder mehrfach halogeniert sein kann, und

- R⁹ für C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₂-C₅-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-(CH₂)_n, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_n, oder C₁-C₇-Alkoxy-C₂-C₅-Alkyl steht, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin ausgewählt wird und wobei die gegebenenfalls vorhandenen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Heterocycloalkyleinheiten ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder Carboxy substituiert sein kann,
- 10 und ihre Isomere, Diastereomere, Enantiomere, Solvate und Salze oder Cyclodextrin-Clathrate, für die Herstellung von Arzneimitteln.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Stereoisomere, Tautomere, N-Oxide, Hydrate, Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-

Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyl-diisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

- 5 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in unterschiedlichen stereoisomeren Formen existieren, d.h. in Gestalt von Konfigurationsisomeren oder gegebenenfalls auch als Konformationsisomere (Enantiomere und/oder Diastereomere, einschließlich solcher bei Atropisomeren). Die vorliegende Erfindung umfasst deshalb die Enantiomere und Diastereomere und ihre
- 15 jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren; vorzugsweise werden hierfür chromatographische Verfahren verwendet, insbesondere die HPLC-Chromatographie an achiraler bzw. chiraler Phase.

- Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen
- 20 können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

- Die vorliegende Erfindung umfasst auch alle geeigneten isotopischen Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter einer isotopischen Variante einer erfindungsgemäßen Verbindung wird hierbei eine Verbindung verstanden, in welcher mindestens ein Atom innerhalb der erfindungsgemäßen Verbindung gegen ein anderes
- 25 Atom der gleichen Ordnungszahl, jedoch mit einer anderen Atommasse als der gewöhnlich oder überwiegend in der Natur vorkommenden Atommasse ausgetauscht ist. Beispiele für Isotope, die in eine erfindungsgemäße Verbindung inkorporiert werden können, sind solche von Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom und Iod, wie ^2H (Deuterium), ^3H (Tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C ,
- 30 ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I und ^{131}I . Bestimmte isotopische Varianten einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie insbesondere solche, bei denen ein oder mehrere radioaktive Isotope inkorporiert sind, können von Nutzen sein, beispielsweise für die Untersuchung des Wirkmechanismus oder der Wirkstoff-Verteilung im Körper; aufgrund der vergleichsweise leichten Herstell- und Detektierbar-

keit sind hierfür insbesondere mit ^3H - oder ^{14}C -Isotopen markierte Verbindungen geeignet. Darüber hinaus kann der Einbau von Isotopen, wie beispielsweise von Deuterium, zu bestimmten therapeutischen Vorteilen als Folge einer größeren metabolischen Stabilität der Verbindung führen, wie beispielsweise eine Verlängerung der Halbwertszeit im Körper oder eine Reduktion der erforderlichen Wirkdosis; solche Modifikationen der erfindungsgemäßen Verbindungen können daher gegebenenfalls auch eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Isotopische Varianten der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden, so beispielsweise nach den weiter unten beschriebenen Methoden und den bei den Ausführungsbeispielen wiedergegebenen Vorschriften, indem entsprechende isotopische Modifikationen der jeweiligen Reagentien und/oder Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen kristallinen und polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei die Polymorphe entweder als einzelne Polymorphe oder als Gemisch mehrerer Polymorphe in allen Konzentrationsbereichen vorliegen können.

Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" bezeichnet hierbei Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neu und haben eine antagonistische Wirkung am EP4-Rezeptor und dienen unter anderem der Behandlung der Endometriose.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

30

Alkyl steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten, monovalenten Kohlenwasserstoffrest mit mindestens 1 und höchstens 7 Kohlenstoffatomen ($\text{C}_1\text{-C}_7\text{-Alkyl}$). Eine gegebenenfalls vorgenommene Einschränkung des Bereiches für die Zahl der Kohlenstoffatome lässt sich direkt aus dem Präfix vor „Alkyl“ erkennen,

beispielsweise bedeutet C₁-C₃-Alkyl, dass nur Alkylgruppen mit 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen zugelassen sind. Beispielhaft seien genannt:

Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, iso-Propyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, iso-Pentyl, 2-Methylbutyl, 1-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, neo-Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 4-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 1-Methylpentyl, 2-Ethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl. Die Alkylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein.

- 10 Alkenyl und Alkynyl bezeichnen lineare oder verzweigte, ungesättigte, monovalente Kohlenwasserstoffreste, die sich von den zuvor genannten Alkylgruppen dadurch ableiten, dass der Rest mindestens zwei Kohlenstoffatome aufweist und dass eine Einfachbindung zwischen zwei mit der geeigneten Zahl von Wasserstoffatomen versehenen Kohlenstoffatomen durch eine Doppelbindung oder eine Dreifachbindung
- 15 ersetzt ist. Beispielhaft seien genannt: Vinyl, Allyl, Buten-1-yl für Alkenyl und Ethinyl, Propargyl, Pentin-1-yl für Alkynyl. Die Zahl der Kohlenstoffatome ergibt sich aus dem Präfix, z.B. bedeutet C₂-C₅-Alkenyl eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen.

- Alkoxy steht für einen linearen oder verzweigten, gesättigten Alkyletherrest der Formel
- 20 Alkyl-O mit mindestens 1 und höchstens 7 Kohlenstoffatomen (C₁-C₇-Alkoxy) wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, Isobutoxy, tert-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy und Heptyloxy. Die Alkoxyreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein.

- 25 Alkoxyalkyl steht für einen mit Alkoxy substituierten Alkylrest, wobei C_n-Alkoxy-C_m-Alkyl bedeutet, dass dabei der Alkoxyteil n Kohlenstoffatome und der Alkylteil, über den der Rest gebunden ist, m Kohlenstoffatome aufweist.

- Cycloalkoxy steht für einen Rest C₃-C₆-Cycloalkyl-O, wobei C₃-C₆-Cycloalkyl die
- 30 nachstehend angegebene Bedeutung besitzt.

- C₃-C₆-Cycloalkyl bezeichnet monocyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Zahl der Ringatome modifiziert sein kann, wie dann in den Indizes ausgewiesen (z.B. bedeutet C₄-C₅-Cycloalkyl 4 oder 5 Ringatome). Beispielhaft seien
- 35 genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Cycloalkylreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor substituiert sein.

Cycloalkoxyalkyl steht für einen mit Cycloalkoxy substituierten Alkylrest, wobei C_n -Cycloalkoxy- C_m -Alkyl bedeutet, dass dabei der Cycloalkoxyteil n Kohlenstoffatome und der Alkylteil, über den der Rest weiter bindet, m Kohlenstoffatome aufweist.

5

Aminoalkyl steht für eine mit einer Aminogruppe substituierten Alkylrest, wobei Amino- C_n -Alkyl bedeutet, dass die Alkylgruppe n Kohlenstoffatome aufweist.

Alkylamino steht für einen mit einer Alkylgruppe substituierten Aminorest, wobei beispielsweise C_1 - C_5 -Alkylamino einen mit einer 1 bis 5 Kohlenstoffatome besitzenden Alkylgruppe substituierten Aminorest bedeutet. Beispielfhaft seien genannt: Methylamino, Ethylamino, Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, Pentylamino, Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-propylamino, *N-tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-pentylamino und *N*-Hexyl-*N*-methylamino

15

Dialkylamino steht entsprechend für einen mit zwei unabhängig gewählten Alkylgruppen substituierten Aminorest. Beispielfhaft seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-propylamino, *N-tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-pentylamino und *N*-Hexyl-*N*-methylamino.

20

Alkylaminoalkyl bzw. Dialkylaminoalkyl steht für eine Alkylgruppe, die mit einer Alkylaminogruppe bzw. einer Dialkylaminogruppe substituiert ist. So bedeutet beispielsweise C_1 - C_5 -Dialkylamino- C_1 - C_3 -Alkyl eine ein bis drei Kohlenstoffatome aufweisende Alkylgruppe, die mit einer Aminogruppe substituiert ist, die wiederum durch zwei unabhängig gewählte, ein bis fünf Kohlenstoffatome aufweisenden Alkylgruppen substituiert ist. Beispielfhaft seien genannt: *N*-Methylamino-methyl, *N*-Methylamino-ethyl, *N*-Methylamino-propyl, *N,N*-Dimethylamino-methyl, *N,N*-Dimethylamino-ethyl, *N,N*-Dimethylamino-propyl, *N,N*-Diethylamino-methyl, *N,N*-Diethylamino-ethyl, *N*-Ethyl-*N*-methylamino-methyl, *N*-Methyl-*N*-propylamino-methyl, *N*-Ethyl-*N*-methylamino-ethyl, *N*-Methyl-*N*-propylamino-ethyl.

30

Carboxyalkyl steht für einen mit einer Carboxylgruppe substituierten Alkylrest, wobei Carboxy- C_1 - C_5 -Alkyl bedeutet, dass der Alkylrest, an den die Carboxylgruppe gebunden

35

ist, ein bis fünf Kohlenstoffe aufweisen kann. Beispielhaft seien genannt: Carboxymethyl, Carboxyethyl, Carboxypropyl, Carboxybutyl und Carboxypentyl.

Alkylcarbonyl bzw. Cycloalkylcarbonyl bzw. Aryl-(CH₂)_r-carbonyl bzw. Pyridyl-(CH₂)_r-carbonyl steht für eine über eine Carbonylgruppe CO bindende Alkylgruppe bzw. Cycloalkylgruppe bzw. Arylgruppe bzw. Pyridylgruppe.

Aryl-(CH₂)_r-sulfonyl bzw. Pyridyl-(CH₂)_r-sulfonyl steht für einen Rest Aryl-(CH₂)_r-SO₂ bzw. Pyridyl-(CH₂)_r-SO₂.

Alkoxycarbonylalkyl steht für einen mit einer Alkoxycarbonylgruppe substituierten Alkylrest, wobei C₁-C₅-Alkoxycarbonyl-C₁-C₅-Alkyl bedeutet, dass der Alkoxyrest ein bis fünf Kohlenstoffatome aufweisen kann und über sein Sauerstoffatom an die Carbonylgruppe gebunden ist, die wiederum weiter an den Alkylrest bindet, der unabhängig vom Alkoxyrest ein bis fünf Kohlenstoffe aufweisen kann. Beispielhaft seien genannt: Methoxycarbonyl-methyl, Ethoxycarbonyl-methyl, Methoxycarbonyl-ethyl, Ethoxycarbonyl-ethyl, Methoxycarbonyl-propyl, Ethoxycarbonyl-propyl, Methoxycarbonyl-butyl, Ethoxycarbonyl-pentyl, Propoxycarbonyl-methyl, Butoxycarbonyl-methyl, tert.-Butoxycarbonyl-methyl, Neopentyloxycarbonyl-methyl.

Alkylsulfonyl steht für einen Rest Alkyl-SO₂, wobei der Alkylrest ein bis fünf Kohlenstoffatome besitzen kann.

Alkylsulfonimidoyl bzw. Cycloalkylsulfonimidoyl steht für eine Alkyl- bzw. Cycloalkylgruppe, die jeweils über einen Sulfoximinorest S(O)(NH) weiter bindet.

C₃-C₆-Heterocyclyl oder C₃-C₆-Heterocycloalkyl oder 3- bis 6-gliedriges Heterocyclyl bezeichnet monocyclische Alkylreste, die 3 bis 6 Ringatome besitzen, wobei die Zahl der Ringatome modifiziert sein kann, wie dann in den Indizes ausgewiesen (z.B. bedeutet C₄-C₅-Heterocycloalkyl 4 oder 5 Ringatome) und die anstelle eines oder mehrerer Ring-Kohlenstoffatome ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff oder eine Heterogruppe wie -S(O)-, -SO₂- enthalten. Die Bindungswertigkeit kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

Beispielhaft genannt seien: Azetidiny, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, 1,4-Diazepany, Morpholiny, Thiomorpholiny, Oxetany, Tetrahydrofurany,

Tetrahydropyranyl, 1,4-Dioxanyl, 2-Oxo-oxazolidinyl. Die Heterocyclreste können gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Fluor, Hydroxy, Methoxy beziehungsweise mit Oxo substituiert sein.

- 5 Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor oder Brom zu verstehen.

Ein C₆-C₁₀-gliedriger Arylrest bedeutet Phenyl oder Naphthyl. Dieser kann gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor beziehungsweise eine Methylgruppe substituiert sein.

10

Unter einem C₅-C₁₀-Heteroarylrest sind mono- oder bicyclische Ringsysteme zu verstehen, die jeweils 5 - 10 Ringatome enthalten und die anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten können. Die Bindungswalenz kann an einem beliebigen Kohlenstoffatom oder an einem Stickstoffatom sein.

15

Beispielsweise seien genannt: Thienyl, Thiazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Phthalidyl, Thiophthalidyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzothiazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Azocinyl, Indolizinyl, Purinyl, Isochinoliny, Chinoliny, Chinolizinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny, Cinnoliny, Phthalazinyl, 1,7- oder 1,8-Naphthyridinyl, Pteridinyl. Der C₅-C₁₀-gliedrige Heteroarylrest kann gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor beziehungsweise eine Methylgruppe substituiert sein.

20

- 25 Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei

30

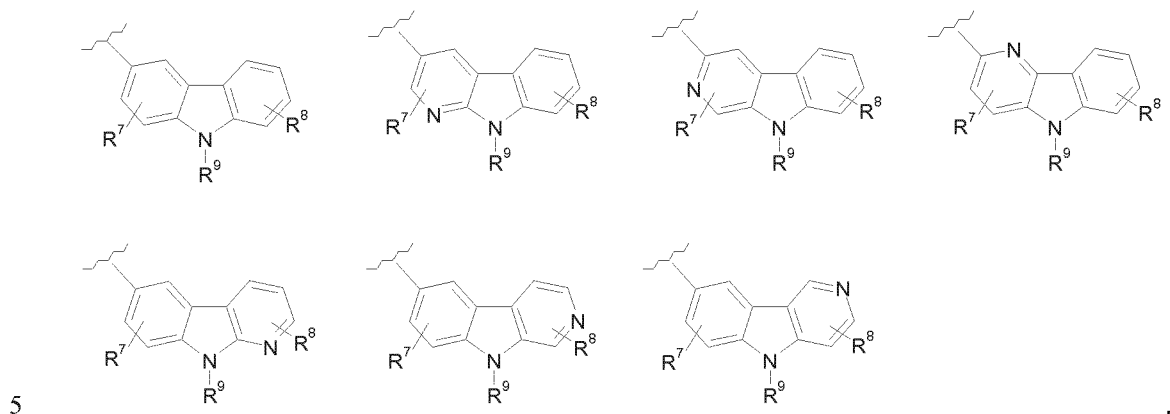
R^{1a}, R^{1b} unabhängig voneinander für H, C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₃-Alkenyl, C₂-C₃-Alkiny, C₃-C₆-Cycloalkyl-(CH₂)_m, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_n, Methoxy-C₁-C₂-Alkyl oder Dimethylaminomethyl stehen, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei gegebenenfalls vorhandene Alkyl-, Cycloalkyl- oder Heterocycloalkyleinheiten ein- oder mehrfach, gleich

35

oder verschieden substituiert sein können mit Fluor, Methyl, Hydroxy oder Methylsulfonyl,

- 5 R^4 für H, F, Cl, Methyl oder Methoxy steht,
- A für Methyl, das durch Hydroxy und/oder Trifluormethyl substituiert sein kann, 4-6-gliedriges Heterocyclyl, Formyl, $RO-CO(CH_2)_p$, $R^5, R^{5'}N-CO(CH_2)_p$, Carboxymethoxy, $HOSO_2$, $R^5, R^{5'}N-SO_2$, Methylsulfonyl, Methylsulfonimidoyl oder Cyano steht, wobei R für H oder C_1-C_2 -Alkyl steht und eine gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Triazol, Tetrazol und Oxadiazol ausgewählt wird und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit mit Hydroxy substituiert sein kann,
- 10 $R^5, R^{5'}$ unabhängig voneinander für H, C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_2 -Alkoxy-Ethyl, C_3-C_6 -Heterocycloalkylethyl, C_1-C_3 -Alkylsulfonyl, Cyclopropylsulfonyl oder Aryl- $(CH_2)_r$ -sulfonyl stehen, wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder für Pyridylmethylsulfonyl oder Pyridylethylsulfonyl, und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin oder Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei R^5 und $R^{5'}$ optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1-C_2 -Alkyl, Trifluormethyl, Dimethylamino, Fluor, Methoxy oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder
- 20 $R^5, R^{5'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-6-gliedrigen alicyclischen oder heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen bilden, die aus der Gruppe bestehend aus O und N ausgewählt werden, und der optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Oxo, Hydroxy oder Carboxy substituiert sein kann,
- 30 m 0 oder 1 ist,
n 0 oder 1 ist,
p 0 oder 1 ist,
r 0, 1, oder 2 ist, und
- 35

B aus den folgenden Strukturen ausgewählt wird,



R⁶ für H, F, Cl, Methyl oder Methoxy steht,

10

R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Methyl oder Methoxy stehen und

R⁹ für C₁-C₃-Alkyl, Allyl, Propargyl, C₃-C₄-Cycloalkylmethyl, Methoxyethyl oder Carboxymethyl steht,

15

und ihre Isomere, Diastereomere, Enantiomere, Solvate und Salze oder Cyclodextrin-Clathrate.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei

R^{1a} für H oder C₁-C₅-Alkyl steht,

25

R^{1b} für H, C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-(CH₂)_m, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_n, C₁-C₅-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₅-Dialkylamino-C₁-C₃-Alkyl steht, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird

und wobei gegebenenfalls vorhandene Alkyl- oder Cycloalkylreste ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₅-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₅-Alkylsulfonyl,

5 R⁴ für H, F, Cl, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy steht,

A für C₁-C₃-Alkyl, 5-gliedriges Heterocyclyl, RO-CO(CH₂)_p, R⁵,R^{5'}N-CO(CH₂)_p, R⁵R^{5'}N-SO₂(CH₂)_p, oder Cyano steht, wobei R für H oder C₁-C₇-Alkyl steht und eine gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Triazol, Tetrazol, und Oxadiazol ausgewählt wird und eine enthaltene Alkyleinheit ein- oder mehrfach, mit Hydroxy substituiert sein kann und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit mit Hydroxy einfach substituiert sein kann,

15

R⁵, R^{5'} unabhängig voneinander für H, C₁-C₇-Alkyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_r, C₁-C₇-Alkylsulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkylsulfonyl oder Aryl-(CH₂)_r-sulfonyl stehen, wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder für Pyridyl-(CH₂)_r-sulfonyl, und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei R⁵ und R^{5'} optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₂-Alkyl, Trifluoromethyl, Halogen, C₁-C₅-Dialkylamino, C₁-C₂-Alkoxy, oder Trifluoromethoxy substituiert sein können, oder

25

R⁵, R^{5'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-6-gliedrigen heterocyclischen Ring optional mit einem weiteren Heteroatom bilden, das aus der Gruppe bestehend aus O ausgewählt wird, und der optional einfach mit Oxo oder Hydroxy substituiert sein kann,

30

m 0 oder 1 ist,

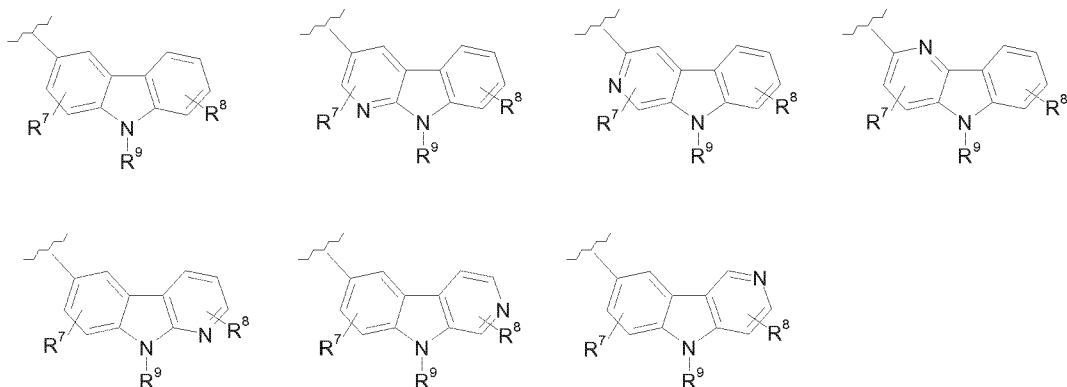
n 0 oder 1 ist,

p 0 ist,

r 0, 1 oder 2 ist, und

35

B aus den folgenden Strukturen ausgewählt wird,



5

R⁶ für H, F, CH₃ oder CH₃O steht,

R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy stehen, und

10

R⁹ für C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₂-C₅-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-(CH₂)_n oder C₁-C₇-Alkoxy-C₂-C₅-Alkyl steht,

und ihre Isomere, Diastereomere, Enantiomere, Solvate und Salze oder Cyclodextrin-Clathrate.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei

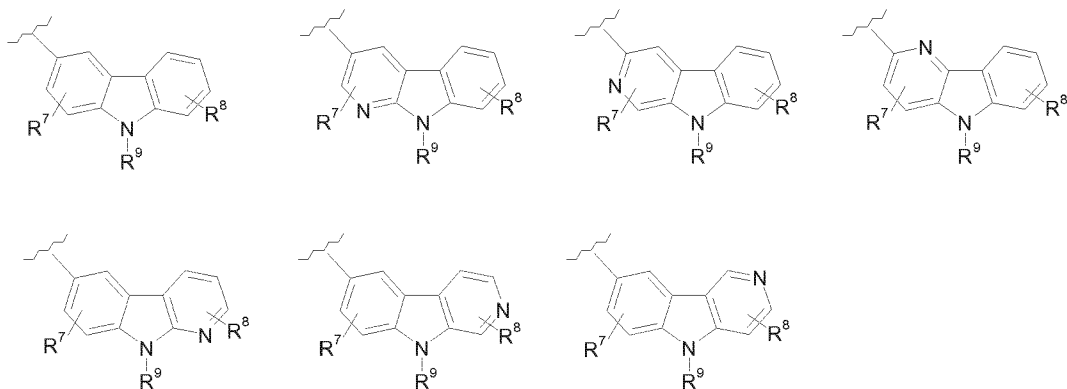
20

R^{1a} für H oder Methyl steht,

R^{1b} für H, C₁-C₂-Alkyl, Vinyl, Cyclopropyl-(CH₂)_m, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_n, Methoxy-C₁-C₂-Alkyl oder (N,N-Dimethylamino)methyl steht, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei gegebenenfalls vorhandene Alkyl- oder Cycloalkylreste ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Methyl, Hydroxy, oder Methylsulfonyl,

25

- R^4 für H, F, Cl, Methyl oder Methoxy steht,
- 5 A für iso-Propyl, 5-gliedriges Heterocyclyl, $RO-CO(CH_2)_p$, $R^5, R^{5'}N-CO(CH_2)_p$, $R^5R^{5'}N-SO_2(CH_2)_p$, oder Cyano steht, wobei R für H oder C_1 - C_2 -Alkyl steht und eine gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Triazol, Tetrazol, und Oxadiazol ausgewählt wird und eine enthaltene Alkyleinheit einfach mit Hydroxy substituiert sein kann und eine gegebenenfalls enthaltene
- 10 heterocyclische Einheit mit Hydroxy einfach substituiert sein kann,
- $R^5, R^{5'}$ unabhängig voneinander für H, C_1 - C_2 -Alkyl, C_5 - C_6 -Heterocycloalkyl- $(CH_2)_r$, C_1 - C_5 -Alkylsulfonyl, Cyclopropylsulfonyl oder Aryl- $(CH_2)_r$ -sulfonyl stehen, wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder für Pyridyl-
- 15 $(CH_2)_r$ -sulfonyl, und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei R^5 und $R^{5'}$ optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Methyl, Trifluoromethyl, Cl, F, N,N-Dimethylamino, Methoxy, oder Trifluoromethoxy substituiert sein
- 20 können, oder
- $R^5, R^{5'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-6-gliedrigen heterocyclischen Ring optional mit einem weiteren Heteroatom bilden, das aus der Gruppe bestehend aus O ausgewählt wird, und der
- 25 optional einfach mit Oxo oder Hydroxy substituiert sein kann,
- m 0 oder 1 ist,
- n 0 oder 1 ist,
- p 0 ist,
- 30 r 0, 1 oder 2 ist, und
- B aus den folgenden Strukturen ausgewählt wird,



5 R⁶ für H, F, CH₃ oder CH₃O steht,

R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Methyl oder Methoxy stehen, und

10 R⁹ für C₁-C₃-Alkyl, Allyl, Propargyl, C₃-C₄-Cycloalkyl-(CH₂)_n oder Methoxyethyl steht,

und ihre Isomere, Diastereomere, Enantiomere, Solvate und Salze oder Cyclodextrin-Clathrate.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R^{1a} für H steht, und

R^{1b} für Methoxy-C₁-C₂-Alkyl steht.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R^{1a} für H steht, und

R^{1b} für Methoxymethyl steht.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R⁴ für H oder C₁-C₂-Alkyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R⁴ für H steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
 R^4 für C_1 - C_2 -Alkyl steht.

- 5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
 R^4 für Methyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
 R^6 für H steht.

10

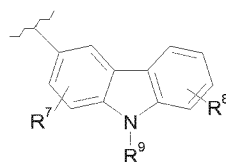
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
A für $RO-CO(CH_2)_p$, steht,
wobei R für H oder C_1 - C_2 -Alkyl steht und $p = 0$ ist.

- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
A für $RO-CO(CH_2)_p$, steht,
wobei R für H steht und $p = 0$ ist.

- Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
20 A für $RO-CO(CH_2)_p$, steht,
wobei R für C_1 - C_2 -Alkyl steht und $p = 0$ ist.

- Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
A für $RO-CO(CH_2)_p$, steht,
25 wobei R für Methyl steht und $p = 0$ ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
B für



steht.

30

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
 R^7 , R^8 jeweils unabhängig voneinander für H, Cl oder Methyl stehen.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

R⁷ für H steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
R⁸ für H, Cl oder Methyl steht.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
R⁸ für H steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
10 R⁸ für Cl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
R⁸ für Methyl steht.

15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
R⁹ für C₁-C₃-Alkyl steht.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
R⁹ für Ethyl steht.

