



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 18 320 T2** 2008.12.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 539 708 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 18 320.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/27692**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 795 649.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/024699**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.09.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.12.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 235/26** (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

410420 P 13.09.2002 US

(73) Patentinhaber:

**Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.,
Ridgefield, Conn., US**

(74) Vertreter:

**Kompter, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,
64560 Riedstadt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**BARBOSA, Antonio J.M., Jr, Ridgefield, CT
06877-0368, US; GOLDBERG, Daniel R.,
Ridgefield, CT 06877-0368, US; HAMMACH,
Abdelhakim, Ridgefield, CT 06877-0368, US; LIU,
Pingrong, Ridgefield, CT 06877-0368, US; MOSS,
Neil, Ridgefield, CT 06877-0368, US; RALPH, Mark
Stephen, Ridgefield, CT 06877-0368, US; ROTH,
Gregory Paul, Ridgefield, CT 06877-0368, US;
SARKO, Christopher Ronald, Ridgefield, CT
06877-0368, US; SOLEYMANZADEH, Fariba,
Ridgefield, CT 06877-0368, US; WHITE, Andre,
Ridgefield, CT 06877-0368, US**

(54) Bezeichnung: **BENZIMIDAZOLONE UND IHRE VERWENDUNG ALS CYTOKININHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

dellen von allergischer Lungenentzündung und akuter Lungenverletzung gezeigt. Ro 45-2081 ist ein rekombinantes chimäres Molekül, konstruiert aus dem löslichen 55 kDa-Human-TNF-Rezeptor, fusioniert mit der hängenden Region des schwerkettigen IgG1-Gens und exprimiert in eukaryotischen Zellen (Renzetti et al., 1997, *Inflamm. Res.* 46: S143).

[0006] IL-1 wurde als immunologisches Effektor-Molekül in einer großen Anzahl von Erkrankungsverfahren einbezogen. Der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra) wurde in klinischen Versuchen am Menschen untersucht. Die Wirksamkeit wurde für die Behandlung von rheumatoider Arthritis (Anril, Amgen) gezeigt. In einer klinischen Versuchsphase III am Menschen reduzierte IL-1ra die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit septischem Schocksyndrom (Dinarello, 1995, *Nutrition* 11, 492). Osteoarthritis ist eine langsam voranschreitende Erkrankung, charakterisiert durch die Zerstörung des artikulären Knorpels. IL-1 wird in der Synovial-Flüssigkeit und in der Knorpelmatrix von osteoarthritischen Gelenken festgestellt. Von Antagonisten von IL-1 wurde gezeigt, dass sie den Abbau von Knorpelmatrix-Komponenten in einer Vielzahl von Experimentalmodellen von Arthritis herabsetzen (Chevalier, 1997, *Biomed Pharmacother.* 51, 58). Stickstoffoxid (NO) ist ein Vermittler von kardiovaskulärer Homeostase, Neurotransmission und Immundefunktion; jüngst wurde gezeigt, dass es wichtige Effekte bei der Modulation der Knochenremodulierung aufweist. Cytokine, wie IL-1 und TNF, sind potente Stimulatoren der NO-Erzeugung. NO ist ein wichtiges regulatorisches Molekül im Knochen mit Wirkungen auf Zellen der Osteoblast- und Osteoklast-Linie (Evans et al., 1996, *J Bone Miner Res.* 11, 300). Die Förderung der β -Zellzerstörung, die zur Insulin-abhängigen Diabetes mellitus führt, zeigt Abhängigkeit von IL-1. Ein Teil dieser Schädigung kann durch andere Effektoren, wie Prostaglandine und Thromboxane, vermittelt werden. IL-1 kann dieses Verfahren durch Kontrolle des Niveaus sowohl von Cyclooxygenase II als auch induzierbarer Stickstoffoxid-Synthetase-Expression beeinflussen (McDaniel et al., 1996, *Proc Soc Exp Biol Med.* 211, 24).