20

Die folgenden Verbindungen entsprechend der vorliegenden Erfindung sind ganz
besonders bevorzugt:

- 25
1. Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
 2. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
 3. Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-
carboxylat
 4. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
 - 30 5. Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-
carboxylat
 6. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-
carbonsäure
 7. Methyl-4-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-
35 benzimidazol-5-carboxylat

8. 4-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
9. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 5 10. 2-(9-Ethyl-7-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
11. 2-(9-Ethyl-5-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
12. 2-(9-Ethyl-8-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 10 13. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
14. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 15 15. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
16. N-(Cyclopropylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
17. N-[(3-Chlorphenyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 20 18. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(ethylsulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
19. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 25 20. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-({2-[4-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}sulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
21. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
22. [1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](pyrrolidin-1-yl)methanon
- 30 23. [1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](3-hydroxyazetidin-1-yl)methanon
24. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 35 25. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid

26. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
27. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 5 28. 4-[[1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]piperazin-2-on
29. [1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](morpholin-4-yl)methanon
30. Azetidin-1-yl[2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanon
- 10 31. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-bis(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
32. 2-(9-Ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 15 33. 2-(9-Allyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
34. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
35. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-[9-(cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 20 36. 2-[9-(Cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
37. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat
- 25 38. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
39. N-(tert-Butylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
40. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 30 41. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
42. 2-(5-Ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 35 43. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

44. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonitril
45. 9-Ethyl-3-[1-(2-methoxyethyl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9H-carbazol
46. 3-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on
47. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(3-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
48. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
49. N-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
50. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(phenylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
51. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
52. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
53. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
54. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
55. N-(Benzylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
56. N-[[2-(3-Chlorophenyl)ethyl]sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
57. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(2-methylphenyl)ethyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
58. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[(4-fluorbenzyl)sulfonyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
59. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methoxyethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
60. N-[(2,6-Dichlorbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
61. N-[[2-(2-Chlorophenyl)ethyl]sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

62. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(4-(trifluormethyl)benzyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
63. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(5-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 5 64. N-[(4-Chlorbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
65. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-(trifluormethoxy)benzyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
66. N-[(2,2-Dimethylpropyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 10 67. N-[(2-Chlor-6-methylbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
68. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 15 69. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-(3-methoxyphenyl)ethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
70. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
71. Ethyl-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
- 20 72. 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
73. 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 25 74. N-(Cyclopropylsulfonyl)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
75. 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
76. [2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl](pyrrolidin-1-yl)methanon
- 30 77. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
78. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 35 79. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

80. Azetidin-1-yl[1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanon
81. [2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl](morpholin-4-yl)methanon
- 5 82. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
83. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
84. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-methyl-N-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 10 85. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
86. N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
87. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
- 15 88. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
89. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
90. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
91. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
92. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat
- 20 93. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
94. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
95. Methyl-1-ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
96. 2-(9-Allyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
97. Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat
- 25 98. 1-(2-Methoxyethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
99. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
- 30 100. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
101. 2-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]propan-2-ol
102. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methoxy-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 35

103. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methoxy-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
104. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-methoxy-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 5 105. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
106. 5-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on
107. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 10 108. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-beta-carbolin-6-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
109. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(5-ethyl-5H-pyrido[4,3-b]indol-8-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 15 110. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
111. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
112. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-fluor-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 20 113. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-fluor-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
114. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-fluor-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 25 115. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-fluor-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
116. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
117. 1-(2-Cyclopropylethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 30 118. 1-(2-Methoxyethyl)-2-(9-propyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
119. 1-(2-Methoxyethyl)-2-[9-(prop-2-in-1-yl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 35 120. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-propyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

121. 1-[(2,2-Dimethylcyclopropyl)methyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
122. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
- 5 123. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
124. 2-[9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
125. 2-[9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 10 126. 5-{1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on
127. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-sulfonamid
- 15 128. 9-Ethyl-3-[1-methyl-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9H-carbazol
129. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-dimethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid
130. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 20 131. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-1-methyl-9H-beta-carbolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
132. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
133. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 25 134. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[(2R)-2-hydroxy-3-methoxypropyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
135. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[(2S)-2-hydroxy-3-methoxypropyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 30 136. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
137. 1-(2-Cyclopropyl-2-hydroxyethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 35 138. 1-[(2S)-2,3-Dihydroxypropyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

139. 1-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
140. 1-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 5 141. 2-(9-Ethyl-6-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
142. 2-(6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
143. 2-(8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
- 10

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel (I), zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

15

Im präventiven Endometriose Tiermodell wurde für EP4-Antagonisten erstmalig gezeigt, dass bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindung im genannten Dosisbereich nach subkutaner (Abbildung 1) sowie nach oraler Verabreichung (Abbildung 2) eine signifikante Verkleinerung der endometrialen Läsionen und eine

20 immunmodulatorische Wirkung *in vivo* zu beobachten ist. Damit werden 2 wesentliche Aspekte der Endometriose durch die Anwendung der angemeldeten Verbindungen adressiert. Der immunmodulatorische Effekt wurde durch 2 Merkmale identifiziert:

- 1) die in der Kontrollgruppe beobachtete Infiltration von Neutrophilen in die Läsionen blieb bei den Dosisgruppen 10 mg/kg und 50 mg/kg aus (Abbildung 1, s.c. Experiment);
- 25 2) in einer FACS Analyse der Peritonealflüssigkeit, die im Rahmen der Sektion gesammelt wurde, konnte eine signifikante Reduktion der Makrophagenaktivierung in der hohen Dosisgruppe nachgewiesen werden (Abbildung 3). Der hormonelle Zyklus der Tiere blieb unbeeinflusst. Es wurden keine gastrointestinalen Schäden nach 28-tägiger Applikation im genannten Dosisbereich festgestellt. Insgesamt lieferte die histo-
- 30 pathologische Untersuchung von Magen, Dünndarm, Niere, Leber und Herz der Versuchstiere nach 28 Tagen Behandlung keine Auffälligkeiten gegenüber den Organen der Kontrollgruppe.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I binden an den

35 EP4Rezeptor und haben antagonistische Wirkung.

- Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindungen der Formel (I), die antagonistisch am EP4-Rezeptor wirken, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Endometriose, von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, wobei es sich bei den Blutungsbeschwerden um starke und langanhaltende Blutungen, zeitlich irreguläre Blutungen sowie Schmerzen handeln kann, der Dysmenorrhö, des Krebs, wobei es sich bei den Krebserkrankungen um Lungen-, Darm-, Brust-, Haut-, Prostata-, Ösophagus-Krebs und Leukämie handeln kann, von Arteriosklerose und von polyzystischen Nierenerkrankungen.
- 10 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten. Dabei kann es sich um die Behandlung und/oder Prophylaxe von Endometriose, von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, wobei es sich bei den Blutungsbeschwerden um starke und
- 15 langanhaltende Blutungen, zeitlich irreguläre Blutungen sowie Schmerzen handeln kann, der Dysmenorrhö, des Krebs, wobei es sich bei den Krebserkrankungen um Lungen-, Darm-, Brust-, Haut-, Prostata-, Ösophagus-Krebs und Leukämie handeln kann, von Arteriosklerose und von polyzystischen Nierenerkrankungen handeln.
- 20 Die antagonistische Wirkung kann durch einen Antagonismustest (siehe Beispiel 3.2.1 der biologischen Beispiele) bestimmt werden. So bindet beispielsweise die erfindungsgemäße Verbindung 4 mit einem IC_{50} -Wert von ca 6 nM an den EP4-Rezeptor.
- 25 Unter Antagonisten sind solche Moleküle zu verstehen, die an ihre entsprechenden Rezeptoren binden und welche die Initiierung des/der mit dem Rezeptor gekoppelten Signaltransduktionswege/s durch den oder die natürlich vorkommenden Liganden inhibieren. Üblicherweise kompetitieren die Antagonisten mit dem natürlich vorkommenden Liganden des Rezeptors um die Bindung an den Rezeptor. Aber auch
- 30 andere Modifikationen des Rezeptors durch Moleküle, die verhindern, dass die mit dem Rezeptor gekoppelten Signaltransduktionswege durch den oder die natürlich vorkommenden Liganden aktiviert werden, sind möglich (z.B. nicht-kompetitive, sterische Modifikationen des Rezeptors).
- 35 Bevorzugterweise binden die Antagonisten reversibel an ihre korrespondierenden Rezeptoren.

Der EP4-Antagonist hat eine bevorzugte Affinität für den Rezeptor EP4 gegenüber jedem anderen EP-Subtyp. Der Antagonismus wird in Gegenwart des natürlichen Agonisten gemessen (PGE₂).

5

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung auf Grund der antagonistischen Wirkung am Rezeptor EP4 sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, zu denen infektiöse Erkrankungen, Krebs, Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, angiogenetische Erkrankungen, Störungen der Uteruskontraktion, akuter und chronischer Schmerz, inflammatorische Erkrankungen, neuroinflammatorische

10 Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, immunabhängige Erkrankungen/Therapien, nephrologische Erkrankungen, ophthalmologische Erkrankungen zählen.

15 Unter infektiösen Erkrankungen sind durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen (z.B. Klebsiella, Streptococcus) zu verstehen. Bei den infektiösen Erkrankungen können die Arzneimittel immunmodulatorisch so wirken, dass die Erkrankungen prophylaktisch (Verringerung der Infektionsgefahr, wie beispielsweise bei Knochenmarkstransplantationen) oder therapeutisch behandelt werden können. Unter

20 Krebs sind solide Tumoren und Leukämien; unter viralen Infektionen z. B. Cytomegalus-Infektionen, Hepatitis, Hepatitis B und C und HIV- Erkrankungen; unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen ischämische Reperfusionserkrankung, Stenosen, Arteriosklerosen, Restenosen, Arthritis, Kawasaki-Syndrom und Aneurysmen; unter angiogenetischen Erkrankungen sind neben Endometriose die Fibrose und Fibroide im

25 Uterus; unter Störungen der Uteruskontraktion z.B. Menstruationsbeschwerden; unter Schmerz beispielsweise inflammatorische Hyperalgesie, Arthritis, Arthrose, neuropathischer Schmerz, Gicht, Eingeweideschmerz, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Migräne, Zahnschmerzen, Schmerzen durch Sonnenbrand und Schmerzen durch Brandverletzungen, unter inflammatorischen Erkrankungen

30 beispielsweise entzündliche Darmerkrankungen; unter neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen z.B. Multiple Sklerose, Alzheimer, Parkinson, ALS, Schlaganfall; unter immunabhängigen Erkrankungen/Therapien z.B. Transplantationen, bei denen eine Immunmodulation den Therapieerfolg erhöht; unter Autoimmunerkrankungen beispielsweise die ophthalmologische Erkrankung Morbus

35 Basedow, und unter nephrologischen Erkrankungen polyzystische Nierenerkrankungen, Glomerulonephritis, zu verstehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können dabei mit den üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen vermengt werden. Die EP4-Antagonisten werden in einer dem Fachmann an sich bekannten Weise formuliert.

- 5 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung gemäß Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, mit geeigneten Formulierungs- und
10 Trägerstoffen.

Die therapeutisch wirksame Dosis ist abhängig vom Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten, der Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. Ein typischer Dosisbereich für eine Frau mit 70 kg
15 Körpergewicht liegt zwischen 1-500 mg/Tag, vorzugsweise zwischen 5 und 20 mg/ Tag.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Endometriose. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und
20 vorzugsweise genannt: selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs), Estrogenrezeptor (ER) Antagonisten, Aromataseinhibitoren, 17 β -HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, GnRH-Agonisten und –Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektive Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgene, 5 α -Reduktase Inhibitoren, selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren
25 (SPRMs), Gestagene, Antigestagene, orale Kontrazeptiva, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), Inhibitoren der Proteinkinase B (PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1 α)
30 Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten, Neurokinin1 Rezeptor Antagonisten, Paracetamol, selektiven COX2-Inhibitoren und/oder nicht-selektiven COX1/COX2 Inhibitoren.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere für die zuvor
5 genannten Indikationen.

Die Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die zuvor genannten Indikationen eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral,
10 parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

15 Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01 % - 20 % betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des
20 Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die Behandlung kann durch Einzeldosierungen oder durch eine Vielzahl von Dosierungen über einen längeren Zeitraum erfolgen. Die tägliche Dosis beträgt 0,5 - 1000 mg, vorzugsweise 50 - 200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

25 Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

30 Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Sofern neben der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I weitere Wirkstoffe enthalten sind, können diese in einer gemeinsamen Applikationsform formuliert sein
35 oder gegebenenfalls auch als Kombinationspräparat verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Tinkturen, Vaginalkapseln und -zäpfchen, Tampons, Intrauterinpessare, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Kristallsuspensionen, wässrige und ölige Injektionslösungen, Depotpräparationen, Salben, Fettsalben, Gele, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate, intrauterine Spiralen, Vaginalringe oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale und die intravenöse Applikation.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige

Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 - 100 mg/kg Körpergewicht je Tag betragen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen als EP4-Rezeptor-Antagonisten zur Prophylaxe und direkten Behandlung von Erkrankungen, die ursächlich im Zusammenhang mit dem EP4-

Rezeptor stehen oder von Erkrankungen, die durch eine Beeinflussung des EP4-Rezeptors therapiert werden können.

Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Angiogenese (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).

Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der Uteruskontraktion, zu starke Kontraktionen sind verantwortlich für Menstruationsbeschwerden (Sales, Jabbour, 2003, Reproduction 126, 559 – 567). Prostaglandine und hier speziell der EP4- und der EP2-Rezeptor sind in Zusammenhang mit starken Menstruationsblutungen gebracht worden (Smith et al., 2007 (Human Reproduction, Vol.22, No.5 pp. 1450–1456).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Menstruationsbeschwerden und starken Menstruationsblutungen sowie Schmerzen während der Menstruation.

Fibroide (Myome) sind gutartige Tumore im Uterus mit einer hohen Verbreitungsrate. Über die Stimulierung der Aromatase durch einen PGE2/cAMP-vermittelten Signalweg, sowie durch mögliche andere Mechanismen, besteht ein Zusammenhang zum Prostaglandinstoffwechsel (Imir et al., 2007, J Clin Endocrinol Metab 92, 1979–1982).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Prophylaxe und Behandlung von Fibroiden (Myome).

Zunehmende Forschungsergebnisse belegen auch die Bedeutung der EP-Rezeptoren, bei einer Vielzahl von Krebsarten (z. B. Brustkrebs, Kolonkarzinom, Lungenkrebs, Prostatakrebs, Leukämie, Hautkrebs), was auf zukünftige Möglichkeiten des Einsatzes von Modulatoren (Antagonisten oder Agonisten) des EP4-Rezeptors für die Therapie und Vorbeugung (prophylaktisch und/oder adjuvant) von Krebs schließen lässt (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).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von Krebserkrankungen.

Die Aktivierung von endothelialen Zellen spielt im pathogenen Prozess der Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Neuere Forschungen zeigen eine Beteiligung des EP4-Rezeptors (Minami et al., 2008, J Biol Chem., Apr 11;283(15):9692-703. Epub 2008 Feb 12).

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von Arteriosklerose.

Neuere wissenschaftliche Publikationen zeigen, dass bei neurodegenerativen, neuroentzündlichen und ischämischen Erkrankungen (Alzheimer, Parkinson, ALS, Schlaganfall) Prostaglandine und der EP4-Rezeptor wichtige Komponenten des Krankheitsgeschehens darstellen (Hoshino et al., 2007, J Biol Chem.; 282(45): 32676-88; 10 Cimino et al., 2008, Current Medicinal Chemistry, 1863-1869).

Multiple Sklerose ist eine chronische Entzündung des Nervensystems. Prostaglandine, speziell PGE2 und über den EP4-Rezeptor vermittelte Effekte werden ursächlich mit den pathologischen Vorgängen bei Multipler Sklerose in Zusammenhang gebracht (Palumbo et al., 2011, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 85: 29–35; Kihara et al., 2009, Proc Natl Acad Sci U. S. A, 106, Nr. 51: 21807–21812). 15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von neurodegenerativen, neuroentzündlichen und ischämischen Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer, Parkinson, ALS, Schlaganfall sowie für die Behandlung der Multiplen Sklerose.

20 Polyzystische Nierenerkrankungen stehen ebenfalls im Zusammenhang mit dem EP4-Rezeptor (Liu et al., 2012, Am J Physiol Renal Physiol. 2012 Aug 29. [Epub ahead of print.])

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Substanzen der allgemeinen Formel I für die Behandlung und Vorbeugung von polyzystischen 25 Nierenerkrankungen.

Es gibt Hinweise, dass eine inflammatorische, gesteigerte Schmerzempfindlichkeit behandelt werden kann, indem gezielt EP4-Rezeptoren moduliert werden. Des Weiteren steht der EP4-Rezeptor in Zusammenhang mit weiteren Schmerzarten (Zeilhofer, 2007, Biochemical Pharmacology 73; 165– 174). Murase et al. (Eur J Pharmacol. 2008 Feb 30 2;580(1-2):116-21) berichten von einem Zusammenhang zwischen EP4-Rezeptor-Blockade und einer symptomatischen Erleichterung der Beschwerden, die bei Osteoarthritis und / oder rheumatoider Arthritis auftreten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Behandlung und Vorbeugung von Schmerz verschiedenen Ursprungs wie beispielsweise der inflammatorischen Hyperalgesie oder der Arthritis.

Neuere wissenschaftliche Veröffentlichungen weisen auf eine Verwendung von EP4-Inhibitoren zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Infektionen der Atemwege hin. Serezani et al. (Am Respir Cell Mol Biol Vol 37. pp 562-570, 2007) beschreibt, dass über die Aktivierung des EP4-Rezeptors durch PGE2 Makrophagen des Atemtraktes in ihrer Fähigkeit beeinträchtigt werden, Bakterien zu zerstören. Bakterieninfektionen führen zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen, unter anderem PGE2, das über diesen Mechanismus die körpereigene Abwehr gegen Bakterien schwächt. Wie in dieser Publikation gezeigt, kann durch eine Inaktivierung des EP4-Rezeptors (und des EP2-Rezeptors) diese Fähigkeit der Bakterienbekämpfung wieder hergestellt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von Infektionskrankheiten der Lunge.

Darmentzündliche Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn) stehen ebenfalls im Zusammenhang mit dem Prostaglandin EP4-Rezeptor (Sheibanie et al., 2007, The Journal of Immunology, 178: 8138–8147).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Vorbeugung und Behandlung von darmentzündlichen Erkrankungen.

Bei Knochenmarkstransplantationen kommt es oft zu Komplikationen durch Infektionen, wobei eine Überproduktion von PGE2 im Zusammenhang mit einer verminderten Immunabwehr steht (Ballinger et al., 2006, The Journal of Immunology, 177: 5499–5508).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Prophylaxe und Behandlung bei Knochenmarkstransplantationen.

Morbus Basedow (im Englischen „Graves Disease“ genannt) ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, bei der das klinische Bild auch pathologische Veränderungen im Auge umfassen kann (endokrine Orbitopathie; Hervortreten der Augäpfel (Exophthalmus)). Hierbei aktivieren einwandernde Lymphozyten vorhandene Fibroblasten, was unter anderem zu einer Anhäufung von Mucopolysacchariden führt. Mögliche Folgen sind Beeinträchtigungen des Sehvermögens bis hin zur Blindheit. Untersuchungen zeigen, dass Interleukin-6 eine maßgebende Bedeutung für die

pathologischen Mechanismen besitzt und über PGE₂ wirkt (Wang et al., 1995, J Clin Endocrinol Metab 80: 3553-3560).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen für die Prophylaxe und Behandlung bei Orbitopathie in Zusammenhang mit
5 Morbus Basedow (Graves Disease) oder anderen pathologischen Erkrankungen des Auges.

Der natürliche Ligand (Agonist) des EP₄-Rezeptors ist das PGE₂, dessen Synthese über Cyclooxygenasen (COX)-Enzyme (COX-1, COX-2) vermittelt wird. Diese Enzyme sind in den erwähnten Krankheitsbildern, Indikationen und deren Entstehung meist über eine
10 verstärkte Expression und Aktivität beteiligt. Deshalb ist bei allen erwähnten Anwendungsmöglichkeiten eine Kombination eines COX-Inhibitors (COX-2 und/oder COX-1) möglich, mit dem Ziel,

- a) eine höhere und effektivere pharmakologische Wirksamkeit als mit einer Substanzklasse zu erreichen und
- 15 b) eine niedrigere Dosierung einer der beiden oder beider Substanzklassen zu ermöglichen, was zu einer Reduzierung möglicher Nebenwirkungen und einer besseren Verträglichkeit führt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Kombination mit einem COX-Inhibitor zur
20 Behandlung von Erkrankungen (Kombinationspräparate). Als COX-Inhibitoren seien beispielsweise die nicht selektiven COX-Inhibitoren wie Aspirin, Naproxen, Indomethacin, Ibuprofen genannt oder die selektiven COX-Inhibitoren Meloxicam, Ketoprofen, Piroxicam, Tenoxicam, Nimesulide, Mefenamic Acid, Ketoralac, Celecoxib (4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide) Parecoxib (N-[4-(5-methyl-3-phenyl-
25 4-isoxazolyl)phenyl]sulfonylpropionamide), Rofecoxib (4-(4-methylphenyl)-3-phenylfuran-2(5H)-one), Valdecoxib (4-[5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl]benzenesulfonamide), NS-398 (N-methyl-2-cyclohexanoxo-4-nitrobenzenesulfonamide), Lumiracoxib [2-(2'-chlor-6'-fluorphenyl)-amino-5-methylbenzeneacetic acid], Ceracoxib und Etoricoxib.

Diese Kombinationspräparate können für die Behandlung folgender Erkrankungen
30 eingesetzt werden: infektiöse Erkrankungen, Krebs, Herz-/Kreislauf-Erkrankungen, angiogenetische Erkrankungen, Störungen der Uteruskontraktion, Schmerz, inflammatorische Erkrankungen, neuroinflammatorische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, immunabhängige

Erkrankungen/Therapien,
Erkrankungen.

nephrologische

Erkrankungen,

ophthamologische

Im Folgenden sind die alternativen Reaktionsschemata dargestellt, nachdem die erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt werden können, jeweils in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Ausgangsmaterialien. Für alle Schemata belegen Ausführungsbeispiele die Reaktionsführung detailliert.

5

Die in den Schemata 1-7 aufgeführten Reste R, R^{1a}, R^{1b}, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, A und B besitzen die im Anspruch aufgeführten Bedeutungen und dienen zur Illustration der Synthese, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

10

So können beispielsweise durch Umsetzung von substituierten o-Phenylendiaminen der allgemeinen Formel II oder XI mit Aldehyden der Formel III, XXIV oder XXI Benzimidazole der allgemeinen Struktur IV oder XII hergestellt werden. Dieses kann zum Beispiel dadurch erreicht werden, dass die Komponenten II und III in Gegenwart von Säuren und einem Oxidationsmittel erhitzt werden. Die so generierten Verbindungen IV und XII können dann nach in der Literatur bekannten Verfahren an den Stickstoffatomen des Imidazols substituiert werden, vorzugsweise mit Alkylhalogeniden, Oxiranen oder anderen Nucleophilen (Schema 1, Schema 3). Bei dieser Synthesevariante entstehen in der Regel die Isomere Va und Vb oder auch XIIa und XIIb, welche nach gängigen Methoden voneinander getrennt werden können. Gängige Methoden sind Trennverfahren wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie an Kieselgel oder auch Trennungen mittels Hochdruck- oder Hochleistungsflüssigchromatographie.

15

20

25

Carbonsäuren der Formel VI können mit einem Amin nach dem Fachmann bekannten Verfahren zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden (Schema 1-4, allgemeine Formel VII).

30

Die Umsetzung zu Amiden der Formel VII findet beispielsweise statt, indem man eine Carbonsäure der Formel VI in Anwesenheit eines tertiärenamins, beispielsweise Triethylamin, mit Isobutylchloroformiat in ein gemischtes Anhydrid überführt wird, welches mit einem Alkalisalz des entsprechendenamins in einem inerten Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch, zum Beispiel Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid, Dimethoxyethan bei Temperaturen zwischen -30°C und +60°C zu den Zielverbindungen der Formel I reagiert.

35

Es ist ebenfalls möglich, eine Carbonsäure VI mit Reagenzien wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (EDCI), N-Hydroxybenzotriazol (HOBT), N-[(Dimethylamino)-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)methyliden]-N-methylmethanaminiumhexafluorophosphat (HATU) zu aktivieren.

5 Zum Beispiel findet die Umsetzung mit HATU in einem inerten Solvens, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid in Anwesenheit des entsprechenden Amins und eines tertiären Amins, beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin bei Temperaturen zwischen -30°C und +60°C statt.

Es ist ebenfalls möglich, eine Carbonsäure der Formel VI mit einem anorganischen
10 Säurechlorid, beispielsweise Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid in das entsprechende Carbonsäurechlorid und anschließend in Pyridin oder einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel N,N-Dimethylformamid in Anwesenheit des entsprechenden Amins und eines tertiären Amins, beispielsweise Triethylamin bei Temperaturen zwischen -30°C und +60°C in die Zielverbindungen der allgemeinen
15 Formel I zu überführen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenso aus Aminen der allgemeinen Formel XXXII durch Umsetzung mit Carbonsäuren, Carbonsäurechloriden oder Carbonsäureanhydriden erzielen.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenso aus Bromimidazolen der allgemeinen Formel XIII (XIIIa und/oder XIIIb) unter Palladium(0)-Katalyse durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin und Kohlenmonoxid (CO) bzw. einer Kohlenmonoxidquelle, wie z.B.

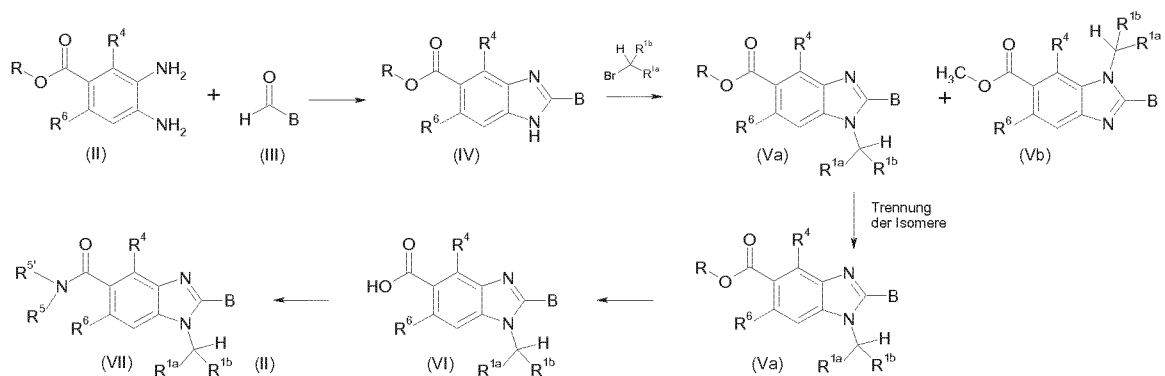
25 Molybdaenhexacarbonyl in einem geeigneten Lösungsmittel beziehungsweise -gemisch, zum Beispiel 1,4-Dioxan/Wasser oder Tetrahydrofuran, Zugabe einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat oder 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en (DBU) sowie eines Katalysator-Liganden-Gemischs, zum Beispiel Palladium(II)-acetat oder trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II) / Tri-tert-butyl-
30 phosphinotetrafluoroborat bei Temperaturen zwischen 80°C und 160°C (ggf. unter Mikrowellenbestrahlung zwischen 80-200 Watt), und im Falle der Verwendung von Kohlenmonoxid bei einem CO-Druck von 5-15bar, erhalten (Schema 3, Schema 4). Diese Methode ist nicht auf Methylester, d.h. auf die Verwendung von Methanol beschränkt, sondern auch auf andere Ester erweiterbar. So lassen sich beispielsweise
35 durch Verwendung von Ethanol anstelle Methanol auf diese Art und Weise die entsprechenden Ethylester synthetisieren.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel VI lassen sich beispielsweise aus Estern der Formel Va durch Esterverseifung in einem geeigneten Lösungsmittel beziehungsweise Lösungsmittelgemisch, zum Beispiel Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Wasser unter
 5 Zusatz einer wässrigen Lösung eines Alkalihydroxids, zum Beispiel Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid bei Temperaturen zwischen 20°C und 60°C erhalten (Schema 1 -4).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XXIV lassen sich beispielsweise aus den entsprechenden Anilinen XX herstellen, indem XX nach dem Fachmann bekannten
 10 Verfahren zu Formel XXII cyclisiert und anschließend zu XXIII oxidiert werden. Die so generierten Verbindungen XXIII können nach in der Literatur bekannten Verfahren am Stickstoff des Carbazols alkyliert werden (Schema 5) und dann in Reaktionen eingesetzt werden, in denen die erfindungsgemäßen Benzimidazole der Formel I dargestellt werden.

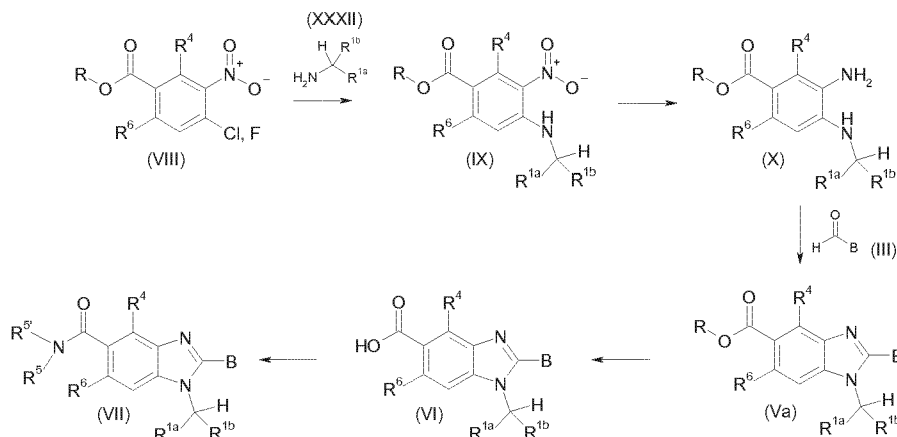
15

Schema 1

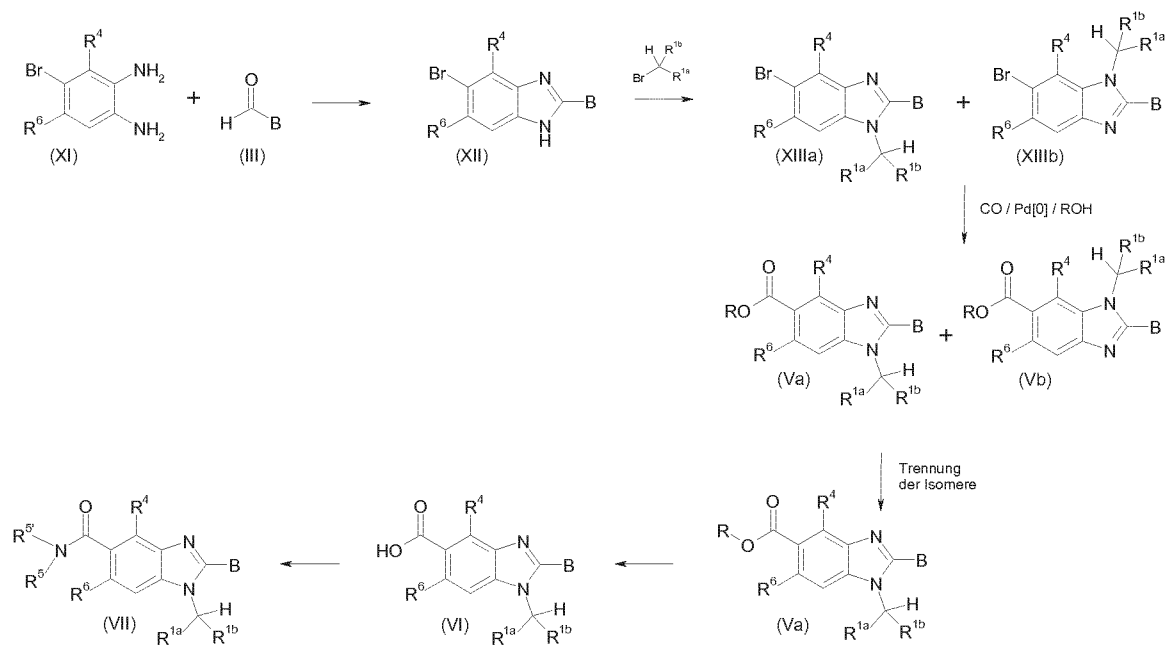


20

Schema 2

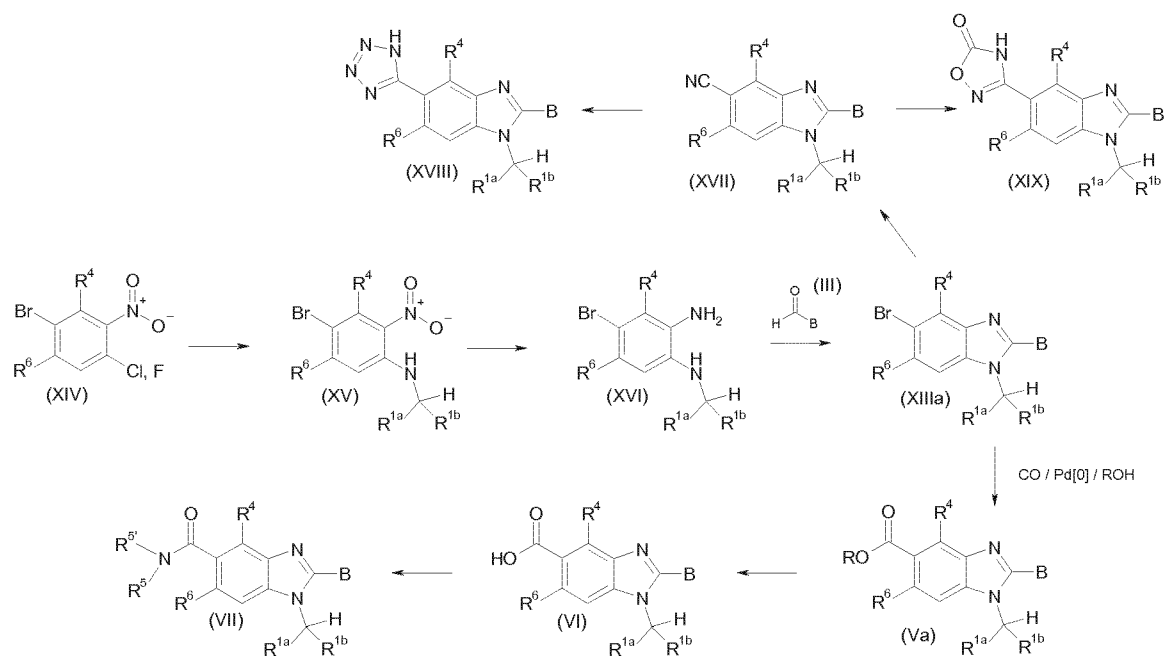


Schema 3

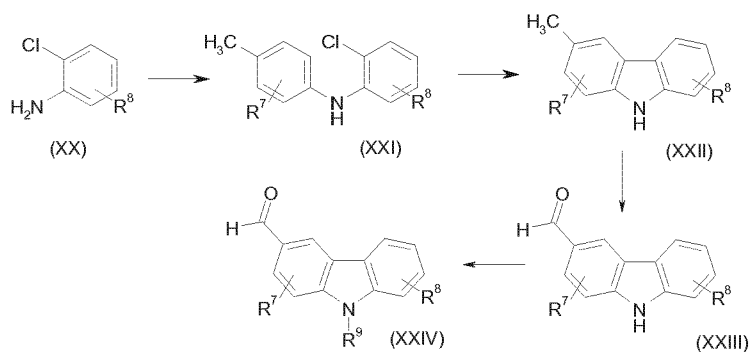


5

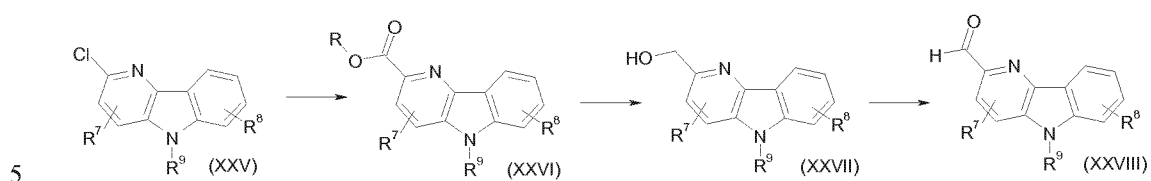
Schema 4



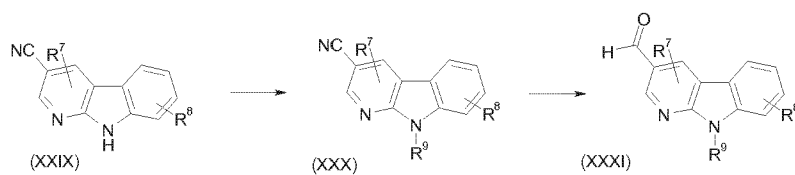
Schema 5



Schema 6



Schema 7



10

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) lassen sich wie nachstehend beschrieben herstellen und charakterisieren.

Abkürzungen

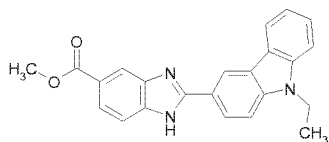
CO	Kohlenmonoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
M	Molar
min	Minute(n)
N	Normal
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran

- 5 NMR-Peak Formen sind so angegeben wie sie im Spektrum erscheinen, mögliche Effekte höherer Ordnung wurden nicht berücksichtigt.

Experimenteller Teil

Intermediat 1

Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



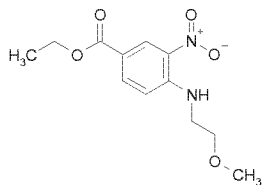
5

25.7 g (135 mmol) Natriumdisulfit wurden in 60 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 14.8 g (66 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 135 ml THF versetzt. Danach wurden 20 g (120 mmol) Methyl-3,4-diaminobenzoat in 90 ml THF hinzugefügt, 3 h zum Rückfluss erhitzt und unter Abkühlung auf RT 15 h gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 150 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen und zur Kristallisation gebracht. So wurden 20.56 g

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.33 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.48 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 2H), 7.74 - 7.87 (m, 2H), 8.11 - 8.34 (m, 3H), 8.97 (d, 1H), 12.60 - 13.70 (1H).

Intermediat 2

Ethyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-nitrobenzoat



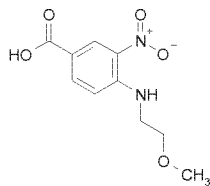
40.0 g (0.17 mol) Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat wurden in 200 ml DMSO gegeben, 20.9 g (0.28 mol) 2-Methoxyethanamin hinzugefügt, 6 h auf 60 °C erhitzt und dann über Nacht auf RT abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 200 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit 100 ml Wasser gewaschen. Der Niederschlag wurde getrocknet. So wurden 45.5g (78%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (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).

30

Intermediat 3

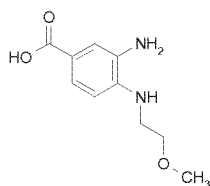
4-[(2-Methoxyethyl)amino]-3-nitrobenzoesäure



- 26.0 g (0.097 mol) Ethyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-nitrobenzoat wurden in 100 ml
- 5 Ethanol gegeben, mit 55 mL 2M Natronlauge versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 75 ml 2M Salzsäure hinzugefügt und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. So wurden 21.8 g (93%) der Titelverbindung erhalten.
- 10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3.31 (s, 3H), 3.57 -3.61 (4H), 7.17 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.47 – 8.53 (br. s., 1H), 8.61 (d, 1H), 12.40 – 13.30 (1H).

Intermediat 4

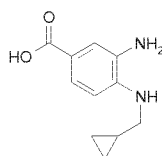
3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure



- 15 21,8 g (0.09 mol) 4-[(2-Methoxyethyl)amino]-3-nitrobenzoesäure wurden in 500 ml Ethanol gelöst, mit 2,5g Palladium/Kohle (10%) versetzt und bei RT unter Einleitung von Wasserstoff 4 h gerührt. Danach wurden erneut 2,5g Palladium/Kohle (10%) hinzugefügt und weitere 2 h Wasserstoff eingeleitet. Der Katalysator wurde abfiltriert
- 20 und die Lösung eingengt. So wurden 19.0 g (82%) der Titelverbindung erhalten.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 3.23 - 3.31 (m, 5H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 5.35 - 5.65 (1H), 5.70 – 6.20 (2H), 6.15 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 11.40 – 12.50 (1H).

Intermediat 5

- 25 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure

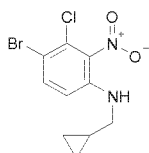


In Analogie zu Intermediat 4 wurde aus Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 1-Cyclopropylmethanamin in drei Stufen 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.21 - 0.27 (m, 2H), 0.46 - 0.53 (m, 2H), 1.05 - 1.15 (m, 1H), 2.98 (d, 2H), 5.00 – 5.80 (3H), 6.47 (d, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 2H), 11.10 – 12.35 (1H).

5 Intermediat 6

4-Brom-3-chlor-N-(cyclopropylmethyl)-2-nitroanilin

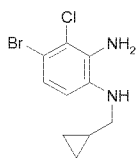


650 mg (2.59 mmol) 4-Brom-3-chlor-2-nitroanilin wurden in 5 ml Trifluoressigsäure
10 gegeben, auf -15°C gekühlt, portionsweise mit 822 mg (3.88 mmol)
Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und 10 min bei -15°C gerührt. Danach wurden 272
mg (3.88 mmol) Cyclopropancarbaldehyd in 5 ml Dichlormethan hinzugefügt und
weitere 30 min bei -15°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf kalte
gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und dreimal mit Dichlormethan
15 extrahiert. Die organischen Phasen wurden filtriert und eingengt. Auf diese Weise
wurden 720 mg (87%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.19 - 0.23 (m, 2H), 0.41 - 0.46 (m, 2H), 1.00 - 1.09 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 6.48 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.64 (d, 1H).

20 Intermediat 7

4-Brom-3-chlor-N1-(cyclopropylmethyl)benzol-1,2-diamin

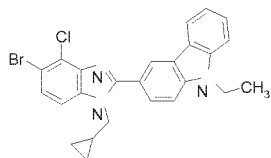


720 mg (2.36 mmol) 4-Brom-3-chlor-N-(cyclopropylmethyl)-2-nitroanilin wurden in 30 ml
Ethanol gegeben, mit 2.13 g (9.43 mmol) Zinn(II)-chloriddihydrat versetzt und
25 anschließend 3 h bei 70°C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch fast zur
Trockene eingengt, langsam mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt
und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden
filtriert und anschließend eingengt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.19 - 0.24 (m, 2H), 0.46 - 0.52 (m, 2H), 1.04 -
30 1.10 (m, 1H), 2.89 (dd, 2H), 4.98 - 5.05 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.80 (d, 1H).

Intermediat 8

3-[5-Brom-4-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9-ethyl-9H-carbazol

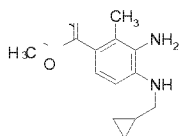


486 mg (2.56 mmol) Natriumdisulfit wurden in 3 ml Wasser gegeben, 5 min bei RT
5 gerührt und dann mit einer Lösung von 253 mg (1.14 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 1 ml THF versetzt. Danach wurden 470 mg (1.71 mmol) 4-Brom-3-chlor-N1-(cyclopropylmethyl)benzol-1,2-diamin in 3 ml THF hinzugefügt, 10 min bei RT gerührt und anschließend 30 min zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit Ethylacetat
10 extrahiert. Die organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 1:0 → 4:6) gereinigt. So wurden 720 mg (79%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.10 - 0.18 (m, 2H), 0.30 - 0.39 (m, 2H), 0.95 - 1.10 (m, 1H), 1.37 (t, 3H), 4.36 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H),
15 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 7.79 - 7.84 (m, 1H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.64 (d, 1H).

Intermediat 9

Methyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-2-methylbenzoat



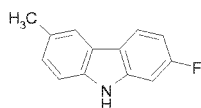
20 1.0 g (5.2 mmol) 4-Acetamido-2-methylbenzoesäure wurde in 5 ml konzentrierter Schwefelsäure gegeben und anschließend bei 0 °C ein Gemisch aus 0.22 ml konzentrierter Salpetersäure und 0.50 ml konzentrierter Schwefelsäure hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und über Nacht bei RT belassen. Dann
25 wurde das Gemisch auf Eiswasser gegeben und der entstandene Niederschlag abfiltriert. So wurden 1.47 g 4-Amino-2-methyl-3-nitrobenzoesäure als Rohprodukt erhalten.

0.96 g (4.9 mmol) rohes 4-Amino-2-methyl-3-nitrobenzoesäure wurden in 40 ml Methanol gegeben, mit 2.4 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 18h zum
30 Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der ausgefallene Niederschlag (Methyl-4-amino-2-methyl-3-nitrobenzoat, 228 mg, 22%) abfiltriert und ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

220 mg (1.05 mmol) rohes Methyl-4-amino-2-methyl-3-nitrobenzoat in 1.1 ml Trifluor-essigsäure wurden auf -15 °C gekühlt und portionsweise mit 333 mg (1.57 mmol) Natriumtriacetoxymborhydrid versetzt. Nach 10 min wurden 73 mg (1.05 mmol) Cyclopropancarbaldehyd in 2.2 ml Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch nach weiteren 5 min auf gekühlte, gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Anschließend wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingengt. Der so erhaltene Rückstand (240 mg) wurde in Methanol aufgenommen und unter Normaldruck an Palladium (10%ig auf Kohlenstoff) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingengt. So wurden 190 mg (79%) der Titelverbindung erhalten, welche ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

Intermediat 10

7-Fluor-3-methyl-9H-carbazol



15

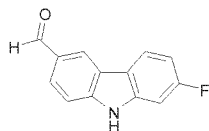
Eine Mischung aus 2.0 g (11.7 mmol) 1-Brom-4-methylbenzol, 1.7 g (11.7 mmol) 2-Chlor-5-fluoranilin, 5.6 g (58.5 mmol) Natrium-tert.-butylat, 131 mg (0.59 mmol) Palladium-(II)-acetat und 237 mg (0.82 mmol) Tri-tert.-butylphosphonium tetrafluoroborat wurden in 15 ml Toluol aufgenommen und 3 h in einer Mikrowelle auf 160 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1M Salzsäure bis pH 2 angesäuert, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organisch Phasen eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt. So wurden 465 mg (20%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Chloroform-d), δ [ppm]= 2.53 (s, 3H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H).

25

Intermediat 11

7-Fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd



421 mg (2.11 mmol) 7-Fluor-3-methyl-9H-carbazol wurden in 5.5 ml Methanol/Wasser (10/1) gegeben, 2.0 g (8.90 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon dazugegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite

30

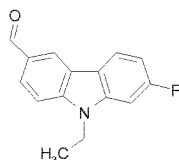
filtriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt. So wurden 263 mg (58%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 7.03 (td, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.60 (br. s., 1H), 10.06 (s, 1H).

5

Intermediat 12

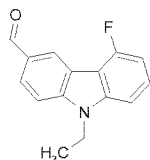
9-Ethyl-7-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd



Unter Argon wurden 65 mg (1.36 mmol) Natriumhydrid (60%ige Mineralöldispersion) zweimal mit je 1 ml Toluol gewaschen und bei 0 °C mit einer Lösung von 263 mg (1.23 mmol) 7-Fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 4 ml DMF versetzt. Danach wurden 231 mg (1.48 mmol) Iodethan hinzugefügt und das Gemisch für 17 h bei 50 ° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 2 ml Wasser versetzt, 30 min gerührt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. So wurden 300 mg (100%) der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

Intermediat 13

9-Ethyl-5-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd

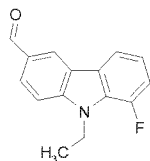


20

Ausgehend von 1-Brom-4-methylbenzol und 2-Chlor-3-fluoranilin wurde in Analogie zu den Intermediaten 10 - 12 über drei Stufen 9-Ethyl-5-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd erhalten, welcher als Rohprodukt eingesetzt wurde

Intermediat 14

9-Ethyl-8-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd

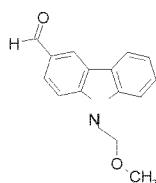


25

Ausgehend von 1-Brom-4-methylbenzol und 2-Chlor-6-fluoranilin wurde in Analogie zu den Intermediaten 10 - 12 über drei Stufen 9-Ethyl-8-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd erhalten, welches als Rohprodukt eingesetzt wurde.

5 Intermediat 15

9-(2-Methoxyethyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd

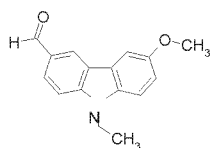


In Analogie zu Intermediat 12 wurde aus 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 1-Brom-2-methoxyethan 9-(2-Methoxyethyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm] = 3.30 (s, 3H), 3.81 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.45 - 7.60 (m, 3H), 8.02 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.11 (s, 1H).

15 Intermediat 16

9-Ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd



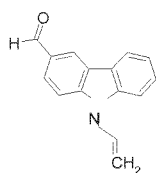
1.3 g (5.78 mmol) 6-Methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd wurden in 78 ml DMF gelöst, dann 4.7 g (14.43 mmol) Caesiumcarbonat und 900 mg (5.78 mmol) Iodethan hinzugefügt und 1 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Auf diese Weise wurden 1,3 g (89%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 1.32 (t, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 2H), 8.76 (d, 1H), 10.03 (s, 1H).

25

Intermediat 17

9-Allyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd

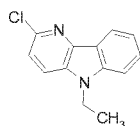


In Analogie zu Intermediat 16 wurde aus 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und Allylbromid 9-Allyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 4.97 (dd, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 3H), 5.94 - 6.09 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 10.07 (s, 1H).

Intermediat 18

2-Chlor-5-ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol

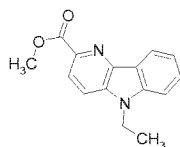


2-Chlor-5-ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol wurde ausgehend von 1-(1-Ethyl-1H-indol-3-yl)ethanon analog der in WO 2004/046143 beschriebenen Synthese für 2-Chlor-5-methyl-5H-pyrido[3,2-b]indol hergestellt,

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.30 - 1.34 (m, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.16 - 8.21 (m, 2H).

Intermediat 19

Methyl-5-ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carboxylat

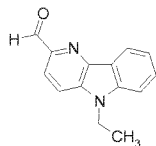


1.5 g (6.5 mmol) 2-Chlor-5-ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol wurden in 30 ml Methanol gelöst, mit 1.06 g (1.3 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid und 2.5 g (26.0 mmol) Kaliumacetat versetzt, und unter Kohlenmonoxid, bei 12 bar und 100 °C, 23 h in einem Autoklaven gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Gemisch filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt. So wurden 1.0 g (61%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.35 (t, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.53 (q, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.29 (d, 1H).

Intermediat 20

5-Ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbaldehyd

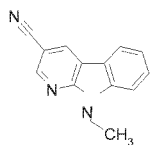


Unter Argon wurden 200 mg (0.79 mmol) Methyl-5-ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carboxylat in 4.5 ml Toluol gelöst, bei 0 °C mit 2.4 ml Diisobutylaluminiumhydridlösung (1.0 M in Toluol) versetzt, auf RT erwärmt und 2h bei RT gerührt. Dann wurden nacheinander 1.5 ml Ethanol, 1.5 ml Ethanol/Wasser (1:1), 1.5 ml Wasser hinzugefügt und mit 1N Schwefelsäure auf pH=3 angesäuert. Danach wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Auf diese Weise wurden 162 mg (77%) (5-Ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)methanol als Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt wurde.

100 mg (0.44 mmol) rohes (5-Ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)methanol wurden in 3.2 ml Dichlormethan gelöst, bei RT mit 50 mg (0.23 mmol) Pyridinium-chlorochromat versetzt und 1h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Auf diese Weise wurden 54 mg (54%) der Titelverbindung erhalten. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.36 (t, 3H), 4.56 (d, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.14 (s, 1H).

Intermediat 21

9-Ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-carbonitril

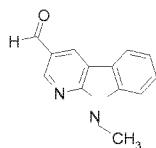


Zu 1.42 g (7.35 mmol) 9H-Pyrido[2,3-b]indol-3-carbonitril in 14 ml DMF wurden 5.99 g (18.37 mmol) Caesiumcarbonat und 1.15 g (7.35 mmol) Iodethan gegeben und 1.5 h bei 65 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt. Auf diese Weise wurden 261 mg (16%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 1.50 (t, 3H), 4.58 (q, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.76 (d, 1H).

Intermediat 22

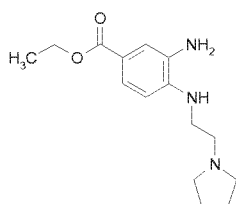
9-Ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-carbaldehyd



- Zu einer Lösung von 250 mg (1.13 mmol) 9-Ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-carbonitril in 15 ml Toluol wurden bei 0 °C unter Argon 1.4 ml (1.70 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (25%ige Lösung) getropft und 1 h gerührt. Dann wurde das Gemisch auf Methanol gegeben, mit 1M Schwefelsäure angesäuert, danach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organische Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Auf diese Weise wurden 160 mg (63%) der Titelverbindung erhalten.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.39 (t, 3H), 4.59 (q, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.15 (s, 1H).

Intermediat 23

- Ethyl-3-amino-4-[[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino]benzoat

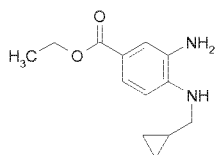


- In Analogie zu Intermediat 2 wurden zunächst aus 1.0 g (4.4 mmol) Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 0.8 g (7.0 mmol) 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethanamin 1.2 g (88%) Ethyl-3-nitro-4-[[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino]benzoat hergestellt, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.
- Das Rohmaterial der letzten Stufe (1.2 g) wurde dann analog Intermediat 4 mit Wasserstoff an Palladium hydriert. Das so hergestellte Rohmaterial der Titelverbindung betrug 1.14 g (97%) und wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

25

Intermediat 24

Ethyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoat



In Analogie zur Herstellung von Intermediat 2 wurde aus Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 1-Cyclopropylmethanamin zunächst Ethyl-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-3-nitrobenzoat hergestellt, welches dann analog der Herstellung von Intermediat 4 an Palladium mit Wasserstoff zur Titelverbindung umgesetzt wurde.

5 Ethyl-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-3-nitrobenzoat

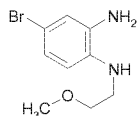
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.30 - 0.36 (m, 2H), 0.50 - 0.56 (m, 2H), 1.12 - 1.24 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 3.27 - 3.32 (m, 2H), 4.29 (q, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.62 (d, 1H).

Ethyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoat

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.20 - 0.27 (m, 2H), 0.46 - 0.53 (m, 2H), 1.04 - 1.15 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 2.95 - 3.01 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.26 (t, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H).

Intermediat 25

15 4-Brom-N1-(2-methoxyethyl)benzol-1,2-diamin



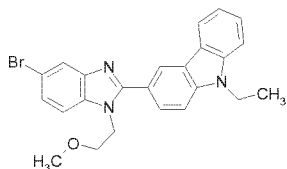
In Analogie zur Herstellung von Intermediat 2 wurde aus 4-Brom-1-fluor-2-nitrobenzol und 2-Methoxyethanamin zunächst 4-Brom-N-(2-methoxyethyl)-2-nitroanilin hergestellt, welches dann analog der Herstellung von Intermediat 4 an Raney-Nickel mit

20 Wasserstoff zur Titelverbindung umgesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.26 - 3.33 (m, 5H), 3.48 - 3.54 (m, 2H), 3.55 - 3.61 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.20 (br. s., 1H).

Intermediat 26

25 3-[5-Brom-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9-ethyl-9H-carbazol

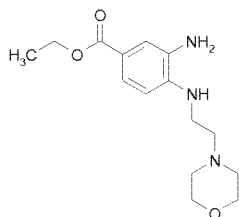


In Analogie zur Herstellung von Intermediat 8 wurde aus 0.87 g (3.5 mmol) 4-Brom-N1-(2-methoxyethyl)benzol-1,2-diamin und 0.53 g (2.4 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd 1.1g (68%) der Titelverbindung erhalten.

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.47 - 4.59 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.86 - 7.96 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

Intermediat 27

Ethyl-3-amino-4-[[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino]benzoat

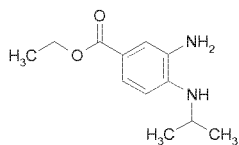


In Analogie zu Intermediat 2 wurden zunächst aus 1.0 g (4.4 mmol) Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 0.91 g (7.0 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)ethanamin 1.27 g (90%) Ethyl-3-amino-4-[[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino]benzoat hergestellt, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

Das Rohmaterial der letzten Stufe (1.27 g) wurde dann analog Intermediat 4 mit Wasserstoff an Palladium hydriert. Das so hergestellte Rohmaterial der Titelverbindung betrug 1.19 g (90%) und wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Intermediat 28

Ethyl-3-amino-4-(isopropylamino)benzoat

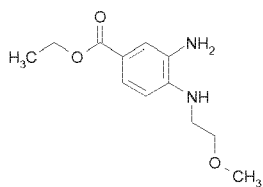


In Analogie zur Herstellung von Intermediat 2 wurde aus Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und Propan-2-amin zunächst Ethyl-4-(isopropylamino)-3-nitrobenzoat hergestellt, welches dann analog der Herstellung von Intermediat 4 an Palladium mit Wasserstoff zur Titelverbindung umgesetzt wurde.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.18 (d, 6H), 1.26 (t, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.18 (q, 2H), 4.80 – 5.30 (br., 3H), 6.46 (d, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 2H).