[0007] Von Inhibitoren der Cytokin-Produktion wird erwartet, dass sie die induzierbare Cyclooxygenase-(COX-2)-Expression blockieren. Von der COX-2-Expression wurde gezeigt, dass sie durch Cytokine erhöht wird, und es wird angenommen, dass die Isoform von Cyclooxygenase für die Entzündung verantwortlich ist (M. K. O'Banion et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 4888). Demgemäß würde von Inhibitoren von Cytokinen, wie IL-1, erwartet werden, dass diese Wirksamkeit gegenüber diesen Störungen zeigen, die gegenwärtig mit COX-Inhibitoren, wie den bekannten NSAIDs, behandelt werden. Diese Störungen umfassen akuten und chronischen Schmerz, genauso wie Symptome der Entzündung und kardiovaskuläre Erkrankung.

[0008] Ein Anstieg mehrerer Cytokine während der aktiven inflammatorischen Darmerkrankung (inflammatory bowel disease) (IBD) wurde gezeigt. Ein mukosales Ungleichgewicht von intestinalem IL-1 und IL-1ra liegt bei Patienten mit IBD vor. Ungenügende Erzeugung von endogenem IL-1ra kann zur Pathogenese von IBD beitragen (Cominelli et al., 1996, *Aliment Pharmacol Ther.* 10, 49). Die Alzheimer-Erkrankung ist durch die Gegenwart von β -Amyloid-Protein-Abscheidungen, neurofibrillären Tangles und cholinergischer Dysfunktion durch die ganze Hippokampusregion gekennzeichnet. Der strukturelle und metabolische Schaden, der bei der Alzheimer-Erkrankung gefunden wird, geht möglicherweise auf eine fortwährende Erhöhung von IL-1 zurück (Holden et al., 1995, *Med Hypotheses*, 45, 559). Eine Rolle in der Pathogenese des Human-Immunschwäche-Virus (HIV) wurde für IL-1 identifiziert. Von IL-1ra wurde eine klare Beziehung zu akuten inflammatorischen Ereignissen genauso wie zu verschiedenen Erkrankungsstufen in der Pathophysiologie von HIV-Infektion gezeigt (Kreuzer et al., 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 54). IL-1 und TNF sind beide in periodontale Erkrankungen involviert. Der destruktive Prozess, der mit der periodontalen Erkrankung in Zusammenhang steht, dürfte auf einer Disregulation sowohl von IL-1 als auch TNF begründet sein (Howells, 1995, *Oral Dis.* 1, 266).

[0009] Proinflammatorische Cytokine, wie TNF α und IL-1 β , sind ebenfalls wichtige Mediatoren von septischem Schock und assoziierter kardiopulmonarer Dysfunktion, akutem respiratorischen Schmerz-Syndrom (ARDS – acute respiratory distress syndrome) und multiplem Organfehler. In einer Studie von Patienten im Krankenhaus mit Sepsis wurde eine Korrelation zwischen TNF α - und IL-6-Niveaus und septischen Komplikationen gefunden (Terregino et al., 2000, *Ann. Emerg. Med.*, 35, 26). TNF α wurde ebenfalls bei Kachexie und Muskeldegradation in Verbindung mit HIV-Infektion impliziert (Landiverta et al., 1988, *Amer. J. Med.*, 85, 289). Obesität ist mit einem Anstieg der Häufigkeit von Infektionen, Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung verbunden. Abnormalitäten bei der TNF α -Expression wurden für jeden der obigen Zustände festgestellt (Loffreda et al., 1998, *FASER J.* 12, 57). Es wurde vorgeschlagen, dass erhöhte Niveaus von TNF α bei anderen Essstörungen, wie Anorexie und Bulimie nervosa involviert sind. Pathophysiologische Parallelen werden zwischen Anorexie nervosa und Tumorkachexie gezogen (Holden et al., 1996, *Med Hypotheses* 47, 423). Von einem Inhibitor der TNF α -Produktion, HU-211, wurde gezeigt, dass er das Ergebnis einer geschlossenen Verletzung am Gehirn in einem Experimentalmodell verbessert (Shohami et al., 1997, *J Neuroimmunol.* 72, 169). Von Arteriosklerose ist bekannt, dass sie eine inflammatorische Komponente aufweist, und von Cytokinen, wie IL-1 und TNF, wurde vorgeschlagen, dass sie die Erkrankung unterstützen. In einem Tiermodell wurde von einem

IL-1-Rezeptor-Antagonist gezeigt, dass er die Fettstreifenbildung inhibiert (Elhage et al., 1998, *Circulation*, 97, 242).