Intermediat 29

Ethyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoat

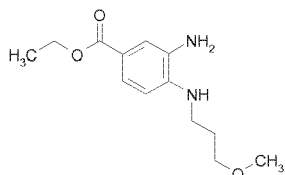


Ethyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoat wurde analog Intermediat 4 aus Ethyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]-3-nitrobenzoat durch Reduktion mit Wasserstoff an Palladium hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), 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 nicht angegeben.

5 Intermediat 30

Ethyl-3-amino-4-[(3-methoxypropyl)amino]benzoat



In Analogie zu Intermediat 2 wurden zunächst aus 1.0 g (4.4 mmol) Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 0.62 g (7.0 mmol) 3-Methoxypropan-1-amin 1.20 g (88%) Ethyl-4-[(3-methoxypropyl)amino]-3-nitrobenzoat hergestellt, welches dann analog Intermediat 4 mit Wasserstoff an Palladium hydriert wurde. Das so hergestellte Rohmaterial der

Ethyl-4-[(3-methoxypropyl)amino]-3-nitrobenzoat

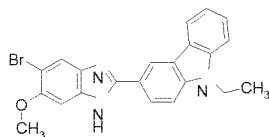
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.26 - 1.38 (m, 3H), 1.88 (quin, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.42 - 3.50 (m, 4H), 4.29 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.94 - 8.01 (m, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.70 (t, 1H).

Ethyl-3-amino-4-[(3-methoxypropyl)amino]benzoat

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.26 (t, 3H), 1.82 (quin, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), NH und NH₂ nicht angegeben.

Intermediat 31

3-(5-Brom-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol



25

4.81 g (19.5 mmol) 4-Brom-5-methoxy-2-nitroanilin wurden in einer Mischung aus 58 ml Ethanol und 39 ml Wasser gelöst, anschließend mit 1.2 ml Essigsäure und 5.44 g (97.3 mmol) Eisenpulver versetzt und dann 2h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde über Celite filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt (4-Brom-5-methoxybenzol-1,2-diamin, 4.92 g) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

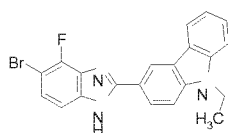
30

12.92 g (68.0 mmol) Natriumdisulfit wurden in 15 ml Wasser gegeben, 5 min bei RT gerührt und dann mit einer Lösung von 5.06 g (22.7 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 15 ml THF versetzt. Danach wurden 4.92 g (22.7 mmol) 4-Brom-5-methoxybenzol-1,2-diamin in 15 ml THF hinzugefügt, 10 min bei RT gerührt und anschließend 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt. So wurden 5.87 g (57%) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.36 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 7.12 – 7.41 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.64 – 7.88 (m, 3H), 8.20-8.27 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 12.73 – 13.00 (br, 1H).

Intermediat 32

- 3-(5-Brom-4-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol

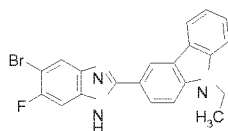


In Analogie zu Beispiel 31 wurde ausgehend von 4-Brom-3-fluor-2-nitroanilin zuerst 4-Brom-3-fluorbenzol-1,2-diamin hergestellt, welches anschließend mit 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd zu 3-(5-Brom-4-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol umgesetzt wurde.

- ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.36 (t, 3H), 4.51 (q, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.53 (td, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.23 - 8.34 (m, 2H), 9.01 (s., 1H), 13.31 (br. s., 1H).

Intermediat 33

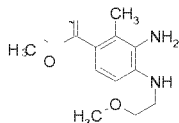
- 3-(5-Brom-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol



- In Analogie zu Beispiel 31 wurde ausgehend von 4-Brom-5-fluor-2-nitroanilin zuerst 4-Brom-5-fluorbenzol-1,2-diamin hergestellt. Dieses wurde anschließend mit 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd zu 3-(5-Brom-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol umgesetzt und direkt in weiteren Stufen eingesetzt.

Intermediat 34

Methyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]-2-methylbenzoat



27.5 g (0.12 mol) eines Gemisches aus Methyl-4-chlor-2-methyl-5-nitrobenzoat und
 5 Methyl-4-chlor-2-methyl-3-nitrobenzoat, hergestellt nach M. Baumgarth et al., J. Med.
 Chem. **1997**, 40, 2017-2034, wurden in 50 ml DMSO gegeben, mit 31 ml (0.36 mol) 2-
 Methoxyethanamin versetzt und 25 h bei 80° C gerührt. Dann wurde mit Wasser
 versetzt, mehrfach mit DCM extrahiert und die gesammelten organischen Phasen
 eingedampft. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (Hexan/DCM 1:0
 10 → 0:1) aufgetrennt. Auf diese Weise wurden 9.3 g (29%) Methyl-4-[(2-
 methoxyethyl)amino]-2-methyl-3-nitrobenzoat und 15.5 g (49%) Methyl-4-[(2-
 methoxyethyl)amino]-2-methyl-5-nitrobenzoat erhalten.

Methyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]-2-methyl-3-nitrobenzoat

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.37 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.36 (q, 2H), 3.47 (t,
 15 2H), 3.77 (s, 3H), 6.42 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H).

Methyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]-2-methyl-5-nitrobenzoat

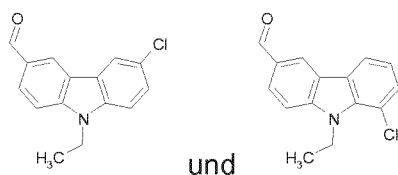
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 2.55 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.56 - 3.62 (m, 4H),
 3.79 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 8.39 - 8.44 (m, 1H), 8.64 (s, 1H).

20 3.33 g (12.4 mmol) Methyl-4-[(2-methoxyethyl)amino]-2-methyl-3-nitrobenzoat wurden
 in 80 ml THF/Methanol (1:1) gelöst und unter Normaldruck an Palladium (10%ig auf
 Kohlenstoff) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. So
 wurden 2.85 g (92%) rohes Methyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]-2-methylbenzoat
 erhalten, welches ohne weitere Reinigung in folgende Stufen eingesetzt wurde.

25 ¹H-NMR (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).

Intermediat 35 und Intermediat 36

6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-
 30 carbaldehyd



15.0 g (67.2 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 9.9 g (73.9 mmol) N-Chlor-succinimid (NCS) wurden in 228 ml Acetonitril gegeben und 24 h bei RT gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand in 340 ml DCM aufgenommen und anschließend mit 300 ml n-Hexan versetzt. Der Niederschlag wurde
5 abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft und der Eindampfrückstand chromatographisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 8:2 → 7:3) gereinigt. So wurden 11.4 g (66%) 6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 4.8 g (25%) 8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd erhalten.

6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd

10 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.33 (t, 3H), 4.51 (q, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.69 - 7.87 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.05 (s, 1H).

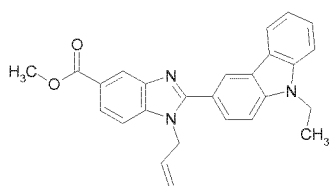
8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.40 (t, 3H), 4.83 (q, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H), 10.08 (s, 1H).

15

Beispiel 1

Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



20 Zur einer Lösung von 1.5 g (4.1 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat in 50 ml DMF wurden unter Argon zunächst 179 mg (4.45 mmol) Natriumhydrid (60%ige Mineralöldispersion) gegeben, anschließend 30 min bei RT gerührt und dann mit 0.42 ml (4.87 mmol) Allylbromid versetzt. Nach 30 h wurden 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugefügt und das Gemisch
25 mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde zunächst chromatographisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt und das so erhaltene Rohprodukt (1.46 g) mittels präparativer HPLC aufgetrennt. Auf diese Weise wurden 613 mg (37%) Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 457 mg (28%) Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat erhalten.
30

Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

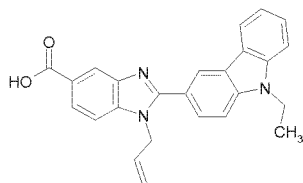
¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 1.48 (t, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.43 (q, 2H), 4.89 - 4.98 (m, 2H), 5.19 (d, 1H), 5.42 (d, 1H), 6.17 (ddt, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43 - 7.57 (m, 3H), 7.88 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.56 (dd, 2H).

5 Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 1.49 (3H), 3.97 (3H), 4.44 (2H), 4.92-5.02 (2H), 5.21 (1H), 5.44 (1H), 6.12-6.29 (1H), 7.28-7.32 (1H), 7.44-7.59 (3H), 7.83-7.95 (2H), 8.05 (1H), 8.13 (2H), 8.58 (1H).

10 Beispiel 2

1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

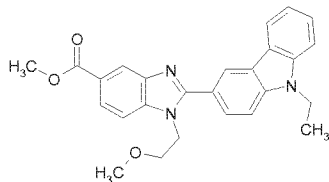


575 mg (1.40 mmol) Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in einer Mischung aus 7.5 ml Ethanol und 3 ml Dichlormethan gelöst, mit 11.2 ml 1.0 M Natronlauge versetzt und für 20 h auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde mit 1 M Salzsäure auf pH 2 angesäuert, mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen bis zur Trockene eingengt. So wurden 389 mg (70%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 4.57 (q, 2H), 5.12 - 5.42 (m, 3H), 5.35 (d, 1H), 6.13 - 6.28 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.58 (td, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 3H), 8.11 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.60 - 14.10 (1H).

Beispiel 3

Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 3.0 g (8.12 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 1.15 ml (12.18 mmol) 2-Bromomethyl-methylether 721 mg (21%) der Titelverbindung und 761 mg (22%) des isomeren Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat erhalten.

30 Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

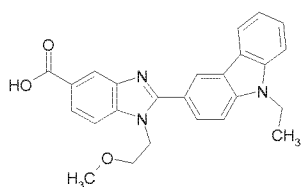
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d), δ [ppm]= 1.50 (t, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.92 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d), δ [ppm]= 1.50 (3H), 3.34 (3H), 3.88 (2H), 3.99 (3H), 4.44 (2H), 4.56 (2H), 7.28-7.33 (1H), 7.45-7.58 (3H), 7.85 (1H), 7.97 (1H), 8.04 (1H), 8.14 (1H), 8.24 (1H), 8.67 (1H)

Beispiel 4

10 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



Variante A

In Analogie zu Beispiel 2 wurden aus 685 mg (1.60 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat 93 mg (14%) der Titelverbindung erhalten.

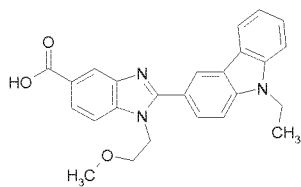
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.53 (q, 2H), 4.59 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (t, 2H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 8.24 - 8.30 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 12.40 - 13.00 (1H).

20

Beispiel 4

Variante B

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



25 4.78 g (25.19 mmol) Natriumdisulfit wurden in 11 ml Wasser gegeben und dann mit einer Lösung von 2.5 g (11.20 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 25 ml THF versetzt. Danach wurden 3.53 g (16.80 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure in 10 ml THF hinzugefügt, 10 min bei RT gerührt und anschließend 2.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das

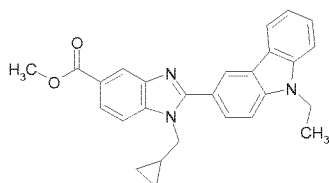
30 Reaktionsgemisch mit 7.5 ml Wasser versetzt, mit 1M Salzsäure auf pH 2 angesäuert

und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Nach Digerieren des Eindampfrückstandes mit Ethylacetat erhielt man 3.99 g (86%) der Titelverbindung.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.53 (q, 2H), 4.59 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (t, 2H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 8.24 - 8.30 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 12.40 - 13.00 (1H).

Beispiel 5

- 10 Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

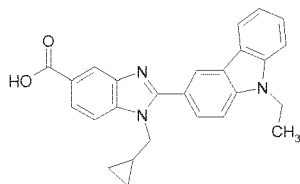


- In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 20.4 g (8.12 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 6.5 ml (66.3 mmol) (Brommethyl)cyclopropan 7.04 g (30%) der Titelverbindung und 5.96 g (25%) des isomeren Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat erhalten.
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.11 - 0.21 (m, 2H), 0.31 - 0.42 (m, 2H), 1.00 - 1.12 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.38 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.48 - 7.59 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.97 (m, 4H), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 8.64 (d, 1H).

- 20 Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.16 (q, 2H), 0.31 - 0.42 (m, 2H), 0.99 - 1.13 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 2H), 7.87 - 7.95 (m, 2H), 8.28 - 8.37 (m, 2H), 8.66 (d, 1H).

25 Beispiel 6

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

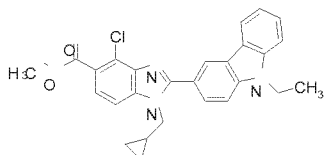


- In Analogie zu Beispiel 4 / Variante A wurden aus 7.04 g (16.62 mmol) Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat 4.99 g (73%) der Titelverbindung erhalten.
- 30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.14 - 0.22 (m, 2H), 0.33 - 0.43 (m, 2H), 1.02 - 1.14 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 4.40 (d, 2H), 4.54 (q, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 - 7.99 (m, 4H), 8.26 - 8.35 (m, 2H), 8.66 (d, 1H), 12.50 - 13.20 (1H).

5 Beispiel 7

Methyl-4-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

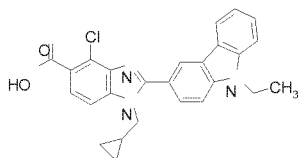


200 mg (0.38 mmol) (3-[5-Brom-4-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9-ethyl-9H-carbazol wurden in 11 ml Methanol/DMSO (10:1) gelöst, mit 108 mg Bis(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid und 130 μl Triethylamin versetzt, und unter Kohlenmonoxid, bei 12.5bar und 100 $^{\circ}\text{C}$, 48 h in einem Autoklaven gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, eingengt, mit Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der so erhaltene Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt. So wurden 123 mg (68%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.16 (q, 2H), 0.33 - 0.39 (m, 2H), 0.99 - 1.10 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.39 (d, 2H), 4.54 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 3H), 7.89 - 7.93 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.65 (d, 1H).

Beispiel 8

4-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

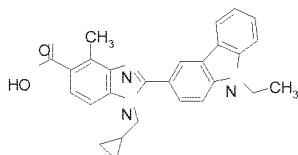


115 mg (0.25 mmol) Methyl-4-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 2.5 ml Methanol vorgelegt, dann mit 0.3 ml 2M Natronlauge versetzt und 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 2M Salzsäure auf pH 3 angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde filtriert, eingengt und das so erhaltene Rohprodukt mittels HPLC aufgereinigt. Es wurden 88 mg (75%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.15 (q, 2H), 0.31 - 0.40 (m, 2H), 0.97 - 1.11 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 4.38 (d, 2H), 4.54 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 12.95 – 13.20 (1H).

5 Beispiel 9

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



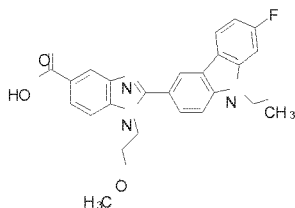
800 mg (3.41 mmol) Methyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-2-methylbenzoat und
 381 mg (1.71 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd wurden in 32 ml Eisessig
 gegeben und unter Luftzufuhr 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die
 Mischung eingeeengt und das so gewonnene rohe Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-
 ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (1.4 g) ohne weitere
 Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

1.4 g (3.2 mmol) rohes Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-
 methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 9 ml Methanol vorgelegt, dann mit 4.3
 ml 2M Natronlauge versetzt und 5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde
 mit Essigsäure auf pH 3 angesäuert, das ausgefallene Produkt abgetrennt und mittels
 präparativer HPLC aufgereinigt. Es wurden 227 mg (17%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.10 - 0.16 (m, 2H), 0.30 - 0.39 (m, 2H), 1.00 -
 1.08 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.32 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.48 -
 7.59 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.90 (m, 3H), 8.31 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 12.2 – 13.10
 (1H).

25 Beispiel 10

2-(9-Ethyl-7-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



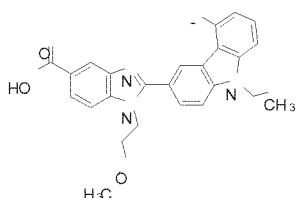
177 mg (2.25 mmol) Natriumdisulfit wurden in 0.5 ml Wasser gegeben und dann mit
 einer Lösung von 100 mg (0.41 mmol) 9-Ethyl-8-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 1.0
 ml THF versetzt. Danach wurden 131 mg (0.62 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)-

amino]benzoesäure in 0.5 ml THF hinzugefügt, 10 min bei RT gerührt und anschließend 1 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml Wasser versetzt, mit 1M Salzsäure auf pH 2 angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Nach Aufreinigung mittels HPLC wurden 68 mg (38%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.36 (t, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.47 - 4.61 (m, 4H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.79 (t, 2H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 8.26 - 8.31 (m, 2H), 8.66 (d, 1H), 12.65 – 12.80 (1H).

Beispiel 11

2-(9-Ethyl-5-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

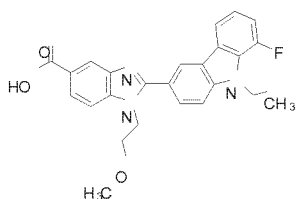


177 mg (2.25 mmol) Natriumdisulfit wurden in 0.5 ml Wasser gegeben und dann mit einer Lösung von 100 mg (0.41 mmol) 9-Ethyl-5-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 1.0 ml THF versetzt. Danach wurden 131 mg (0.62 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure in 0.5 ml THF hinzugefügt, 10 min bei RT gerührt und anschließend 1 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml Wasser versetzt, mit 1M Salzsäure auf pH 2 angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Nach Aufreinigung mittels HPLC wurden 32 mg (18%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 4.53 - 4.61 (m, 4H), 7.08 (dd, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 12.72 (s, 1H).

Beispiel 12

2-(9-Ethyl-8-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

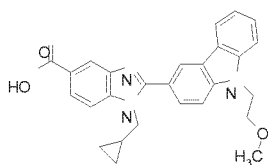


177 mg (2.25 mmol) Natriumdisulfit wurden in 0.5 ml Wasser gegeben und dann mit einer Lösung von 100 mg (0.41 mmol) 9-Ethyl-8-fluor-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 1.0 ml THF versetzt. Danach wurden 131 mg (0.62 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure in 0.5 ml THF hinzugefügt, 10 min bei RT gerührt und anschließend 1 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml Wasser versetzt, mit 1M Salzsäure auf pH 2 angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Nach Aufreinigung mittels HPLC wurden 51 mg (28%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.42 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.55 - 4.66 (m, 4H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.60 - 12.90 (1H).

Beispiel 13

1-(Cyclopropylmethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

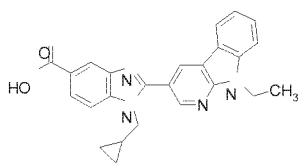


In Analogie zu Beispiel 9 wurden aus 67 mg (0.27 mmol) 9-(2-Methoxyethyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 109 mg (0.53 mmol) 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure 19 mg (19%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 0.17 - 0.26 (m, 2H), 0.50 - 0.59 (m, 2H), 1.15 - 1.30 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.57 (t, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H), 8.11 - 8.18 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 12.35 - 12.85 (1H).

Beispiel 14

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



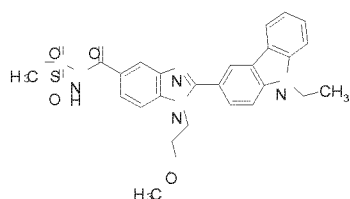
48 mg (0.21 mmol) 9-Ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-carbaldehyd und 88 mg (0.43 mmol) 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure wurden in 4 ml Eisessig gegeben und unter Luftzufuhr 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die

Mischung eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt. Auf diese Weise wurden 24 mg (25%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.18 (q, 2H), 0.34 - 0.41 (m, 2H), 1.02 – 1.12 (1H), 1.42 (t, 3H), 4.39 (d, 2H), 4.61 (q, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83
5 - 7.88 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 12.40 – 12.85 (1H).

Beispiel 15

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-
10 carboxamid

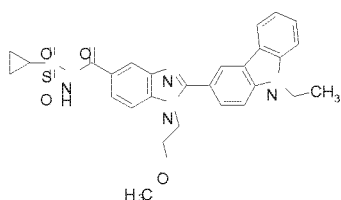


100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-
5-carbonsäure wurden für 2 h in einer Mischung aus 0.11 ml (1.45 mmol) Thionylchlorid
und 4 ml Toluol zum Rückfluss erhitzt und anschließend eingeengt. Der Rückstand
15 wurde in 4 ml Dichlormethan aufgenommen und bei 0 °C zu einer Mischung aus 16 mg
(0.36 mmol) Natriumhydrid (60%ige Mineralöldispersion) und 104 mg (1.08 mmol)
Methansulfonamid in 2 ml DMF getropft. Nach Erwärmen auf RT wurde mit 1M
Salzsäure vorsichtig bis pH 3 angesäuert und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die
organische Phase wurde eingeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC
20 aufgereinigt. Auf diese Weise wurden 25 mg (21%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (t,
2H), 4.50 - 4.63 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (dd, 2H), 7.88 -
7.99 (m, 2H), 8.24 - 8.36 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 12.09 (br. s., 1H).

25 Beispiel 16

N-(Cyclopropylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-
benzimidazol-5-carboxamid

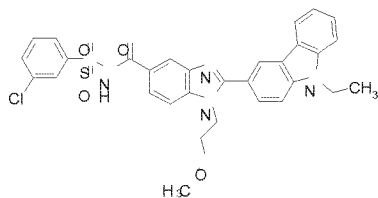


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 300 mg (0.73 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure 200 mg (51%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.11 - 1.22 (m, 4H), 1.38 (t, 3H), 3.13 (s, 3H),
 5 3.16 - 3.23 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.03 (br. s., 1H).

Beispiel 17

10 N-[(3-Chlorphenyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

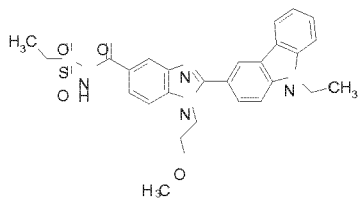


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure 10 mg (9%) der Titelverbindung
 15 erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.77 - 7.89 (m, 4H), 7.93 - 8.02 (m, 3H), 8.26 - 8.30 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 12.45 - 13.00 (1H).

20 Beispiel 18

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(ethylsulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

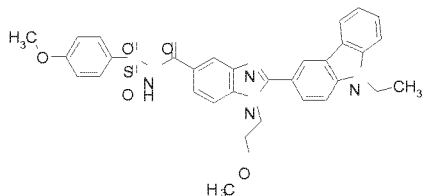


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure 45 mg (44%) der Titelverbindung
 25 erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.29 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.68 (d, 1H),
 30 11.98 (br. s., 1H).

Beispiel 19

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

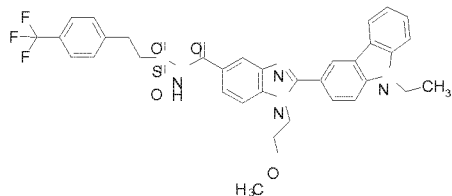


- 5 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure 45 mg (38%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.48 - 4.62 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.69 (d, 1H),
 10 7.76 - 7.83 (m, 3H), 7.91 - 8.01 (m, 3H), 8.24 - 8.29 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 12.33 (br. s., 1H).

Beispiel 20

- 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-({2-[4-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}sulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

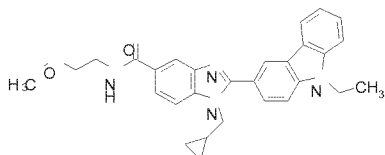


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure 70 mg (53%) der Titelverbindung erhalten.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.19 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 3H), 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.69 (d, 1H), 11.90 - 12.20 (1H).

25 Beispiel 21

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

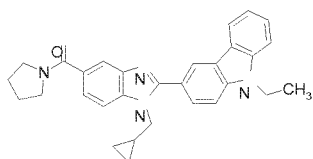


Nacheinander wurden 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure, 70 mg (0.37 mmol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDCI), 56 mg (0.37 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol (HOBt-hydrat), 221 mg (1.71 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 92 mg (1.22 mmol) 2-Methoxyethanamin in 4.6 ml DMF gegeben und 3 h bei RT gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch eingeengt, mit DMSO digeriert, filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC getrennt. Auf diese Weise wurden 65 mg (56%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.16 (q, 2H), 0.32 - 0.40 (m, 2H), 1.05 (d, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46 - 3.52 (m, 4H), 4.36 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.74 - 7.91 (m, 4H), 8.24 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.48 - 8.55 (m, 1H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 22

[1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](pyrrolidin-1-yl)methanon

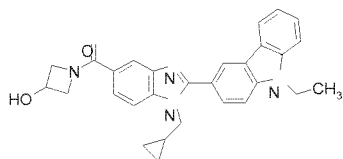


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 86 mg (1.22 mmol) Pyrrolidin 50 mg (44%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.16 (q, 2H), 0.33 - 0.42 (m, 2H), 1.01 - 1.14 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.87 (d, 4H), 3.47 - 3.56 (m, 4H), 4.35 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.44 - 7.56 (m, 2H), 7.66 - 7.91 (m, 5H), 8.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 23

[1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](3-hydroxyazetidin-1-yl)methanon



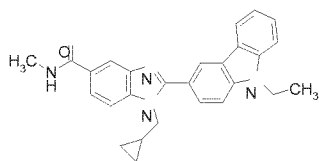
In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 40 mg (1.22 mmol) 3-Hydroxyazetidinhydrochlorid 65 mg (54%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.16 - 0.22 (m, 2H), 0.36 - 0.43 (m, 2H), 1.05 - 1.14 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.85 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 4.30 (br. s., 1H), 4.40 (d, 2H), 4.50 - 4.60 (m, 4H), 5.55 - 5.95 (1H), 7.28 (t, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 2H), 7.82 - 7.96 (m, 4H), 8.30 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

5

Beispiel 24

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid

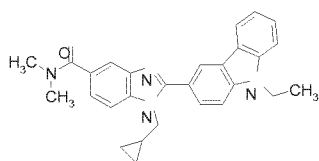


10 In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und Methylamin 60 mg (58%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.13 - 0.18 (m, 2H), 0.33 - 0.39 (m, 2H), 1.01 - 1.12 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 2.84 (d, 3H), 4.35 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 1H),
15 7.53 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 - 7.90 (m, 4H), 8.21 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.43 (q, 1H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 25

20 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid

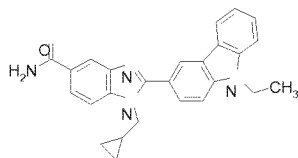


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und Dimethylamin 55 mg (51%) der Titelverbindung erhalten.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 0.17 (q, 2H), 0.34 - 0.42 (m, 2H), 1.02 - 1.14 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.02 (s, 6H), 4.35 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.66 - 7.83 (m, 4H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 26

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

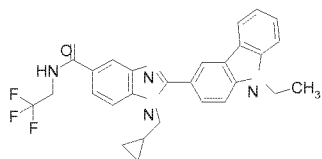


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 65 mg (1.22 mmol) Ammoniumchlorid 70 mg (69%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.13 - 0.19 (m, 2H), 0.33 - 0.40 (m, 2H), 1.00 - 1.12 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 4.36 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.74 - 7.83 (m, 2H), 7.84 - 7.91 (m, 2H), 7.99 (br. s., 1H), 8.25 - 8.33 (m, 2H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 27

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

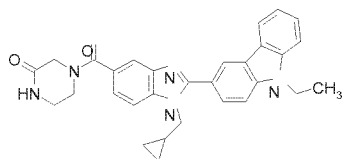


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 121 mg (1.22 mmol) 2,2,2-Trifluoethanamin 100 mg (83%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.12 - 0.20 (m, 2H), 0.31 - 0.40 (m, 2H), 0.99 - 1.12 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 4.06 - 4.21 (m, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.54 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 - 7.92 (m, 4H), 8.27 - 8.33 (m, 2H), 8.63 (d, 1H), 9.08 (t, 1H).

Beispiel 28

4-[[1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]piperazin-2-on

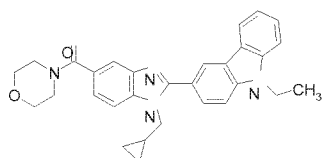


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 122 mg (1.22 mmol) Piperazin-2-on 45 mg (37%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.17 (q, 2H), 0.33 - 0.42 (m, 2H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.20 - 3.30 (m, 1H), 3.60 - 3.80 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 3H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.63 (d, 1H).

Beispiel 29

[1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](morpholin-4-yl)methanon

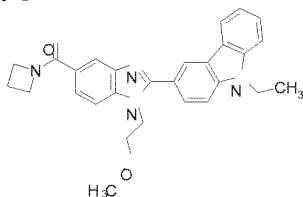


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 106 mg (1.22 mmol) Morpholin 70 mg (60%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.13 - 0.20 (m, 2H), 0.33 - 0.41 (m, 2H), 1.01 - 1.15 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 3.49 - 3.71 (m, 8H), 4.36 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 2H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 30

Azetidin-1-yl[2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanon

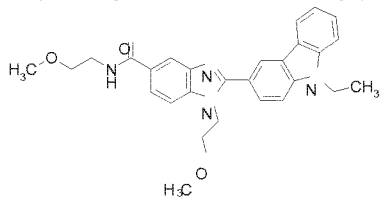


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 69 mg (1.22 mmol) Azetidin 33 mg (28%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.29 (2H), 3.15 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.09 (br., 2H), 4.40 (br., 2H), 4.48 - 4.61 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 7.66 - 7.83 (m, 3H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

Beispiel 31

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-bis(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

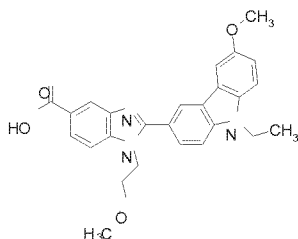


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 91 mg (1.21 mmol) 2-Methoxyethanamin 33 mg (29%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.48 - 4.61 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.86 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.21 - 8.30 (m, 2H), 8.48 - 8.55 (m, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 32

2-(9-Ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

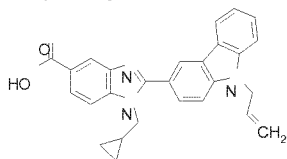


84 mg (0.44 mmol) Natriumdisulfit wurden in 1 ml Wasser gegeben, 5 min bei RT gerührt und dann mit einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) 9-Ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd in 1 ml THF versetzt. Danach wurden 62 mg (0.30 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure in 1 ml THF hinzugefügt, 10 min bei RT gerührt und anschließend 1 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden eingengt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt. So wurden 20 mg (14%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.35 (t, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.60 (br., 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.84 - 7.97 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.00 - 13.30 (1H).

Beispiel 33

2-(9-Allyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

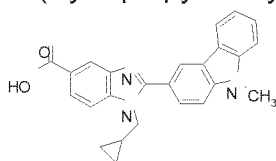


In Analogie zu Beispiel 9 wurden aus 57 mg (0.24 mmol) 9-Allyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 100 mg (0.49 mmol) 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure 19 mg (18%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 0.18 - 0.27 (m, 2H), 0.50 - 0.60 (m, 2H), 1.23 (t, 1H), 4.29 (d, 2H), 5.00 (d, 2H), 5.12 (dd, 1H), 5.24 (dd, 1H), 6.06 (ddt, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.12 - 8.19 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 34

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

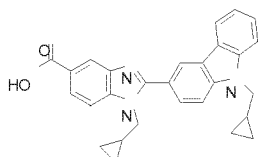


In Analogie zu Beispiel 32 wurden aus 101 mg (0.49 mmol) 9-Methyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 150 mg (0.73 mmol) 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure 55 mg (28%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.13 (q, 2H), 0.31 - 0.39 (m, 2H), 0.97 - 1.12 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.37 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 - 7.84 (m, 2H), 7.87 - 7.94 (m, 2H), 8.25 - 8.34 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 12.35 - 13.00 (1H).

Beispiel 35

1-(Cyclopropylmethyl)-2-[9-(cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



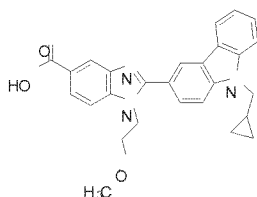
In Analogie zu Beispiel 9 wurden aus 60 mg (0.24 mmol) 9-(Cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 100 mg (0.49 mmol) 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure 14 mg (13%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 0.19 - 0.27 (m, 2H), 0.38 - 0.66 (m, 6H), 1.17 - 1.30 (m, 1H), 1.31 - 1.47 (m, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 4H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.40 - 7.61 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.08 - 8.19 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), COOH nicht angegeben.

5

Beispiel 36

2-[9-(Cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

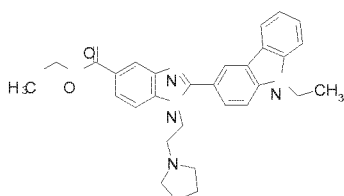


- 10 In Analogie zu Beispiel 9 wurden aus 59 mg (0.24 mmol) 9-(Cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 100 mg (0.48 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure 6 mg (6%) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d), δ [ppm]= 0.42 - 0.49 (m, 2H), 0.56 - 0.65 (m, 2H), 1.33 - 1.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.47 - 7.62 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 1H), 8.61 - 8.71 (m, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 37

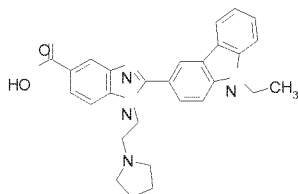
- 20 Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat



- In Analogie zu Beispiel 4 / Variante B wurden aus 569 mg (2.55 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 1.14 g (3.8 mmol) rohem Ethyl-3-amino-4-[[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino]benzoat 1.6 g (87%) der Titelverbindung erhalten.
- 25 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.33 (t, 6H), 1.46 (t, 4H), 2.20 (br. s., 4H), 2.75 (t, 2H), 4.32 (q, 2H), 4.47 - 4.54 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 2H), 7.89 (ddd, 2H), 8.21 - 8.26 (m, 2H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 38

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

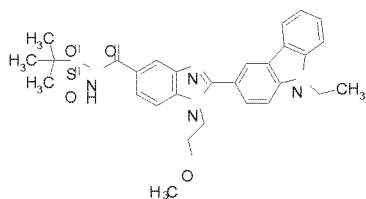


In Analogie zu Beispiel 2 wurden aus 1.5 g (3.1 mmol) Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat durch Verseifung mit Natronlauge 0.59 g (42%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 1.47 - 1.54 (m, 4H), 2.25 (br., 4H), 2.79 (t, 2H), 4.48 - 4.58 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 8.24 - 8.30 (m, 2H), 8.66 (d, 1H), 12.20 - 13.30 (br., 1H).

Beispiel 39

N-(tert-Butylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

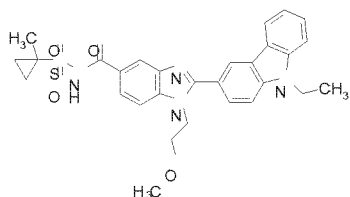


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 149 mg (1.09 mmol) 2-Methylpropan-2-sulfonamid 72 mg (55%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.13 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.53 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 11.52 (br. s., 1H).

Beispiel 40

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

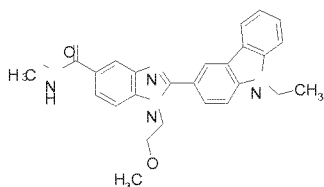


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 147 mg (1.09 mmol) 1-Methylcyclopropansulfonamid 46 mg (35%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.98 - 1.03 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.50 - 1.55 (m, 5H), 3.13 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.84 (dd, 2H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 11.84 (br. s., 1H).

Beispiel 41

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid

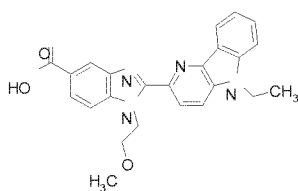


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 38 mg (1.3 mmol) Methylamin-Hydrochlorid 10 mg (10%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.84 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.49 - 4.60 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.84 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 42

2-(5-Ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

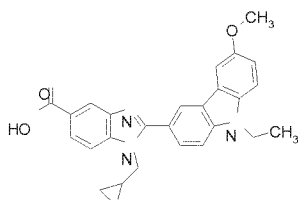


In Analogie zu Beispiel 14 wurden aus 50 mg (0.22 mmol) 5-Ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-carbaldehyd und 141 mg (0.67 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure 9 mg (9%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.39 (t, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 4.57 (q, 2H), 5.19 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.90 - 7.95 (m, 1H), 8.26 - 8.33 (m, 3H), 8.51 (d, 1H), 12.65 - 12.82 (br., 1H).

Beispiel 43

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



5

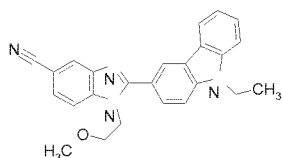
67 mg (0.30 mmol) Ethyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoat und 38 mg (0.15 mmol) 9-Ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-carbaldehyd wurden in 1.4 ml Eisessig gegeben und unter Luftzufuhr 1 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumchloridlösung gegeben, der entstandene Niederschlag zunächst abgetrennt (40 mg) und dann mittels präparativer HPLC gereinigt. Auf diese Weise wurden 13 mg (9%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.15 (q, 2H), 0.30 - 0.39 (m, 2H), 0.99 - 1.10 (m, 1H), 1.35 (t, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.39 (d, 2H), 4.44 - 4.55 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.80 - 7.94 (m, 4H), 8.27 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.77 (br. s., 1H).

15

Beispiel 44

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonitril



Eine Mischung aus 500 mg (1.1 mmol) 3-[5-Brom-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9-ethyl-9H-carbazol, 124 mg (1.1 mmol) Zinkcyanid und 64 mg (0.06 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in 10 ml DMF wurden unter Argon 16 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde zum Reaktionsgemisch Wasser hinzugefügt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, eingeeengt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Ethylacetat 1:0 -> 2:3). So wurden 350 mg (80%) der Titelverbindung erhalten.

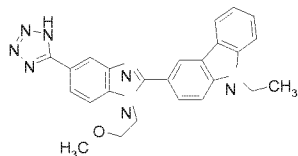
25

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.37 (t, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.53 (d, 2H), 4.62 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (dt, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 2H), 8.21 - 8.30 (m, 2H), 8.69 (d, 1H).

30

Beispiel 45

9-Ethyl-3-[1-(2-methoxyethyl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9H-carbazol

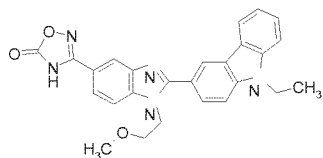


Eine Mischung aus 25 mg (0.11 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-
 5 1H-benzimidazol-5-carbonitril, 89 mg (1.4 mmol) Natriumazid und 73 mg (1.4 mmol)
 Ammoniumchlorid in 1.5 ml DMF wurde in der Mikrowelle für 3h auf 150 °C erhitzt
 (maximale Einstrahlung 30 Watt). Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung
 filtriert und das Filtrat mittels präparativer HPLC aufgereinigt. So wurden 11 mg (20%)
 der Titelverbindung erhalten.

10 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.48 -
 4.65 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 - 8.03 (m, 3H),
 8.28 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), NH nicht angegeben.

Beispiel 46

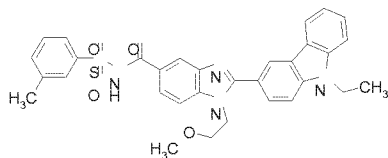
15 3-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-1,2,4-
 oxadiazol-5(4H)-on



Eine Mischung aus 100 mg (0.25 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-
 methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonitril, 106 mg (1.52 mmol)
 20 Hydroxylammoniumchlorid und 0.25 ml (1.77 mmol) Triethylamin wurde in 4 ml Ethanol
 für 2.5h zum Rückfluss erhitzt und danach im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde
 anschließend in 10 ml DMF aufgenommen, 0.03 ml (0.33 mmol) Ethylchlorocarbonat
 und 0.09 ml Triethylamin hinzugefügt und für 11.5 h auf 95 °C erhitzt. Nach dem
 Abkühlen wurde mit Wasser und Ethylacetat versetzt und vom ausgefallenen
 25 Niederschlag abfiltriert. Die organische Phase wurde eingeengt und mittels präparativer
 HPLC aufgereinigt. Auf diese Weise wurden 30 mg (24%) der Titelverbindung erhalten.
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.48 -
 4.63 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.73 - 7.83 (m, 2H), 7.86 - 7.90 (m,
 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 12.20 - 13.00 (1H)..

Beispiel 47

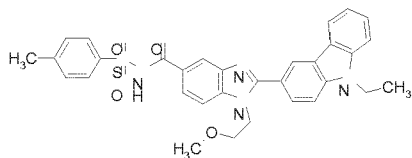
2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(3-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid



- 5 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 80 mg (70%) der Titelverbindung erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.49 - 4.61 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.30 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 12.30 - 12.55 (br. s., 1H).
- 10

Beispiel 48

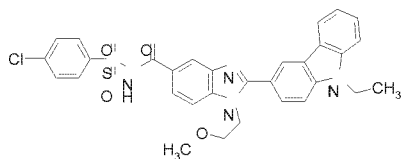
2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid



- 15 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 60 mg (54%) der Titelverbindung erhalten.
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.49 - 4.61 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 3H), 7.90 - 7.96 (m, 3H), 8.25 - 8.29 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 12.31 - 12.52 (br. s., 1H).
- 20

Beispiel 49

- 25 N-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

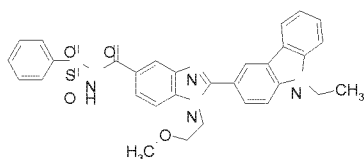


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 20 mg (17%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 4.49 - 4.63 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 3H), 7.79 - 7.86 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.04 (d, 2H), 8.25 - 8.30 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 12.37 - 12.90 (br. s., 1H).

Beispiel 50

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(phenylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

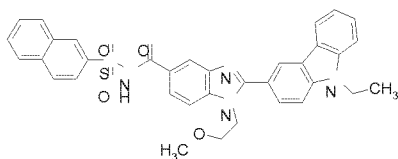


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 40 mg (37%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.49 - 4.61 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 4H), 7.77 - 7.84 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 2H), 8.25 - 8.30 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 12.37 - 12.60 (br. s., 1H).

Beispiel 51

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

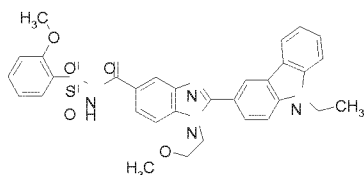


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 50 mg (41%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.49 - 4.61 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.66 - 7.84 (m, 6H), 7.93 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 - 8.31 (m, 3H), 8.67 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.45 - 12.77 (br. s., 1H).

Beispiel 52

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

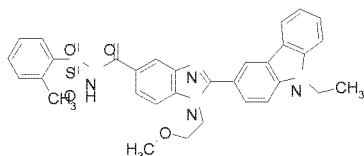


- 5 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 60 mg (51%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.49 - 4.61 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.65 - 7.71 (m, 2H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.94 (td, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.40 (br. s., 1H).

Beispiel 53

- 15 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

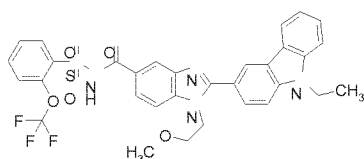


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 70 mg (0.17 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 32 mg (32%) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 4.49 - 4.63 (m, 4H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.39 - 7.63 (m, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.87 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.47 - 12.81 (br. s., 1H).

25 Beispiel 54

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-{[2-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl}-1H-benzimidazol-5-carboxamid

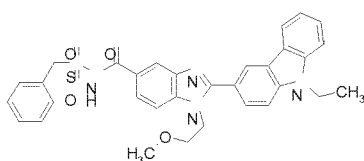


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 15 mg (12%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.50 - 4.64 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 7.50 - 7.67 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.79 - 7.91 (m, 4H), 7.96 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.73 – 13.17 (br. s., 1H).

Beispiel 55

N-(Benzylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

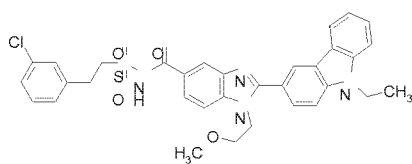


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 50 mg (43%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.50 - 4.63 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 5H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 11.89 – 12.02 (br. s., 1H).

Beispiel 56

N-[[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

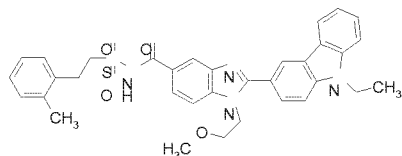


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 25 mg (21%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.08 - 3.15 (m, 5H), 3.72 (t, 2H), 3.87 - 3.94 (m, 2H), 4.50 - 4.64 (m, 4H), 7.22 - 7.34 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.69 (d, 1H), 11.97 – 12.18 (br. s., 1H).

Beispiel 57

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(2-methylphenyl)ethyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

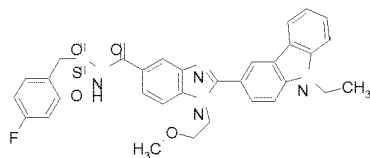


- 5 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 50 mg (42%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.03 - 3.09 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.76 - 3.82 (m, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.61 (t, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 3H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (t, 2H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.04 - 12.23 (br. s., 1H).

Beispiel 58

- 15 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[(4-fluorbenzyl)sulfonyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

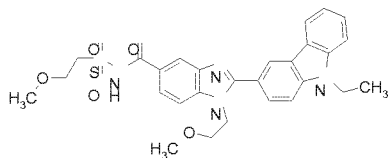


- In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 60 mg (51%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.53 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 3H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 11.89 - 12.06 (br. s., 1H).

Beispiel 59

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methoxyethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

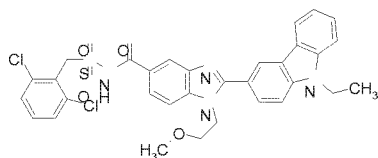


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 70 mg (66%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 3.75 - 3.85 (m, 4H), 4.54 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 11.97 - 12.18 (br. s., 1H).

Beispiel 60

N-[(2,6-Dichlorbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

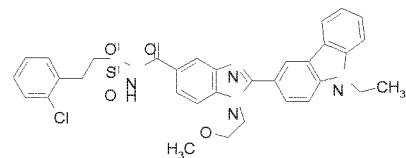


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 40 mg (66%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.50 - 4.63 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.22 - 12.43 (br. s., 1H).

Beispiel 61

N-[[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

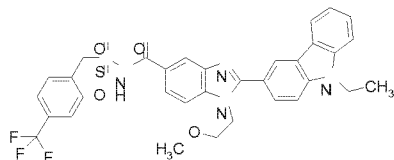


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 60 mg (48%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.17 - 3.23 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.81 - 3.88 (m, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.61 (t, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 3H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.85 (m, 2H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.08 - 12.23 (br. s., 1H).

Beispiel 62

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[4-(trifluormethyl)benzyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

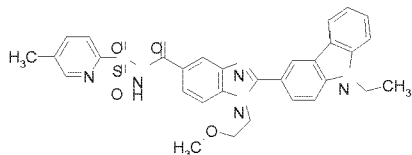


- 5 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 40 mg (32%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.61 (t, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 4H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 8.26 - 8.31 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 11.93 - 12.14 (br. s., 1H).

Beispiel 63

- 15 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(5-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

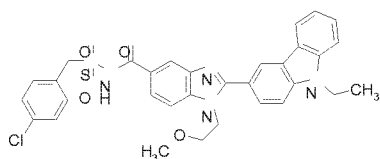


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 70 mg (0.17 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 32 mg (32%) der Titelverbindung erhalten.

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 4.48 - 4.63 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 3H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.06 - 8.11 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.53 - 12.92 (br. s., 1H).

25 Beispiel 64

N-[(4-Chlorbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

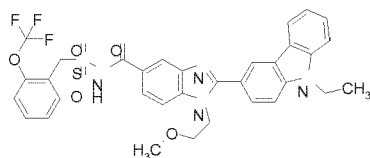


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 70 mg (0.17 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 55 mg (52%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.49 - 4.65 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 - 7.98 (m, 4H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.69 (d, 1H), 11.87 - 12.14 (br. s., 1H).

Beispiel 65

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(trifluormethoxy)benzyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

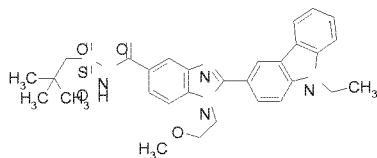


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 70 mg (0.17 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 10 mg (9%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.49 - 4.63 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.79 - 7.86 (m, 2H), 7.88 - 7.98 (m, 2H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 12.04 - 12.20 (br. s., 1H).

Beispiel 66

N-[(2,2-Dimethylpropyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

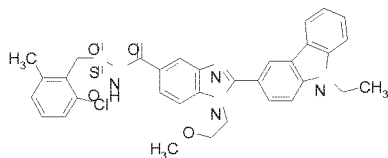


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 30 mg (22%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.15 (s, 9H), 1.37 (t, 3H), 3.12 - 3.14 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.05 (br. s., 1H).

Beispiel 67

N-[(2-Chlor-6-methylbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

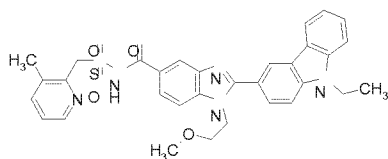


- 5 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 70 mg (0.17 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 20 mg (18%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.49 - 4.65 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 7.24 - 7.39 (m, 4H), 7.53 (t, 1H), 7.70 (d, 1H),
 10 7.79 - 7.88 (m, 2H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.22 - 12.43 (br. s., 1H).

Beispiel 68

- 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]sulfonyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid

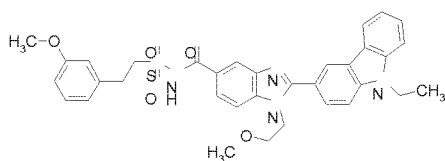


- In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 70 mg (0.17 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 20 mg (20%) der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 4.49 - 4.63 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 7.78 - 7.85 (m, 2H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 7.93 - 7.98 (m, 1H), 8.24 - 8.34 (m, 3H), 8.67 - 8.70 (m, 1H), 11.84 - 12.11 (br. s., 1H).

25 Beispiel 69

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]sulfonyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid

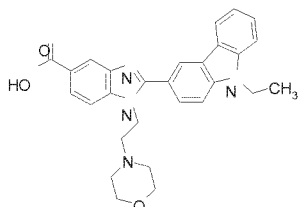


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 30 mg (25%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.03 - 3.08 (m, 2H), 3.13 (s, 3H),
 5 3.70 - 3.74 (m, 5H), 3.84 - 3.91 (m, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.61 (t, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80 - 7.85 (m, 2H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.07 (br. s., 1H).

10 Beispiel 70

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

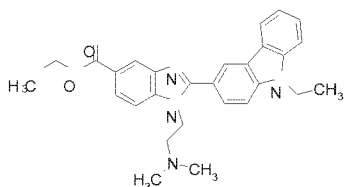


In Analogie zu Beispiel 37 wurden aus 1.19 g (4.06 mmol) rohem Ethyl-3-amino-4-[[2-(morpholin-4-yl)ethyl]amino]benzoat und 0.82 g (3.77 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd zunächst 1.85 g (76%) Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat als Rohprodukt gewonnen. Durch Verseifung von 1.75 g dieses Rohproduktes mit Natronlauge wurden 0.93 g (56%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.16 - 2.23 (m, 4H), 2.65 (t, 2H),
 20 3.29 - 3.36 (m, 4H), 4.54 (d, 4H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.67 - 7.84 (m, 3H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 8.26 - 8.32 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.57 - 12.90 (br., 1H).

Beispiel 71

Ethyl-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



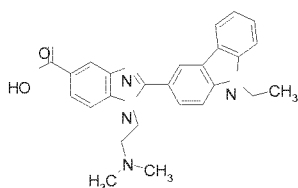
In Analogie zur Herstellung von Ethyl-3-amino-4-[[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]amino]benzoat wurde zunächst Ethyl-3-amino-4-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]benzoat aus Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und N,N-Dimethylethan-1,2-diamin hergestellt, welches ohne

weitere Reinigung mit 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd analog Beispiel 4 / Variante B zur Titelverbindung umgesetzt wurde.

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.35 - 1.40 (m, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.59 - 2.65 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.49 - 4.57 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.68 (d, 1H),
 5 7.80 (dd, 2H), 7.92 (ddd, 2H), 8.26 - 8.31 (m, 2H), 8.65 (d, 1H).

Beispiel 72

1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

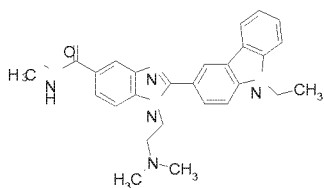


10 In Analogie zu Beispiel 2 wurden aus 1.7 g (3.74 mmol) Ethyl-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat durch Verseifung mit Natronlauge 1.42 g (85%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.62 (t, 2H), 4.47 - 4.57 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 1H),
 15 7.89 - 7.94 (m, 2H), 8.25 - 8.31 (m, 2H), 8.66 (d, 1H), 12.54 - 12.87 (br., 1H).

Beispiel 73

1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid

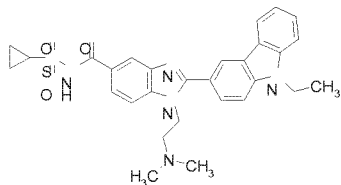


20 In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.23 mmol) 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure 72 mg (66%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.04 (s, 6H), 2.62 (t, 2H), 2.83 (d, 3H), 4.45 - 4.58 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 2H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.89 - 7.94 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.65 (d, 1H).
 25

Beispiel 74

N-(Cyclopropylsulfonyl)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

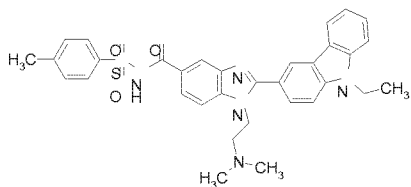


- 5 In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 100 mg (0.23 mmol) 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 127 mg (1.1 mmol) Cyclopropansulfonamid 2.6 mg (2%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.96 - 1.03 (m, 2H), 1.04 - 1.12 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 2.10 - 2.17 (m, 6H), 2.72 - 2.80 (m, 2H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 4.50 - 4.58 (m, 4H),
 10 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.93 (td, 2H), 8.28 - 8.32 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 11.36 - 11.93 (br., 1H).

Beispiel 75

- 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-
 15 1H-benzimidazol-5-carboxamid

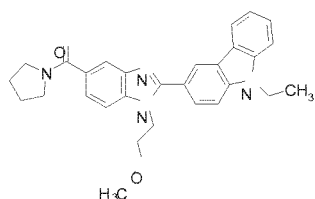


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 50 mg (0.12 mmol) 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 5 mg (7%) der Titelverbindung erhalten.

- 20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.34 - 2.43 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 4.49 - 4.66 (m, 4H), 7.23 - 7.38 (m, 4H), 7.53 (t, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.79 - 7.93 (m, 4H), 8.26 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 10.99 - 11.97 (br., 1H).

Beispiel 76

- 25 [2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl](pyrrolidin-1-yl)methanon

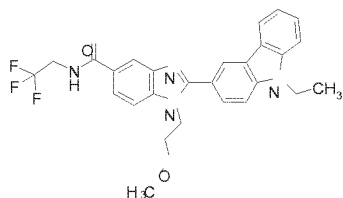


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 86 mg (1.21 mmol) Pyrrolidin 20 mg (17%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 1.79 - 1.95 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.51 (d, 4H), 3.74 (t, 2H), 4.49 - 4.60 (m, 4H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 77

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

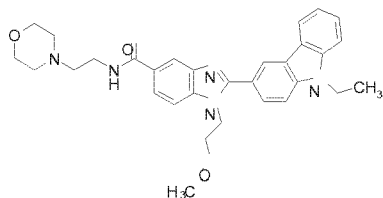


In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 120 mg (1.21 mmol) 2,2,2-Trifluoethanamin 45 mg (37%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.07 - 4.21 (m, 2H), 4.48 - 4.63 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.83 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.25 - 8.30 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 9.10 (t, 1H).

Beispiel 78

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid



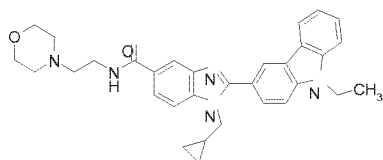
In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 157 mg (1.21 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)ethanamin 50 mg (39%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.42 - 2.54 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.57 - 3.62 (m, 4H), 3.72 (t, 2H), 4.48 - 4.61 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 -

7.56 (m, 1H), 7.67 - 7.84 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.40 (t, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 79

- 5 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid



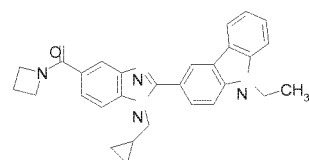
- 10 In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 159 mg (1.21 mmol) 2-(Morpholin-4-yl)ethanamin 85 mg (65%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.13 - 0.18 (m, 2H), 0.32 - 0.40 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 2.42 - 2.54 (m, 6H), 3.44 (q, 2H), 3.56 - 3.62 (m, 4H), 4.36 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 - 7.91 (m, 4H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.41 (t, 1H), 8.62 (d, 1H).

15

Beispiel 80

Azetidin-1-yl[1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanon

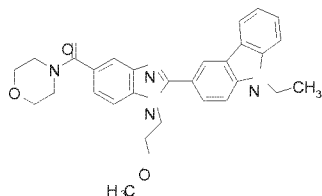


- 20 In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 70 mg (1.22 mmol) Azetidin 55 mg (50%) der Titelverbindung erhalten.

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.12 - 0.20 (m, 2H), 0.33 - 0.42 (m, 2H), 1.01 - 1.13 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 2.29 (quin, 2H), 4.09 (br. s., 2H), 4.32 - 4.45 (m, 4H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 - 7.94 (m, 4H), 8.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 81

[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl](morpholin-4-yl)methanon

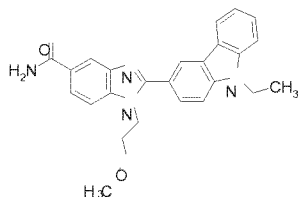


- 5 In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 105 mg (1.21 mmol) Morpholin 35 mg (29%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.50 - 3.68 (m, 8H), 3.74 (t, 2H), 4.49 - 4.59 (m, 4H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.67 - 7.82 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 82

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

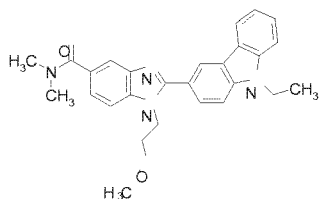


- 15 In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 65 mg (1.21 mmol) Ammoniumchlorid 30 mg (29%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.48 - 4.62 (m, 4H), 7.27 (t, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.65 - 7.89 (m, 4H), 7.91 - 8.03 (m, 2H), 8.24 - 8.29 (m, 2H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 83

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid



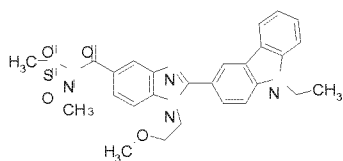
25

In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 55 mg (1.21 mmol) Dimethylamin 45 mg (42%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.02 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.48 - 4.61 (m, 4H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.83 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 84

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-methyl-N-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

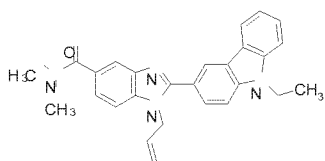


In Analogie zu Beispiel 15 wurden aus 80 mg (0.19 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und dem entsprechenden Sulfonsäureamid 30 mg (31%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.02 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.48 - 4.61 (m, 4H), 7.23 - 7.36 (m, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.65 - 7.83 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

Beispiel 85

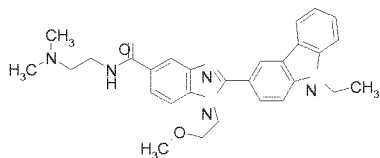
1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid



1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid wurde in Analogie zu Beispiel 21 aus 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure mit N-[(1H-Benzimidazol-1-yloxy)(dimethylamino)methylen]-N-methylmethanaminiumtetrafluoroborat (TBTU) und Dimethylamin hergestellt.

Beispiel 86

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid

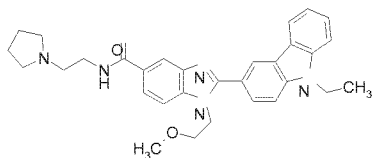


- 5 In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 107 mg (1.21 mmol) N,N-Dimethylethan-1,2-diamin 7 mg (6%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.25 - 2.29 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.27 - 3.40 (m, 10H), 3.75 (t, 2H), 4.48 - 4.60 (m, 4H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.49 - 7.56
10 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.66 - 7.82 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 87

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid



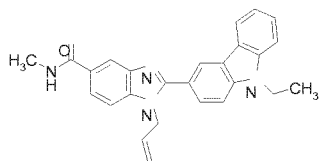
15

- In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 100 mg (0.24 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 138 mg (1.21 mmol) 2-(Pyrrolidin-1-yl)ethanamin 51 mg (39%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 1.69 (t, 4H), 2.46 - 2.56 (m, 4H),
20 2.61 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.49 - 4.60 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.85 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (t, 1H), 8.67 (d, 1H).

Beispiel 88

- 25 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid



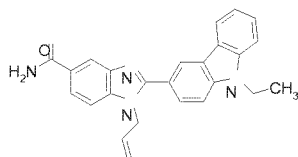
In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 101 mg (0.25 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und Methylammoniumhydrochlorid 29 mg (28%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.83 (d, 3H), 4.53 (q, 2H), 4.93 - 5.06 (m, 3H), 5.26 (dd, 1H), 6.10 - 6.21 (m, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.45 (q, 1H), 8.61 (d, 1H).

5

Beispiel 89

1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid



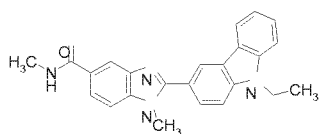
In Analogie zu Beispiel 21 wurde die Titelverbindung aus 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und konzentrierter wässriger Ammoniumhydroxidlösung hergestellt (21 mg, 14%).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 4.53 (q, 2H), 4.94 - 5.06 (m, 3H), 5.26 (dd, 1H), 6.11 - 6.19 (m, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.86 (ddd, 2H), 7.99 (br. s., 1H), 8.26 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.61 (d, 1H).

15

Beispiel 90

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid



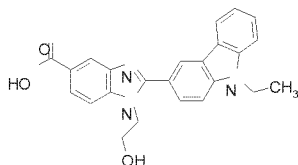
In Analogie zu Beispiel 21 wurden aus 500 mg (1.35 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure und 110 mg (1.62 mmol) Methylaminhydrochlorid 106 mg (21%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 2.85 (d, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.26 - 7.29 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.97 - 8.00 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (q, 1H), 8.71 (d, 1H).

25

Beispiel 91

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



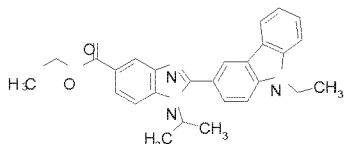
- 5 220 mg (0.53 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure wurden bei 0°C in 10 ml Dichlormethan (DCM) gegeben, durch ein Septum mit einer Lösung von 5.33 ml (5.33 mmol) Bortribromid in n-Heptan (1M) versetzt und 8h bei 0°C gerührt. Überschüssiges Reagenz wurde mit Methanol zersetzt, das Gemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand chromatographisch an
- 10 Kieselgel (DCM / Methanol 1:0 → 4:1) und mittels präparativer HPLC gereinigt. So wurden 100 mg (47%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.82 (t, 2H), 4.42 - 4.59 (m, 4H), 5.40 - 5.70 (1H), 7.27 (t, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 7.66 - 7.83 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.22 - 8.31 (m, 2H), 8.72 (d, 1H), 11.80 - 12.60 (1H).

15

Beispiel 92

Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat



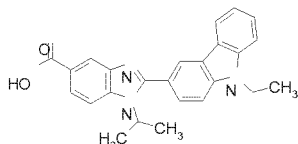
- In Analogie zu Beispiel 37 wurden aus 90 mg (0.41 mmol) Ethyl-3-amino-4-
- 20 (isopropylamino)benzoat und 60 mg (0.27 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd 127 mg (68 %) der Titelverbindung hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.33 - 1.41 (m, 6H), 1.64 (d, 6H), 4.36 (q, 2H), 4.49 - 4.58 (m, 2H), 4.88 (quin, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 7.80 - 7.85 (m, 1H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.94 - 7.99 (m, 1H), 8.27 - 8.32 (m,

25 2H), 8.51 (d, 1H).

Beispiel 93

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

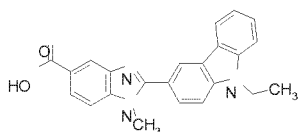


Durch Verseifung von Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat mit Natronlauge wurde die Titelverbindung (34 mg, 33%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.39 (t, 3H), 1.74 (d, 6H), 4.58 (q, 2H), 5.01 (quin, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 7.95 - 8.01 (m, 1H), 8.08 - 8.14 (m, 1H), 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.86 - 13.64 (br., 1H).

Beispiel 94

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

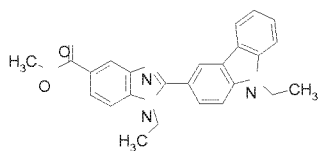


In Analogie zu Beispiel 38 wurde durch Verseifung von Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat mit Natronlauge die Titelverbindung (9 mg, 10%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 95

Methyl-1-ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



In Analogie zu Beispiel 1 wurden aus 9.22 g (25.0 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 11.68 g (74.9 mmol) Ethyliodid 3.16 g (32%) Methyl-1-ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 2.99 g (30%) des isomeren Methyl-1-ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat erhalten.

Methyl-1-ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

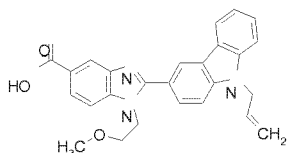
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (td, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 2H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 - 8.33 (m, 2H), 8.61 (d, 1H).

Methyl-1-ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-6-carboxylat

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.38 (t, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.48 - 4.57 (m, 4H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.81 - 7.84 (m, 1H), 7.87 - 7.93 (m, 2H), 8.27 - 8.33 (m, 2H), 8.63 (d, 1H).

5 Beispiel 96

2-(9-Allyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



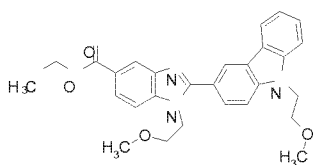
In Analogie zu Beispiel 14 wurden aus 56 mg (0.24 mmol) 9-Allyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 100 mg (0.48 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoesäure 3 mg (3%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CHLOROFORM- d), δ [ppm]= 3.34 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.00 (d, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.98 - 6.13 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 2H), 8.63 - 8.68 (m, 2H), COOH nicht angegeben.

15

Beispiel 97

Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat



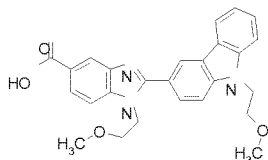
In Analogie zu Beispiel 14 wurden aus 32 mg (0.13 mmol) 9-Allyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd und 60 mg (0.25 mmol) Ethyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoat 30 mg (24%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 3.11 - 3.15 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.75 (dt, 4H), 4.36 (q, 2H), 4.62 (dt, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 2H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 8.23 - 8.30 (m, 2H), 8.67 (d, 1H).

25

Beispiel 98

1-(2-Methoxyethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

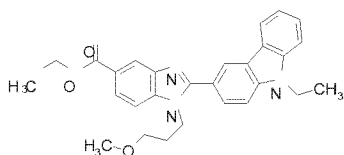


- 5 In Analogie zu Beispiel 38 wurde durch Verseifung von 30 mg Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat mit Natronlauge die Titelverbindung (18 mg, 61%) erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.14 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 8.23 - 8.30 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 12.74 (br. s., 1H).

Beispiel 99

Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

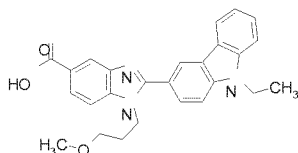


- 15 In Analogie zu Beispiel 14 wurde die Titelverbindung (100 mg, 51%) aus 100 mg (0.40 mmol) Ethyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoat und 60 mg (0.26 mmol) 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd gewonnen.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 6H), 1.93 - 2.04 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.48 - 4.60 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 2H), 7.94 (td, 2H), 8.26 - 8.32 (m, 2H), 8.64 (d, 1H).

Beispiel 100

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



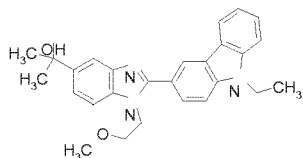
- 25 Durch Verseifung von 394 mg (0.89 mmol) Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat mit Natronlauge wurde die Titelverbindung (7 mg, 2%) erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 1.96 - 2.03 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 4.50 - 4.58 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.73 (d,

1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 101

- 5 2-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]propan-2-ol

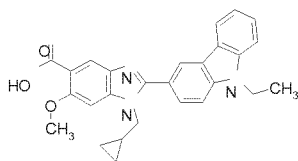


- 70 mg (0.16 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst und bei RT mit 1.0 ml (1.0 mmol) einer Lösung von Methylmagnesiumbromid in THF (1M) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden im Vakuum eingeeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Auf diese Weise wurden 37 mg (52%) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 1.52 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.48 - 4.55 (m, 4H), 5.02 (s, 1H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.76 - 7.79 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.64 (d, 1H).

Beispiel 102

- 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methoxy-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



- 1.57 g (3.74 mmol) 3-(5-Brom-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol wurden in 24 ml DMF gegeben, mit 1.01 g (7.47 mmol) (Brommethyl)cyclopropan und 4.87 g (14.94 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 2.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde Wasser hinzugefügt, dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

- Das so erhaltene Rohprodukt (2.0 g) wurde in 20 ml THF aufgenommen, 1.67 g Molybdänhexacarbonyl, 124 mg (0.42 mmol) Tri-tert.-butylphosphin-tetrafluoroborat, 325 mg (0.42 mmol) trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium(II)

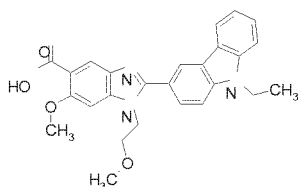
1.54 ml (37.9 mmol) Methanol und 1.89 ml (12.65 mmol) 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en hinzugefügt und in der Mikrowelle 25 min auf 125°C erhitzt (Einstrahlung 100W, 6 bar). Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend im Vakuum eingeeengt.

Der Rückstand (1.18 g) wurde in 48 ml Methanol aufgenommen, mit 205 mg (5.15 mmol) Natriumhydroxid versetzt und bei 40 °C 24h gerührt. Das Gemisch wurde mit 2M Salzsäure neutralisiert, der ausgefallenen Niederschlag abgetrennt, getrocknet und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Auf diese Weise wurden 358 mg der Titelverbindung erhalten

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.10 - 0.20 (m, 2H), 0.29 - 0.40 (m, 2H), 1.04 (d, 1H), 1.39 (t, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 - 7.80 (m, 1H), 7.81 - 7.89 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.25 - 8.33 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 12.25 - 12.39 (1H).

Beispiel 103

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methoxy-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

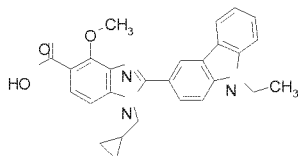


Ausgehend von 3-(5-Brom-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol und (2-Bromomethyl)methylether wurde in Analogie zu Beispiel 102 die Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.47 - 4.55 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 104

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-methoxy-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

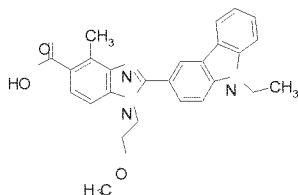


- 5 In Analogie zu Intermediat 31 wurde ausgehend von 4-Brom-3-methoxy-2-nitroanilin und 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd zunächst 3-(5-Brom-4-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol hergestellt, welches dann analog Beispiel 102 zur Titelverbindung umgesetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.14 (q, 2H), 0.33 - 0.39 (m, 2H), 1.00 - 1.09 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 4.29 - 4.33 (m, 2H), 4.34 (s, 3H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 2H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 12.34 (br. s., 1H).

Beispiel 105

- 15 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

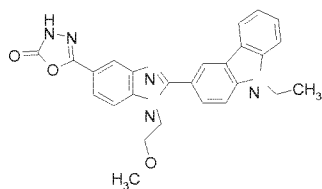


- 20 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure wurde in Analogie zu Beispiel 9, ausgehend von 4-Acetamido-2-methylbenzoesäure, hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.39 (t, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 4.46 - 4.58 (m, 4H), 7.26 (t, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.19 - 8.32 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 12.30 - 12.70 (1H).

Beispiel 106

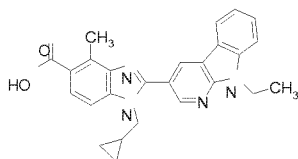
5-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on



- 250 mg (0.61 mmol) 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure wurden in 10 ml THF gegeben, mit 147 mg (0.91 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol und 36 mg (0.30 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt und 1.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurden 0.10 ml (2.12 mmol) Hydrazinhydrat hinzugefügt, 2 h bei RT gerührt und das Gemisch dann im Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde in 10 ml DMF aufgenommen, mit 303 mg (1.87 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 10 ml THF versetzt und 72h bei RT belassen. Das Gemisch wurde erneut eingeeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Auf diese Weise wurden 200 mg der Titelverbindung gewonnen.
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.48 - 4.63 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.65 - 7.89 (m, 4H), 7.96 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.47 (br. s., 1H).

Beispiel 107

- 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

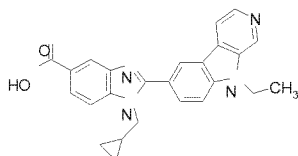


- In Analogie zu Beispiel 9 wurde zuerst Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat aus Methyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]-2-methylbenzoat und 9-Ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-carbaldehyd hergestellt, welches anschließend mit Natronlauge verseift wurde.

- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.16 (q, 2H), 0.32 - 0.41 (m, 2H), 0.95 - 1.05 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.34 (d, 2H), 4.61 (q, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 108

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-beta-carboline-6-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



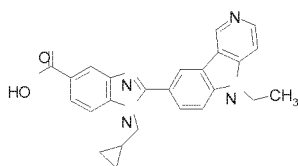
- In Analogie zu Beispiel 38 wurde die Titelverbindung (20 mg, 79%) nach Verseifung des entsprechenden Ethylesters (27 mg, 0.1 mmol) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.16 (q, 2H), 0.32 - 0.40 (m, 2H), 0.95 - 1.08 (m, 1H), 1.43 (t, 3H), 4.38 (d, 2H), 4.64 (q, 2H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 1H), 8.26 - 8.32 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), COOH nicht angegeben.

5

Beispiel 109

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(5-ethyl-5H-pyrido[4,3-b]indol-8-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



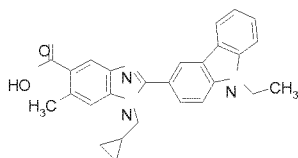
10 In Analogie zu Beispiel 38 wurde die Titelverbindung (25 mg) nach Verseifung des entsprechenden Ethylesters (27 mg, 0.1 mmol) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.15 (q, 2H), 0.32 - 0.40 (m, 2H), 0.95 - 1.08 (m, 1H), 1.39 (t, 3H), 4.39 (d, 2H), 4.56 (q, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 1H), 7.89 - 8.02 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), COOH nicht angegeben.

15

Beispiel 110

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



20

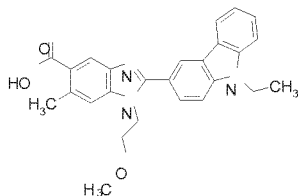
1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure wurde in Analogie zu Beispiel 9 hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz ,DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.13 (q, 2H), 0.31 - 0.40 (m, 2H), 1.00 - 1.09 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.33 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 7.84 - 7.90 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 12.56 (br., s, 1H).

25

Beispiel 111

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



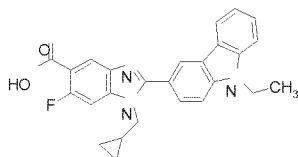
- 5 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure wurde in Analogie zu Beispiel 9 hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.50 - 4.58 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 12.58 (br., s, 1H).

10

Beispiel 112

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-fluor-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



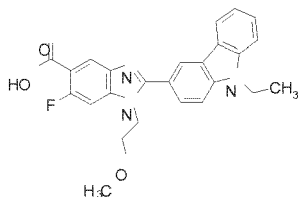
- 15 In Analogie zu Beispiel 102 wurde ausgehend von 3-(5-Brom-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol und (Brommethyl)cyclopropan die Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 0.15 (q, 2H), 0.31 - 0.38 (m, 2H), 0.98 - 1.07 (m, 1H), 1.38 (t, 3H), 4.34 (d, 2H), 4.52 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 2H), 7.77 - 7.82 (m, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 12.20 - 13.40 (1H).

20

Beispiel 113

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-fluor-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



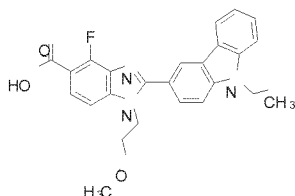
25

In Analogie zu Beispiel 102 wurde ausgehend von 3-(5-Brom-6-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol und (2-Brommethyl)methylether die Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.49 - 4.58 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 12.60 - 13.40 (1H).

5 Beispiel 114

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-fluor-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



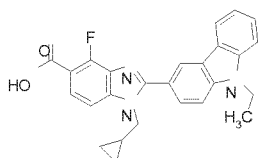
In Analogie zu Beispiel 102 wurde ausgehend von 20 g (49.0 mmol) 3-(5-Brom-4-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol und 13.6 g (98 mmol) (2-Bromethyl)methyl-
 10 ether die Titelverbindung (432 mg) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 4.48 - 4.64 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.74 - 7.85 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 12.97 (br. s., 1H).

15

Beispiel 115

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-fluor-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

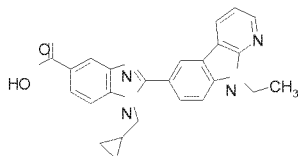


20 In Analogie zu Beispiel 102 wurde ausgehend von 3.26 g (8.0 mmol) 3-(5-Brom-4-fluor-1H-benzimidazol-2-yl)-9-ethyl-9H-carbazol und 1.45 g (16.0 mmol) (Brommethyl)-cyclopropan die Titelverbindung (15 mg) erhalten.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 0.17 - 0.24 (m, 2H), 0.51 - 0.59 (m, 2H), 1.20 (d, 1H), 1.51 (t, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 7.47 -
 25 7.51 (m, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.97 - 8.02 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 116

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



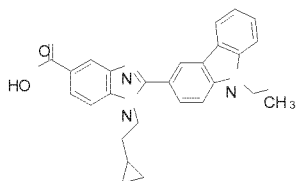
- 5 In Analogie zu Beispiel 38 wurde die Titelverbindung (20 mg, 59%) nach Verseifung des entsprechenden Ethylesters (35 mg, 0.1 mmol) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 0.13 - 0.19 (m, 2H), 0.33 - 0.39 (m, 2H), 1.02 - 1.11 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 4.37 (d, 2H), 4.61 (q, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.88 - 7.99 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.68 - 8.73 (m, 2H), COOH nicht angegeben.

10

Beispiel 117

1-(2-Cyclopropylethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



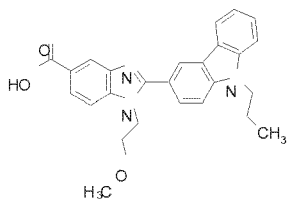
- Zunächst wurde ausgehend von Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 2-Cyclopropylethanamin, analog der Synthese von Intermediat 2, Ethyl-3-amino-4-[[2-cyclopropylethyl]amino]benzoat hergestellt, welches in Analogie zu Beispiel 9 mit 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd umgesetzt und verseift wurde.

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.18 - -0.13 (m, 2H), 0.18 - 0.24 (m, 2H), 0.47 (d, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.63 (q, 2H), 4.50 - 4.58 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 - 7.86 (m, 2H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.64 (s, 1H).

20

Beispiel 118

1-(2-Methoxyethyl)-2-(9-propyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

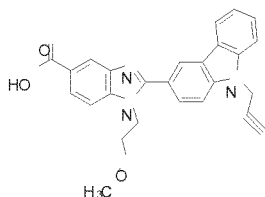


- 25 Zunächst wurde aus 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 3-Brompropan analog der Synthese von Intermediat 16, 9-Propyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd hergestellt, welches dann in Analogie zu Beispiel 9 mit Ethyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoat umgesetzt und anschließend verseift wurde.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.03 (t, 3H), 1.94 - 2.03 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.09 - 8.17 (m, 2H), 8.62 - 8.68 (m, 2H), COOH nicht angegeben.

5 Beispiel 119

1-(2-Methoxyethyl)-2-[9-(prop-2-in-1-yl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

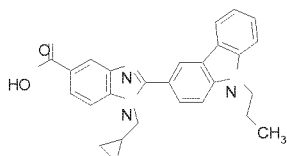


10 Zunächst wurde aus 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 3-Brompropin, analog der Synthese von Intermediat 16, 9-(Prop-2-in-1-yl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd hergestellt, welches dann in Analogie zu Beispiel 9 mit Ethyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzoat umgesetzt und anschließend verseift wurde.

15 ¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 2.31 - 2.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 5.12 (d, 2H), 7.34 (ddd, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 - 8.17 (m, 2H), 8.64 - 8.68 (m, 2H), COOH nicht angegeben..

Beispiel 120

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-propyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

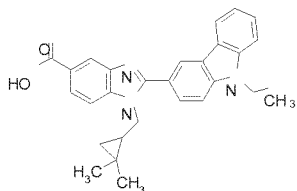


20 Zunächst wurde aus 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 3-Brompropan analog der Synthese von Intermediat 16, 9-Propyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd hergestellt, welches dann in Analogie zu Beispiel 9 mit Ethyl-3-amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoat umgesetzt und anschließend verseift wurde.

25 ¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 0.18 - 0.25 (m, 2H), 0.49 - 0.58 (m, 2H), 1.03 (t, 3H), 1.16 - 1.28 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H), 8.14 (t, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 121

1-[(2,2-Dimethylcyclopropyl)methyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

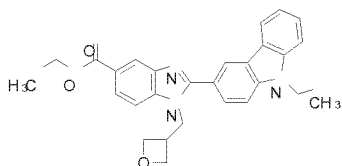


- 5 Zunächst wurde ausgehend von Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und 1-(2,2-Dimethylcycloprop-1-yl)methanamin, analog der Synthese von Intermediat 2, Ethyl-3-amino-4-[[2,2-Dimethylcyclopropyl)methyl]amino]benzoat hergestellt, welches in Analogie zu Beispiel 9 mit 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd umgesetzt und verseift wurde.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.51 (dd, 2H), 0.70 (d, 1H), 0.85 (d, 6H), 1.37 (t, 3H), 4.26 - 4.66 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 - 7.84 (m, 2H), 7.87 - 7.95 (m, 2H), 8.25 - 8.34 (m, 2H), 8.64 (d, 1H).

Beispiel 122

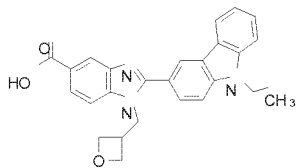
Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat



- 15 Zunächst wurde ausgehend von Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat und Oxetan-3-ylmethanamin, analog der Synthese von Intermediat 2, Ethyl-3-amino-4-[[oxetan-3-ylmethyl]amino]benzoat hergestellt, welches in Analogie zu Beispiel 9 mit 9-Ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd umgesetzt wurde.
- 20 ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.38 (q, 6H), 4.01 - 4.10 (m, 2H), 4.31 - 4.44 (m, 4H), 4.54 (q, 2H), 4.86 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 - 7.97 (m, 4H), 8.27 - 8.33 (m, 2H), 8.62 (d, 1H).

Beispiel 123

- 25 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

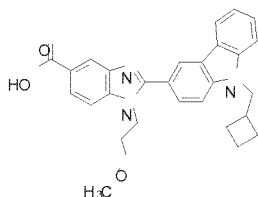


Analog Beispiel 2 wurde aus Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat die Titelverbindung erhalten

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.39 (t, 3H), 3.22 - 3.39 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.42 (dd, 2H), 4.57 (q, 2H), 4.95 (d, 2H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 2H), 8.04 (s, 2H), 8.26 - 8.35 (m, 2H), 8.71 (s, 1H).

5 Beispiel 124

2-[9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

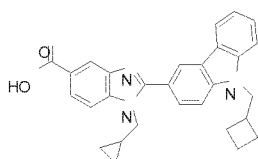


Zunächst wurde aus 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 1-Cyclobutylmethanamin, analog
10 der Synthese von Intermediat 16, 9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd
hergestellt, welches dann in Analogie zu Beispiel 9 mit Ethyl-3-amino-4-[(2-
methoxyethyl)amino]benzoat umgesetzt und anschließend verseift wurde.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.89 - 1.95 (m, 4H), 2.03 - 2.12 (m,
2H), 2.97 - 3.06 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.54 (t, 2H), 7.28 - 7.32
15 (m, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.10 - 8.16 (m, 2H), 8.61 - 8.67 (m, 2H),
COOH nicht angegeben..

Beispiel 125

2-[9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-
20 carbonsäure

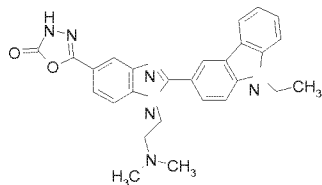


Zunächst wurde aus 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 1-Cyclobutylmethanamin, analog
der Synthese von Intermediat 16, 9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-carbaldehyd
hergestellt, welches dann in Analogie zu Beispiel 9 mit Ethyl-3-amino-4-
25 [(cyclopropylmethyl)amino]benzoat umgesetzt und anschließend verseift wurde.

¹H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 0.19 - 0.25 (m, 2H), 0.51 - 0.58 (m,
2H), 1.17 - 1.29 (m, 1H), 1.88 - 1.97 (m, 4H), 2.03 - 2.13 (m, 2H), 3.01 (quin, 1H), 4.29
(d, 2H), 4.40 (d, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H), 8.11 - 8.17
(m, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), COOH nicht angegeben..

Beispiel 126

5-{1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on

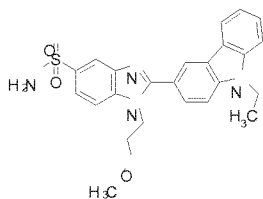


- 5 In Analogie zu Beispiel 106 wurde die Titelverbindung (53 mg) aus 100 mg (0.23 mmol) 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure hergestellt.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.57 - 2.65 (m, 2H), 4.47 - 4.60 (m, 4H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 2H), 7.79 - 7.89 (m, 2H),
10 7.93 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), NH nicht angegeben.

Beispiel 127

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-sulfonamid

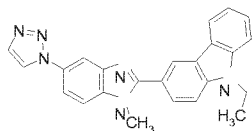


- 15 In Analogie zu Beispiel 4 / Variante B wurde die Titelverbindung (50 mg, 27%) aus 61 mg (0.27 mmol) 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 100 mg (0.41 mmol) 3-Amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]benzolsulfonamid hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.53 (q, 2H), 4.61 (t, 2H), 7.24 - 7.32 (m, 3H), 7.53 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).
20

Beispiel 128

9-Ethyl-3-[1-methyl-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9H-carbazol

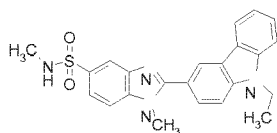


- 25 In Analogie zu Beispiel 4 / Variante B wurde die Titelverbindung (20 mg, 5%) aus 157 mg (0.71 mmol) 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 200 mg (1.06 mmol) N¹-Methyl-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)benzol-1,2-diamin hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 3H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 8.19 (t, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.89 (d, 1H).

5 Beispiel 129

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-dimethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid

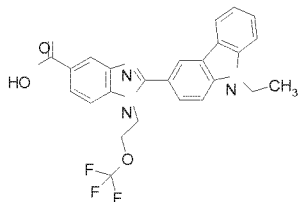


In Analogie zu Beispiel 4 / Variante B wurde die Titelverbindung (150 mg, 36%) aus 138 mg (0.62 mmol) 9H-Carbazol-3-carbaldehyd und 200 mg (0.93 mmol) 3-Amino-N-methyl-4-(methylamino)benzolsulfonamid hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.37 (t, 3H), 2.41 (d, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.39 (q, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.67 - 7.74 (m, 2H), 7.85 (dd, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

15 Beispiel 130

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

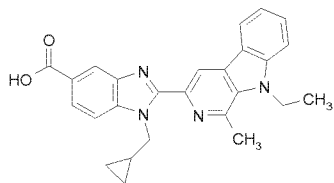


In Analogie zur Synthese von Intermediat 29 wurde zunächst Ethyl-3-amino-4-[[2-(trifluormethoxy)ethyl]amino]benzoat aus 2-(Trifluormethoxy)ethanamin und Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat hergestellt, welches dann analog Beispiel 4 / Variante B mit 9H-Carbazol-3-carbaldehyd zu Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat umgesetzt wurde. Nach der Verseifung dieses Esters mit Natronlauge analog Beispiel 2 wurde die Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.35 - 1.41 (m, 3H), 4.40 (t, 2H), 4.54 (q, 2H), 4.80 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.53 (td, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.89 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.30 (m, 2H), 8.60 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 131

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-1-methyl-9H-beta-carbolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

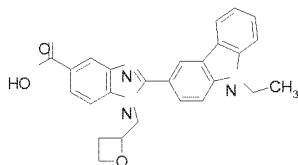


- 5 111 mg (0.44 mmol) 9-Ethyl-1-methyl-9H-beta-carbolin-3-carbonsäure wurden in 1 ml Toluol gegeben, mit 0.38 ml (5.24 mmol) Thionylchlorid versetzt, für 3 h zum Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 3.8 ml Acetonitril aufgenommen, 180 mg (0.87 mmol) 3-Amino-4-[(cyclopropylmethyl)amino]benzoesäure hinzugefügt und in einer Mikrowelle für 30 min auf 180 °C erhitzt. Das Gemisch wurde
10 im Vakuum eingeeengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Auf diese Weise wurden 5 mg (3%) der Titelverbindung erhalten.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm] = 0.42 - 0.51 (m, 4H), 1.39 - 1.46 (m, 3H), 1.47 - 1.54 (m, 1H), 3.12 - 3.19 (m, 3H), 4.71 - 4.79 (m, 2H), 4.93 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 2H), 7.90 - 7.97 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.02
15 (s, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 132

1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methoxy-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



- 20 200 mg (0.54 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat wurden in 3 ml DMF gegeben, mit 245 mg (1.62 mmol) 2-(Bromomethyl)oxetan und 530 mg (1.62 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 2.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde Wasser hinzugefügt, nacheinander mit Ethylacetat und Toluol
25 extrahiert, die organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

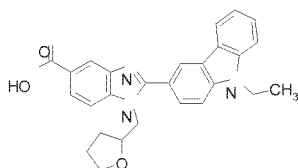
- Das so erhaltene Rohprodukt (0.37 g) wurde in 5 ml THF und 15 ml Methanol aufgenommen, mit 170 mg (4.3 mmol) Natriumhydroxid versetzt und bei 40 °C 24h gerührt. Das Gemisch wurde mit 2M Salzsäure neutralisiert, der ausgefallene
30 Niederschlag abgetrennt, getrocknet und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Auf diese Weise wurden 21 mg (6%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.39 (t, 3H), 2.31 - 2.43 (m, 1H), 2.62 - 2.73 (m, 1H), 4.40 (dt, 1H), 4.47 - 4.62 (m, 4H), 4.79 (dd, 1H), 5.15 (qd, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.77 - 7.82 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 2H), 8.71 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

5

Beispiel 133

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

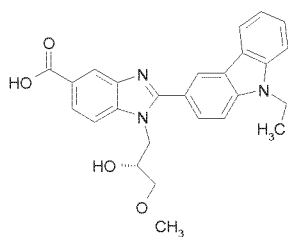


- 10 Analog der Vorschrift von Beispiel 132 wurden ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 196 mg (1.62 mmol) 2-(Chlormethyl)tetrahydrofuran 17 mg der Titelverbindung erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 1.46 - 1.56 (m, 1H), 1.75 (quin, 2H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 3.54 - 3.68 (m, 2H), 4.19 - 4.28 (m, 1H), 4.39 - 4.57 (m, 4H),
 15 7.27 (t, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.79 (dd, 2H), 7.87 - 7.96 (m, 2H), 8.24 - 8.28 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 134

- 20 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[(2R)-2-hydroxy-3-methoxypropyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

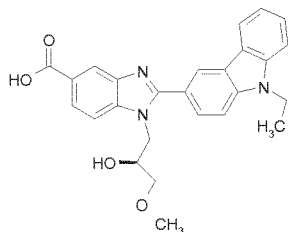


- Analog der Vorschrift von Beispiel 132 wurden ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 143 mg (1.62 mmol) (2R)-2-(Methoxymethyl)oxiran 57 mg der Titelverbindung erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.31 (m, 3H), 4.34 - 4.43 (m, 1H), 4.46 - 4.57 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.22 - 8.28 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), COOH und OH nicht angegeben.

Beispiel 135

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[(2S)-2-hydroxy-3-methoxypropyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

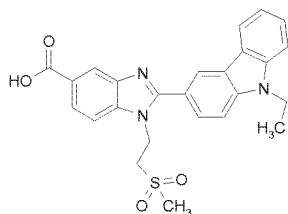


- 5 Analog der Vorschrift von Beispiel 132 wurden ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 143 mg (1.62 mmol) (2S)-2-(Methoxymethyl)oxiran 20 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.27 - 3.35 (m, 3H), 4.35 - 4.56 (m, 4H), 7.26 (t, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.78 (d, 1H),
10 7.90 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.23 - 8.27 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), COOH und OH nicht angegeben.

Beispiel 136

2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

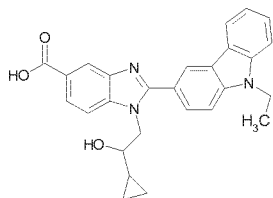


- 15 Analog der Vorschrift von Beispiel 132 wurden ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 304 mg (1.62 mmol) 1-Brom-2-(methylsulfonyl)ethan 4 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.39 (t, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.81 - 3.87 (m, 2H),
20 4.54 (q, 2H), 4.81 - 4.86 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 - 7.84 (m, 2H), 7.95 (dd, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.29 - 8.34 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 137

1-(2-Cyclopropyl-2-hydroxyethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

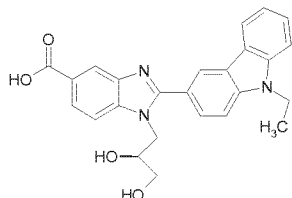


- 5 Analog der Vorschrift von Beispiel 132 wurden ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 137 mg (1.62 mmol) 2-Cyclopropyloxiran 10 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= -0.04 (m, 1H), 0.14 - 0.33 (m, 3H), 0.67 - 0.77 (m, 1H), 1.37 (t, 3H), 3.60 (t, 1H), 4.45 - 4.59 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.66 - 7.82 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.23 - 8.30 (m, 2H), 8.73 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 138

- 15 1-[(2S)-2,3-Dihydroxypropyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



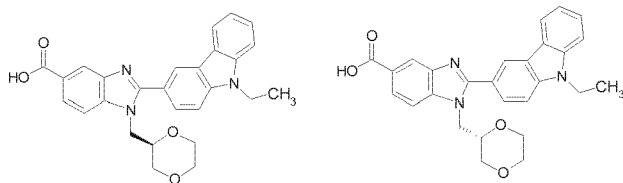
- Analog der Vorschrift von Beispiel 132 wurden ausgehend von 200 mg (0.54 mmol) Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat und 118 mg (1.62 mmol) (2S)-Oxiran-2-ylmethanol 9 mg der Titelverbindung erhalten.

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.34 - 3.49 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.48 - 4.57 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 8.23 - 8.28 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), COOH und OH nicht angegeben.

Beispiel 139 und 140

1-[(2R)-1,4-Dioxan-2-ylmethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

1-[(2S)-1,4-Dioxan-2-ylmethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Synthese von Intermediat 29 wurde zunächst *rac*-Ethyl-3-amino-4-[(1,4-dioxan-2-ylmethyl)amino]benzoat aus *rac*-1-(1,4-Dioxan-2-yl)methanamin und Ethyl-4-chlor-3-nitrobenzoat hergestellt, welches dann analog Beispiel 4 / Variante B mit 9H-Carbazol-3-carbaldehyd zu *rac*-Ethyl-1-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat umgesetzt wurde. Nach der Verseifung des Esters mit Natronlauge analog Beispiel 2 wurde die racemische Titelverbindung erhalten. Diese wurde mittels chiraler präparativer HPLC in die Enantiomere 1 und 2 der Titelverbindung aufgetrennt.

Enantiomer 1

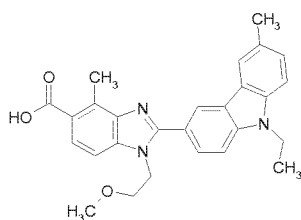
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 3.37 - 3.49 (m, 2H), 3.62 (dd, 2H), 3.73 (dd, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.42 - 4.59 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 7.87 - 8.02 (m, 2H), 8.22 - 8.33 (m, 2H), 8.72 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Enantiomer 2

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.38 (t, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 3.37 - 3.49 (m, 2H), 3.62 (dd, 2H), 3.73 (dd, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.42 - 4.59 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 7.87 - 8.02 (m, 2H), 8.22 - 8.33 (m, 2H), 8.72 (d, 1H), COOH nicht angegeben.

Beispiel 141

2-(9-Ethyl-6-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 4 / Variante B wurde zuerst Methyl-2-(9-ethyl-6-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat aus 1.0 g (4.2 mmol) Methyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]-2-methylbenzoat und 1.0 g (4.2 mmol) 9-Ethyl-6-methyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd (CAS-Nr 122060-05-3) hergestellt.

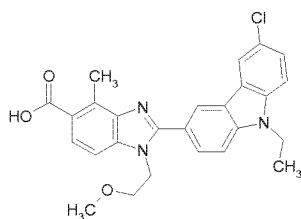
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.35 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.49 (q, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H).

Dieses wurde anschließend analog Beispiel 2 zu 2-(9-Ethyl-6-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure umgesetzt. (920 mg
10 50%,).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.35 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.43 - 4.59 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.81 - 7.93 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 12.25 - 12.95 (br., 1H).

15 Beispiel 142

2-(6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



In Analogie zu Beispiel 4 / Variante B wurde aus 3.0 g (12.6 mmol) Methyl-3-amino-4-
20 [(2-methoxyethyl)amino]-2-methylbenzoat und 3.2 g (12.6 mmol) 6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd zunächst Methyl-2-(6-chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (5.3 g, 81%) hergestellt.

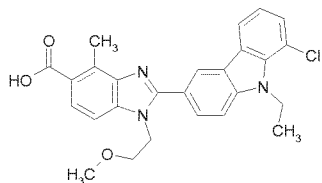
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.36 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.48 - 4.60 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

Dieses wurde anschließend analog Beispiel 2 zu 2-(6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure umgesetzt. (3.4 g, 64%).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.36 (t, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 4.50 - 4.62 (m, 4H), 7.54 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 12.52 - 12.80 (br., 1H).

Beispiel 143

2-(8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure



- 5 In Analogie zu Beispiel 4 / Variante B wurde aus 1.0 g (4.3 mmol) Methyl-3-amino-4-[(2-methoxyethyl)amino]-2-methylbenzoat und 740 mg (2.9 mmol) 8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-carbaldehyd zunächst Methyl-2-(8-chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat (2.12 g, 99%) hergestellt.
- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.43 (t, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.66 - 3.70 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 4.83 - 4.90 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H).
- 10 Dieses wurde anschließend analog Beispiel 2 zu 2-(8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure umgesetzt. (700 mg, 33%).
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ [ppm]= 1.43 (t, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.69 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 4.86 (q, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.27 - 8.33 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 12.56 (br. s., 1H).
- 15

Biologische Beispiele:**1. Syngenes Maus-Endometriosemodell:**

Die syngene Induktion der Endometriose in Mäusen stellt ein gängiges Tiermodell dar, um die Wirksamkeit von Substanzen für die Therapie der Endometriose zu testen. Die Endometriose wird experimentell durch Transplantation von murinen Uterusfragmenten einer Spendermaus desselben Stammes in die Bauchhöhle der Empfänger-Maus induziert. Es wurden weibliche Tiere des balb/c Stammes verwendet. Mittels Vaginalabstrich wird der Zyklus der Maus bestimmt. Es werden ausschließlich Spendertiere verwendet, die sich im Östrus befinden. Die Spendertiere werden getötet und die Uterushörner werden entnommen und anschließend longitudinal aufgeschnitten. Aus den Uteri werden mit einer Stanze 2 mm Biopate ausgestanzt, die anschließend ins Empfängertier eingenäht werden. Die Empfängertiere werden narkotisiert und einer Laparotomie unterzogen. Während des Eingriffs werden 6 Uterusstanzen einer Donormaus an das parietale Peritoneum der Empfängermaus angenäht. Am Tag nach diesem Eingriff beginnt die 4-wöchige Behandlung mit den zu testenden Substanzen. Nach 28 Tagen werden die Tiere in einer finalen Laparotomie eröffnet und die Läsionsgrößen werden bestimmt. Die angewachsenen Läsionen werden fotografisch festgehalten und die Fläche wird mittels AxioVision Software vermessen. Pro Behandlungsgruppe werden 14 Tiere eingesetzt.

Im s.c. Ansatz (Abbildung 1) wurde die erfindungsgemäße Substanz (Beispiel 4 in 4 verschiedenen Dosierungsschemata getestet und die Läsionsgröße im Vergleich zu den mit Vehikel behandelten Tieren ausgewertet. Folgende Dosierungen wurden getestet: 0,4 2 10 und 50 mg/kg/Tag. In der Abbildung 2 sind die mittleren Läsionsgrößen (in mm²) pro Tier dargestellt (y- Achse).

2. Durchflusszytometrie:

Zur Gewinnung der Zellen aus dem Peritoneum wurden 3 ml kaltes PBS (phosphate buffered saline) in das Peritoneum des toten Tieres injiziert und nach leichter Massage des Bauches wieder entnommen. Die Zellen dieser Peritoneallavage wurden bei 1400 UpM 2 min herunterzentrifugiert und in 500 µl PBS mit 2% FCS (fetal calf serum) wieder aufgenommen. Für jede Färbung mit verschiedenen Antikörper-Fluorochromkonjugat-Mixen wurden 100 µl dieser Zellsuspension verwendet. Die Zellen wurden dafür in 96 Lochplatten wieder herunterzentrifugiert und in 50 µl einer Antikörperlösung in der 1:300 verdünnter anti CD11b- Pacific Blue (eBioscience), 1:200

verdünnter Anti F4/80-PE (eBioscience), 1:200 verdünnter Anti Gr1- APC-Cy7 (BD Pharmingen), 1:400 verdünnter Anti CD11c-PE-Cy7 (BD Pharmingen) und 1:400 verdünnter Anti MHCII-FITC (BD Pharmingen) resuspendiert und für 20 min im Dunkeln auf Eis gelagert. Anschließend wurden 150 µl PBS mit 2%FCS zugegeben und die Zellen erneut 2 min bei 1400 UpM herunter zentrifugiert. Die 200 µl Überstand wurden verworfen und die Zellen mit 200 µl PBS mit 2% FCS gewaschen und erneut abzentrifugiert. Anschließend wurden sie in 200 µl PBS mit 2%FCS und 1:5000 verdünntem 5mg/ml DAPI (Sigma) aufgenommen und die Fluoreszenz-Intensität der einzelnen Fluorochrome pro Zelle mit einem FACS Canto II Durchflusszytometer gemessen. Dargestellt ist die durchschnittliche Intensität von MHCII-FITC auf allen DAPI negativen F4/80 und CD11b doppelpositiven Makrophagen pro Maus.

3. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin E2 (Subtyp EP₄) Rezeptorsignals

3.1 Nachweisprinzip

Nachweis der Antagonisierung des hEP₄-Signals

Die Bindung des Agonisten Prostaglandin E2 (PGE₂) an den EP₄ Subtyp des humanen hPGE₂-R (hEP₄-R) induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklen und damit die Bildung von cAMP. In Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors IBMX akkumuliert dieses cAMP intrazellulär und wird nach Zell-Lyse in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. Bei diesem Verfahren konkurriert es mit einem fluoreszenzmarkierten cAMP (cAMP-d2) um die Bindung an einen Eu-Kryptat markierten Anti-cAMP Antikörpers. In Abwesenheit zellulären cAMPs bildet sich ein Komplex zwischen dem Eu-Kryptat markierten Anti-cAMP Antikörper und dem cAMP-d2 Molekül aus, welcher nach Anregung bei 337 nm einen auf FRET (fluorescence resonance energy transfer) basierenden Energietransfer zum cAMP-d2 Tracer ermöglicht und zu einem langanhaltenden Fluoreszenzsignal führt (Emission bei 665 und 620 nm). Dieses Signal wird zeitlich aufgelöst, d.h. nach Abklingen der Hintergrundfluoreszenz in einem geeigneten Messgerät gemessen (time resolved; TR-FRET). Die Well-Ratio Ermittlung ($\text{Emission}_{665\text{nm}}/\text{Emission}_{620\text{nm}} \cdot 10000$) ermöglicht es zudem Einzelmessungsunterschiede in den Zugabemengen der Detektionsreagenzien zu normieren.

Durch Prostaglandin-E2-Gabe und Anstieg des intrazellulären cAMPs kommt es zu einer Erniedrigung des FRET- Signals, welches im Falle einer antagonistischen Substanzwirkung wieder ansteigt.

3.2. Nachweisverfahren

3.2.1 Test auf Antagonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch Platte):

Zu den in einer Testplatte vorgelegten Substanzlösungen (50 nl; 100% DMSO) werden
5 4 µl einer den hEP4 exprimierenden Zellsuspension (2500 Zellen/Well) zugegeben, die
außerdem bereits den cAMP-D2 Tracer enthält. Nach einer 20 minütigen Vorinkubation
bei Raumtemperatur werden 2 µl einer 3xPGE2 Lösung zugegeben und in Gegenwart
einer EC80-Konzentration des Agonisten (0,4 nM) für weitere 60 min bei
Raumtemperatur inkubiert (Volumen: ~6 µl), bevor die Gesamtreaktion anschließend
10 durch Zugabe von 2 µl Lysisbuffer gestoppt wird (Volumen: ~8 µl). Weitere 20 min bei
Raumtemperatur später wird das Zell-Lysat entsprechend den Herstellangaben in
einem TR-FRET geeigneten Messgerät gemessen (vergleiche cAMP HTRF-Assay Kit:
Cisbio International 62AM6PEJ high range)

15 3.2.2 Test auf Agonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch Platte):

Zu den in einer Testplatte vorgelegten Substanzlösungen (50 nl; 100% DMSO) werden
4 µl einer den hEP4 exprimierenden Zellsuspension (2500 Zellen/Well) zugegeben, die
außerdem bereits den cAMP-D2 Tracer enthält. Nach einer 20 minütigen Vorinkubation
bei Raumtemperatur werden 2 µl Zellmedium zugegeben und für weitere 60 min bei
20 Raumtemperatur inkubiert (Volumen: ~6 µl), bevor die Gesamtreaktion anschließend
durch Zugabe von 2 µl Lysisbuffer gestoppt wird (Volumen: ~8 µl). Weitere 20 min bei
Raumtemperatur später wird das Zell-Lysat entsprechend den Herstellangaben in
einem TR-FRET geeigneten Messgerät gemessen (vgl. cAMP HTRF-Assay Kit: Cisbio
International 62AM6PEJ high range)

4. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin E₂ (Subtyp EP₂) Rezeptorsignals

4.1 Nachweisprinzip

- 5 Die Bindung von PGE₂ an den EP₂-Subtyp des humanen PGE₂-Rezeptors induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklen und führt zur Bildung von cAMP. In Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors IBMX wird das aufgrund dieser Stimulation akkumulierte und mittels Zell-Lyse freigesetzte cAMP in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. In diesem Test konkurriert das im Lysat vorhandene
- 10 cAMP mit einem fluoreszenzmarkierten cAMP (cAMP-d₂) um die Bindung an einen Eu-Kryptat markierten Anti-cAMP Antikörper.

- In Abwesenheit von zellulärem cAMP entsteht ein maximales Signal, welches auf die Bindung dieses cAMP-d₂ Moleküls an den Antikörper zurückzuführen ist. Nach Anregung des cAMP-d₂ Moleküls bei 337 nm kommt es zu einem Fluoreszenz
- 15 Resonanz Energie Transfer (FRET) zu den Eu-Kryptat Molekülen des (damit markierten) Anti-cAMP Antikörpers, gefolgt von einem langanhaltenden Emissionssignal bei 665 nm (sowie bei 620 nm). Beide Signale werden in einem geeigneten Messgerät zeitlich versetzt, d.h. nach Abklingen der Hintergrundfluoreszenz gemessen. Jegliche Erhöhung des durch Prostaglandin-E₂-
- 20 Gabe bedingten niedrigen FRET-Signals (gemessen als Well-Ratio-Veränderung = $\text{Emission}_{665\text{nm}}/\text{Emission}_{620\text{nm}} * 10000$) zeigt die Wirkung von Antagonisten.

4.2. Nachweisverfahren

4.2.1. Test auf Antagonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch-Platte):

- 25 Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0.05 µl; 100 % DMSO, Konzentrationsbereich von 0.8 nM – 16.5 µM) wurden 4 µl einer cAMP-d₂/Zellsuspension zugegeben (625000 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur wurden 2 µl einer 3xPGE₂ Lösung (1.5 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart des Agonisten für weitere 60 min bei
- 30 Raumtemperatur inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min bei Raumtemperatur inkubiert (Volumen: ~ 8 µl).

5. Nachweis des Antagonismus des humanen Prostaglandin D Rezeptorsignals

5.1 Nachweisprinzip

Die Bindung von Prostaglandin D₂ an den humanen PGD-Rezeptor induziert die Aktivierung membranständiger Adenylatzyklasten und führt zur Bildung von cAMP. In Gegenwart des Phosphodiesteraseinhibitors IBMX wird das aufgrund dieser Stimulation akkumulierte und mittels Zell-Lyse freigesetzte cAMP in einem kompetitiven Nachweisverfahren eingesetzt. In diesem Test konkurriert das im Lysat vorhandene cAMP mit einem fluoreszenzmarkierten cAMP (cAMP-d2) um die Bindung an einen Eu-Kryptat markierten Anti-cAMP Antikörper.

In Abwesenheit von zellulärem cAMP entsteht ein maximales Signal, welches auf die Bindung dieses cAMP-d2 Moleküls an den Antikörper zurückzuführen ist. Nach Anregung des cAMP-d2 Moleküls bei 337 nm kommt es zu einem Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) zu den Eu-Kryptat-Molekülen des (damit markierten) Anti-cAMP Antikörpers, gefolgt von einem langanhaltenden Emissionssignal bei 665 nm (sowie bei 620 nm). Beide Signale werden in einem geeigneten Messgerät zeitlich versetzt, d.h. nach Abklingen der Hintergrundfluoreszenz gemessen. Jegliche Erhöhung des durch Prostaglandin-E₂-Gabe bedingten niedrigen FRET-Signals (gemessen als Well-Ratio-Veränderung = $\text{Emission}_{665\text{nm}}/\text{Emission}_{620\text{nm}} * 10000$) zeigt die Wirkung von Antagonisten.

5.2. Nachweisverfahren

5.2.1. Test auf Antagonismus (Angaben pro Vertiefung einer 384-Loch-Platte):

Zu einer Testplatte mit den bereits vorgelegten Substanzlösungen (0.05 µl; 100 % DMSO, Konzentrationsbereich von 0.8 nM – 16.5 µM) wurden 4 µl einer cAMP-d2/Zellsuspension zugegeben (625000 Zellen/ml). Nach einer 20-minütigen Vorinkubation bei Raumtemperatur (RT) wurden 2 µl einer 3xPGD₂ Lösung (6 nM, in PBS-IBMX) zugegeben und in Gegenwart des Agonisten für weitere 30 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 6 µl). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 µl Lysispuffer gestoppt und vor der eigentlichen Messung für weitere 20 min bei RT inkubiert (Volumen: ~ 8 µl).

Abbildungen

Abbildung 1: Präventives Endometriosemodell: s.c. Experiment 1

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindung (Beispiel 4) führte im genannten Dosisbereich nach subkutaner Verabreichung zu einer signifikanten Verkleinerung der endometrialen Läsionen im Endometriosemodell in der Maus. Statistik: 1-Weg ANOVA gefolgt von Tukey Post-Hoc Test, *** $p < 0.005$ vs Vehikel, * $p < 0.05$ vs Vehikel; 3 Ausreißer (GRUBBS Test) ausgeschlossen (1 Tier von den Gruppen 0.4 / 2 / 10 jeweils).

Abbildung 2: Präventives Endometriosemodell (p.o. Experiment)

Die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindung (Beispiel 4) führte im genannten Dosisbereich nach oraler Verabreichung zu einer signifikanten Verkleinerung der endometrialen Läsionen. Statistik:

** $p < 0.01$, unpaired t-Test, ausgeschlossene Tiere: 1 Tier der Kontrollgruppe und 3 Tiere in der Behandlungsgruppe wegen Anwachsens der Läsionen am Darm.

Abbildung 3: Makrophagenaktivierung

Die p.o. Applikation von Beispiel 4 führte im Endometriosemodell in der Maus zu einer hochsignifikant reduzierten Anzahl von aktivierten Makrophagen in der Peritonealflüssigkeit im Vergleich zur Vehikelkontrolle (Nachweis im FACS) **** $p < 0.001$ im t-test.

Tabelle 1: Antagonismus der humanen EP4 Rezeptors durch die erfindungsgemäßen Verbindungen

Beispiel	Antagonismus hEP4 IC ₅₀ [M]
1	3.1E-6
2	3.12E-7
3	1.75E-7
4	5.59E-9
5	4.04E-7
6	1.44E-8
7	1.43E-6
8	1.97E-8
9	7.12E-8
10	1.03E-8
11	6.36E-9
12	1.02E-8
13	1.8E-8
14	3.34E-8
15	2.38E-8
16	2.86E-8
17	1.47E-8
18	2.28E-8
19	3.22E-8
20	6.83E-7
21	1.03E-7
22	6.57E-8
23	1.43E-7
24	3.38E-7
25	8.63E-8
26	1.76E-7
27	1.17E-7
28	1.22E-7
29	2.19E-7

Beispiel	Antagonismus hEP4 IC ₅₀ [M]
30	3.01E-8
31	4.28E-8
32	2.74E-8
33	2.87E-8
34	3.94E-8
35	3.38E-8
36	1.31E-8
37	3.78E-6
38	7.42E-7
39	7.68E-7
40	7.83E-8
41	9.67E-8
42	2.39E-7
43	5.46E-8
44	4.21E-7
45	1.34E-8
46	1.24E-8
47	2.56E-8
48	9.95E-8
49	6.15E-8
50	3.36E-8
51	9.55E-8
52	3.59E-8
53	3.53E-8
54	1.76E-8
55	1.17E-7
56	2.38E-7
57	2.39E-7
58	1.74E-7
59	1.69E-8
60	1.98E-8
61	1.67E-7
62	1.86E-7

Beispiel	Antagonismus hEP4 IC ₅₀ [M]
63	1.17E-7
64	1.38E-7
65	1.33E-7
66	1.61E-8
67	3.69E-8
68	3.63E-8
69	1.55E-7
70	2.46E-6
71	8.72E-7
72	8.25E-8
73	3.82E-7
74	8.72E-8
75	2.14E-8
76	4.13E-8
77	4.92E-8
78	7.43E-8
79	1.06E-7
80	6.83E-8
81	1.23E-7
82	1.34E-7
83	1.22E-7
84	1.43E-7
85	1.86E-6
86	2.45E-7
87	2.09E-7
88	2.1E-6
89	3.64E-6
90	2.86E-6
91	1.13E-7
92	8.0E-6
93	7.33E-7
94	1.95E-7
95	1.03E-6

Beispiel	Antagonismus hEP4 IC ₅₀ [M]
96	1.65E-8
97	4.12E-7
98	1.12E-7
99	1.71E-6
100	1.58E-7
101	9.89E-7
102	2.83E-6
103	3.11E-6
104	6.44E-8
105	6.43E-8
106	4.37E-8
107	4.33E-7
108	1.19E-7
109	1.78E-7
110	1.18E-6
111	6.12E-7
112	3.46E-8
113	5.95E-8
114	6.42E-9
115	1.16E-8
116	2.22E-8
117	2.21E-8
118	3.62E-8
119	4.37E-8
120	6.3E-8
121	1.0E-7
122	4.64E-7
123	5.15E-8
124	9.43E-8
125	2.57E-7
126	1.18E-7
127	3.05E-7
128	1.11E-7

Beispiel	Antagonismus hEP4 IC ₅₀ [M]
129	9.44E-7
130	1.43E-8
131	4.8E-7
132	2.45E-8
133	7.0E-9
134	1.36E-7
135	3.4E-7
136	3.25E-7
137	1.86E-8
138	5.67E-7
139	2.52E-7
140	1.76E-7
141	1.53E-8
142	4.16E-9
143	5.19E-9

Referenzen

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

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.

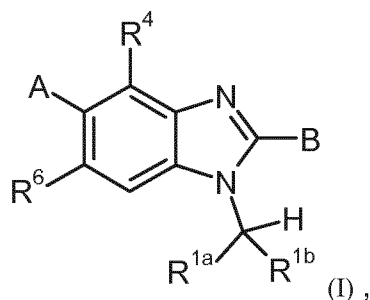
Sales K J and Jabbour H N; Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. Reproduction (2003) 126, 559–567.

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.

Ansprüche:

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der

- R^{1a} , R^{1b} unabhängig voneinander für H, C_1 - C_5 -Alkyl, C_2 - C_5 -Alkenyl, C_2 - C_5 -Alkynyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- $(CH_2)_m$, C_3 - C_6 -Heterocycloalkyl- $(CH_2)_n$, C_1 - C_5 -Alkoxy- C_1 - C_3 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkoxy- C_1 - C_3 -Alkyl, Amino- C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_5 -Alkylamino- C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_5 -Dialkylamino- C_1 - C_3 -Alkyl oder Cyano stehen, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 1,4-Dioxan, Morpholin, Azetidin, Pyrrolidin, Piperazin und Piperidin ausgewählt wird und wobei gegebenenfalls vorhandene Alkyl-, Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylreste ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Halogen, C_1 - C_5 -Alkyl, Hydroxy, Carboxy, Carboxy- C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_5 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_5 -Alkyl oder C_1 - C_5 -Alkylsulfonyl,
- R^4 für H, F, Cl, C_1 - C_2 -Alkyl, C_3 - C_5 -Cycloalkyl, C_1 - C_2 -Alkoxy oder C_3 - C_4 -Cycloalkylmethyl steht, wobei die entsprechende Alkyl- oder Cycloalkyleinheit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann,
- A für H, C_1 - C_3 -Alkyl, Br, 4-6-gliedriges Heterocyclyl, Formyl, $RO-CO(CH_2)_p$, $R^5, R^{5'}N-CO(CH_2)_p$, Carboxymethoxy, $ROSO_2(CH_2)_p$, $R^5 R^{5'}N-SO_2(CH_2)_p$, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonimidoyl, C_3 - C_6 -Cycloalkylsulfonimidoyl oder Cyano steht, wobei R für H, C_1 - C_7 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Phenyl- $(CH_2)_q$ oder C_1 - C_7 -Alkoxy- C_1 - C_5 -Alkyl steht und eine gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Oxazol, Isoxazole und Oxadiazol ausgewählt wird und eine enthaltene Alkyleinheit ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden

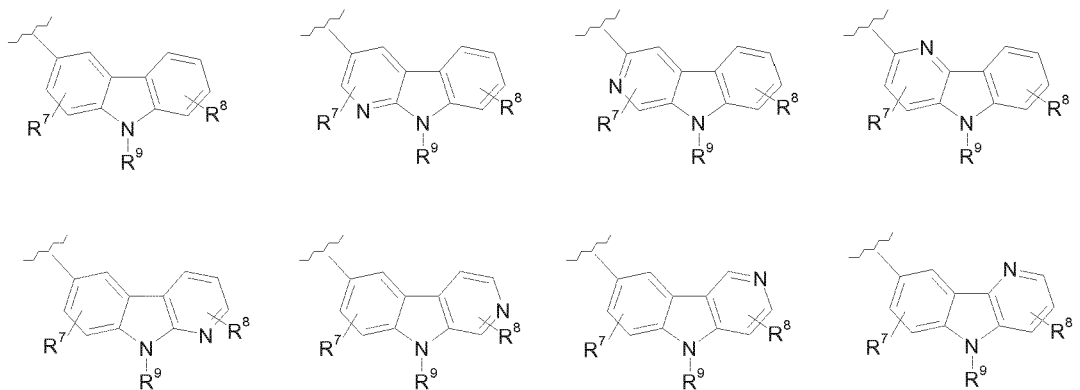
mit Halogen oder Hydroxy substituiert sein kann und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit oder das Phenyl mit C₁-C₃-Alkyl, Trifluormethyl oder Hydroxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann,

R⁵, R^{5'} unabhängig voneinander für H, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, C₁-C₇-Alkoxy-C₂-C₅-Alkyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_r, C₁-C₇-Alkylcarbonyl, C₃-C₇-Cycloalkylcarbonyl, Aryl-(CH₂)_r-carbonyl, Pyridyl-(CH₂)_r-carbonyl, C₁-C₇-Alkylsulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkylsulfonyl oder Aryl-(CH₂)_r-sulfonyl stehen, wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder für Pyridyl-(CH₂)_r-sulfonyl, und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 1,4-Dioxan, Morpholin, Azetidine, Pyrrolidin, Piperazin und Piperidin ausgewählt wird und wobei R⁵ und R^{5'} optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₂-Alkyl, Trifluoromethyl, Halogen, C₁-C₅-Alkylamino, C₁-C₅-Dialkylamino, C₁-C₂-Alkoxy, Trifluoromethoxy oder Hydroxy substituiert sein können, oder

R⁵, R^{5'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-6-gliedrigen heterocyclischen Ring optional mit einem weiteren Heteroatom bilden, das aus der Gruppe bestehend aus O und N ausgewählt werden, und der optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Oxo, Hydroxy, Carboxy, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy substituiert sein kann,

m 0, 1, 2 oder 3 ist,
 n 0, 1, 2 oder 3 ist,
 p 0, 1 oder 2 ist,
 q 1, 2 oder 3 ist,
 r 0, 1, 2 oder 3 ist, und

B aus den folgenden Strukturen ausgewählt wird,



R⁶ für H, F, Cl, CH₃, CF₃, CH₃O oder CF₃O steht,

R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Cyano, SF₅, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₅-Cycloalkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder C₃-C₄-Cycloalkylmethyl stehen, wobei die entsprechende Alkyl- oder Cycloalkyleinheit ein- oder mehrfach halogeniert sein kann, und

R⁹ für C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₂-C₅-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-(CH₂)_n, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_n, oder C₁-C₇-Alkoxy-C₂-C₅-Alkyl steht, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin ausgewählt wird und wobei die gegebenenfalls vorhandenen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Heterocycloalkyleinheiten ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Alkoxy oder Carboxy substituiert sein kann,

und ihre Isomere, Diastereomere, Enantiomere, Solvate und Salze oder Cyclodextrin-Clathrate.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^{1a} für H oder C₁-C₅-Alkyl steht,

R^{1b} für H, C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-(CH₂)_m, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_n, C₁-C₅-Alkoxy-C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₅-Dialkylamino-C₁-C₃-Alkyl steht, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit

bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei gegebenenfalls vorhandene Alkyl- oder Cycloalkylreste ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit C₁-C₅-Alkyl, Hydroxy, oder C₁-C₅-Alkylsulfonyl,

R⁴ für H, F, Cl, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy steht,

A für C₁-C₃-Alkyl, 5-gliedriges Heterocyclyl, RO-CO(CH₂)_p, R⁵,R^{5'}N-CO(CH₂)_p, R⁵R^{5'}N-SO₂(CH₂)_p, oder Cyano steht, wobei R für H oder C₁-C₇-Alkyl steht und eine gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Triazol, Tetrazol, und Oxadiazol ausgewählt wird und eine enthaltene Alkyleinheit ein- oder mehrfach, mit Hydroxy substituiert sein kann und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit mit Hydroxy einfach substituiert sein kann,

R⁵, R^{5'} unabhängig voneinander für H, C₁-C₇-Alkyl, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_r, C₁-C₇-Alkylsulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkylsulfonyl oder Aryl-(CH₂)_r-sulfonyl stehen, wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder für Pyridyl-(CH₂)_r-sulfonyl, und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei R⁵ und R^{5'} optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₂-Alkyl, Trifluoromethyl, Halogen, C₁-C₅-Dialkylamino, C₁-C₂-Alkoxy, oder Trifluoromethoxy substituiert sein können, oder

R⁵, R^{5'} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-6-gliedrigen heterocyclischen Ring optional mit einem weiteren Heteroatom bilden, das aus der Gruppe bestehend aus O ausgewählt wird, und der optional einfach mit Oxo oder Hydroxy substituiert sein kann,

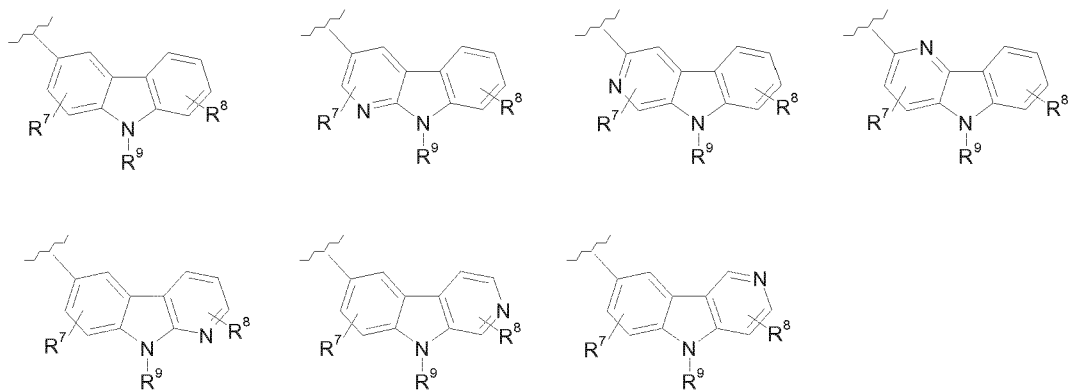
m 0 oder 1 ist,

n 0 oder 1 ist,

p 0 ist,

r 0, 1 oder 2 ist, und

B aus den folgenden Strukturen ausgewählt wird,



R⁶ für H, F, CH₃ oder CH₃O steht,

R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy stehen, und

R⁹ für C₁-C₅-Alkyl, C₂-C₅-Alkenyl, C₂-C₅-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-(CH₂)_n oder C₁-C₇-Alkoxy-C₂-C₅-Alkyl steht,

und ihre Isomere, Diastereomere, Enantiomere, Solvate und Salze oder Cyclodextrin-Clathrate.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, wobei

R^{1a} für H oder Methyl steht,

R^{1b} für H, C₁-C₂-Alkyl, Vinyl, Cyclopropyl-(CH₂)_m, C₃-C₆-Heterocycloalkyl-(CH₂)_n, Methoxy-C₁-C₂-Alkyl oder (N,N-Dimethylamino)methyl steht, wobei die gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Oxetan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei gegebenenfalls vorhandene Alkyl- oder Cycloalkylreste ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein können mit Methyl, Hydroxy, oder Methylsulfonyl,

R⁴ für H, F, Cl, Methyl oder Methoxy steht,

A für iso-Propyl, 5-gliedriges Heterocyclyl, $\text{RO-CO}(\text{CH}_2)_p$, $\text{R}^5, \text{R}^{5'}\text{N-CO}(\text{CH}_2)_p$, $\text{R}^5\text{R}^{5'}\text{N-SO}_2(\text{CH}_2)_p$, oder Cyano steht, wobei R für H oder $\text{C}_1\text{-C}_2$ -Alkyl steht und eine gegebenenfalls vorhandene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Triazol, Tetrazol, und Oxadiazol ausgewählt wird und eine enthaltene Alkyleinheit einfach mit Hydroxy substituiert sein kann und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit mit Hydroxy einfach substituiert sein kann,

$\text{R}^5, \text{R}^{5'}$ unabhängig voneinander für H, $\text{C}_1\text{-C}_2$ -Alkyl, $\text{C}_5\text{-C}_6$ -Heterocycloalkyl- $(\text{CH}_2)_r$, $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkylsulfonyl, Cyclopropylsulfonyl oder Aryl- $(\text{CH}_2)_r$ -sulfonyl stehen, wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl bedeutet, oder für Pyridyl- $(\text{CH}_2)_r$ -sulfonyl, und eine gegebenenfalls enthaltene heterocyclische Einheit bevorzugt aus der Gruppe bestehend aus Morpholin und Pyrrolidin ausgewählt wird und wobei R^5 und $\text{R}^{5'}$ optional ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Methyl, Trifluoromethyl, Cl, F, N,N-Dimethylamino, Methoxy, oder Trifluoromethoxy substituiert sein können, oder

$\text{R}^5, \text{R}^{5'}$ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4-6-gliedrigen heterocyclischen Ring optional mit einem weiteren Heteroatom bilden, das aus der Gruppe bestehend aus O ausgewählt wird, und der optional einfach mit Oxo oder Hydroxy substituiert sein kann,

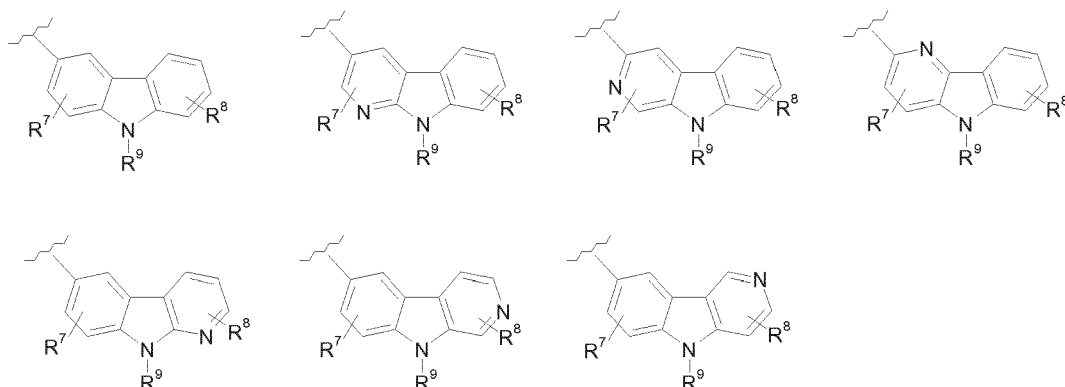
m 0 oder 1 ist,

n 0 oder 1 ist,

p 0 ist,

r 0, 1 oder 2 ist, und

B aus den folgenden Strukturen ausgewählt wird,



- R⁶ für H, F, CH₃ oder CH₃O steht,
- R⁷, R⁸ jeweils unabhängig voneinander für H, F, Cl, Methyl oder Methoxy stehen, und
- R⁹ für C₁-C₃-Alkyl, Allyl, Propargyl, C₃-C₄-Cycloalkyl-(CH₂)_n oder Methoxyethyl steht,

und ihre Isomere, Diastereomere, Enantiomere, Solvate und Salze oder Cyclodextrin-Clathrate.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus einer Gruppe, die die folgenden Verbindungen enthält:

1. Methyl-1-allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
2. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
3. Methyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
4. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
5. Methyl-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
6. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
7. Methyl-4-chlor-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
8. 4-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
9. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
10. 2-(9-Ethyl-7-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
11. 2-(9-Ethyl-5-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
12. 2-(9-Ethyl-8-fluor-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
13. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

14. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
15. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
16. N-(Cyclopropylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
17. N-[(3-Chlorphenyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
18. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(ethylsulfonyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
19. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(4-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
20. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-({2-[4-(trifluormethyl)phenyl]ethyl}sulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
21. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
22. [1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](pyrrolidin-1-yl)methanon
23. [1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](3-hydroxyazetidin-1-yl)methanon
24. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
25. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
26. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
27. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
28. 4-[[1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]piperazin-2-on
29. [1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl](morpholin-4-yl)methanon
30. Azetidin-1-yl[2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanon
31. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-bis(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
32. 2-(9-Ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
33. 2-(9-Allyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

34. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
35. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-[9-(cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
36. 2-[9-(Cyclopropylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
37. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat
38. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
39. N-(tert-Butylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
40. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(1-methylcyclopropyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
41. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
42. 2-(5-Ethyl-5H-pyrido[3,2-b]indol-2-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
43. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-6-methoxy-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
44. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonitril
45. 9-Ethyl-3-[1-(2-methoxyethyl)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9H-carbazol
46. 3-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on
47. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(3-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
48. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
49. N-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
50. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(phenylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
51. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(2-naphthylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
52. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methoxyphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
53. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid

54. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
55. N-(Benzylsulfonyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
56. N-[[2-(3-Chlorphenyl)ethyl]sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
57. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(2-methylphenyl)ethyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
58. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[(4-fluorbenzyl)sulfonyl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
59. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(2-methoxyethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
60. N-[(2,6-Dichlorbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
61. N-[[2-(2-Chlorphenyl)ethyl]sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
62. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[4-(trifluormethyl)benzyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
63. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[(5-methylpyridin-2-yl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
64. N-[(4-Chlorbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
65. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(trifluormethoxy)benzyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
66. N-[(2,2-Dimethylpropyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
67. N-[(2-Chlor-6-methylbenzyl)sulfonyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
68. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[3-methylpyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
69. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
70. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
71. Ethyl-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat

72. 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
73. 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
74. N-(Cyclopropylsulfonyl)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
75. 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
76. [2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl](pyrrolidin-1-yl)methanon
77. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
78. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
79. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
80. Azetidin-1-yl[1-(cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl]methanon
81. [2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl](morpholin-4-yl)methanon
82. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
83. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
84. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-methyl-N-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
85. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
86. N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
87. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carboxamid
88. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
89. 1-Allyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxamid
90. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-dimethyl-1H-benzimidazol-5-carboxamid
91. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
92. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-carboxylat
93. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-isopropyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
94. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

95. Methyl-1-ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
96. 2-(9-Allyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
97. Ethyl-1-(2-methoxyethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carboxylat
98. 1-(2-Methoxyethyl)-2-[9-(2-methoxyethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
99. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
100. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(3-methoxypropyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
101. 2-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]propan-2-ol
102. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methoxy-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
103. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methoxy-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
104. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-methoxy-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
105. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
106. 5-[2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on
107. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-3-yl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
108. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-beta-carbolin-6-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
109. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(5-ethyl-5H-pyrido[4,3-b]indol-8-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
110. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
111. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-6-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
112. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-fluor-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
113. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-6-fluor-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
114. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-fluor-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

115. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-4-fluor-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
116. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-pyrido[2,3-b]indol-6-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
117. 1-(2-Cyclopropylethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
118. 1-(2-Methoxyethyl)-2-(9-propyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
119. 1-(2-Methoxyethyl)-2-[9-(prop-2-in-1-yl)-9H-carbazol-3-yl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
120. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-propyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
121. 1-[(2,2-Dimethylcyclopropyl)methyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
122. Ethyl-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carboxylat
123. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-3-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
124. 2-[9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
125. 2-[9-(Cyclobutylmethyl)-9H-carbazol-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
126. 5-{1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on
127. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzimidazol-5-sulfonamid
128. 9-Ethyl-3-[1-methyl-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-9H-carbazol
129. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-N,1-dimethyl-1H-benzimidazol-5-sulfonamid
130. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(trifluormethoxy)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
131. 1-(Cyclopropylmethyl)-2-(9-ethyl-1-methyl-9H-beta-carbolin-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
132. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(oxetan-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
133. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure

134. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[(2R)-2-hydroxy-3-methoxypropyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
135. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[(2S)-2-hydroxy-3-methoxypropyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
136. 2-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-[2-(methylsulfonyl)ethyl]-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
137. 1-(2-Cyclopropyl-2-hydroxyethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
138. 1-[(2S)-2,3-Dihydroxypropyl]-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
139. 1-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
140. 1-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-2-(9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
141. 2-(9-Ethyl-6-methyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
142. 2-(6-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
143. 2-(8-Chlor-9-ethyl-9H-carbazol-3-yl)-1-(2-methoxyethyl)-4-methyl-1H-benzimidazol-5-carbonsäure
5. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Endometriose, von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, wobei es sich bei den Blutungsbeschwerden um starke und langanhaltende Blutungen, zeitlich irreguläre Blutungen sowie Schmerzen handeln kann, der Dysmenorrhö, des Krebs, wobei es sich bei den Krebserkrankungen um Lungen-, Darm-, Brust-, Haut-, Prostata-, Ösophagus-Krebs und Leukämie handeln kann, von Arteriosklerose und von polyzystischen Nierenerkrankungen.
7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1, 2, 3, oder 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

8. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Endometriose, von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, wobei es sich bei den Blutungsbeschwerden um starke und langanhaltende Blutungen, zeitlich irreguläre Blutungen sowie Schmerzen handeln kann, der Dysmenorrhö, des Krebs, wobei es sich bei den Krebserkrankungen um Lungen-, Darm-, Brust-, Haut-, Prostata-, Ösophagus-Krebs und Leukämie handeln kann, von Arteriosklerose und von polyzystischen Nierenerkrankungen.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen insbesondere mit selektiven Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs), Estrogenrezeptor (ER) Antagonisten, Aromataseinhibitoren, 17 β -HSD1 Inhibitoren, Steroid Sulfatase (STS)-Inhibitoren, GnRH-Agonisten und -Antagonisten, Kisspeptin Rezeptor (KISSR)-Antagonisten, selektive Androgen Rezeptor Modulatoren (SARMs), Androgene, 5 α -Reduktase Inhibitoren, selektive Progesteron Rezeptor Modulatoren (SPRMs), Gestagene, Antigestagene, orale Kontrazeptiva, Inhibitoren der Mitogen Aktivierten Protein (MAP) Kinasen sowie Inhibitoren der MAP Kinasen Kinasen (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), Inhibitoren der Proteinkinasen B (PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), Inhibitoren der Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K), Inhibitoren der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK1/2), Inhibitoren des Hypoxie Induzierten Signalweges (HIF1 α Inhibitoren, Aktivatoren der Prolylhydroxylasen), Histon Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren, Prostaglandin F Rezeptor (FP) (PTGFR)-Antagonisten, Neurokinin1 Rezeptor Antagonisten, Paracetamol, selektiven COX2-Inhibitoren und/oder nicht-selektiven COX1/COX2 Inhibitoren.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I) wie in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Endometriose, von uterinen Leiomyomen, von uterinen Blutungsbeschwerden, wobei es sich bei den Blutungsbeschwerden um starke und langanhaltende Blutungen, zeitlich irreguläre Blutungen sowie Schmerzen handeln kann, der Dysmenorrhö, des Krebs, wobei es sich bei den Krebserkrankungen um Lungen-, Darm-, Brust-, Haut-, Prostata-, Ösophagus-Krebs und Leukämie handeln kann, von Arteriosklerose und von polyzystischen Nierenerkrankungen.

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1-4, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale, vaginale, intrauterine und orale Applikation.