[0010] Die TNF α -Spiegel werden in Luftwegen von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung erhöht, und diese können zur Pathogenese dieser Erkrankung beitragen (M. A. Higham et al., 2000, *Eur. Respiratory J.*, 15, 281). Eine Zirkulation von TNF α kann in Zusammenhang mit dieser Erkrankung ebenfalls zu Gewichtsverlust beitragen (N. Takabatake et al., 2000, *Amer. J. Resp. & Crit. Care Med.*, 161 (4 Pt 1), 1179). Von erhöhten TNF α -Spiegeln wurde gefunden, dass sie mit einem kongestiven Herzfehler in Zusammenhang stehen, und der Spiegel wurde mit der Schwere der Erkrankung korreliert (A. M. Feldman et al., 2000, *J. Amer. College of Cardiology*, 35, 537). Zusätzlich wurde TNF α bei Reperfusionverletzung der Lunge (Borjesson et al., 2000, *Amer. J. Physiol.*, 278, L3-12), Nieren (Lemay et al., 2000, *Transplantation*, 69, 959) und dem Nervensystem (Mitsui et al., 1999, *Brain Res.*, 844, 192) impliziert.

[0011] TNF α ist ebenfalls ein potentes osteoklastogenes Mittel und ist in die Knochenresorption und Erkrankungen, die die Knochenresorption einbeziehen, involviert (Abu-Amer et al., 2000, *J. Biol. Chem.*, 275, 27307). Es wurde ebenfalls hochgradig exprimiert in Chondrozyten von Patienten mit traumatischer Arthritis gefunden (Melchiorri et al., 2000, *Arthritis and Rheumatism*, 41, 2165). Von TNF α wurde ebenfalls gezeigt, dass es bei der Entwicklung von Glomerulonephritis eine Schlüsselrolle spielt (Le Hir et al., 1998, *Laboratory Investigation*, 78, 1625).

[0012] Die abnormale Expression von induzierbarer Stickstoffoxid-Synthetase (iNOS) wurde mit Bluthochdruck in spontan hypertensiven Ratten in Zusammenhang gebracht (Chou et al., 1998, *Hypertension*, 31, 643). IL-1 hat eine Rolle in der Expression von iNOS und kann daher eine Rolle bei der Pathogenese von Bluthochdruck spielen (Singh et al., 1996, *Amer. J. Hypertension*, 9, 867).

[0013] Von IL-1 wurde ebenfalls gezeigt, dass es in Ratten Uveitis induziert, die durch IL-1-Blocker inhibiert werden könnte (Xuan et al., 1998, *J. Ocular Pharmacol. and Ther.*, 14, 31). Von Cytokinen, einschließlich IL-1, TNF und GM-CSF, wurde gezeigt, dass sie die Proliferation in akuten myelogenen Leukämie-Blasen stimulieren (Bruserud, 1996, *Leukemia Res.*, 20, 65). Von IL-1 wurde gezeigt, dass es für die Entwicklung sowohl reizender als auch allergischer Kontaktdermatitis wesentlich ist. Epikutane Sensibilisierung kann durch Verabreichen eines anti-IL-1-monoklonalen Antikörpers vor epikutaner Aufbringung eines Allergens verhindert werden (Muller et al., 1996, *Am J Contact Dermat.* 7, 177). Daten, erhalten von IL-1-Knock-Out-Mäusen, geben die kritische Entwicklung mit Fieber für dieses Cytokin an (Kluger et al., 1998, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 25, 141). Eine Vielzahl von Cytokinen, einschließlich TNF, IL-1, IL-6 und IL-8, initiieren die akute Phasenreaktion, die stereotyp ist mit Fieber, Unwohlsein, Myalgie, Kopfschmerzen, zellulärem Hypermetabolismus und multiplen endokrinen und Enzymreaktionen (Beisel, 1995, *Am J Clin Nutr.* 62, 813). Die Erzeugung dieser inflammatorischen Cytokine folgt schnell auf Traumata oder pathogene Organismeninvasion.

[0014] Andere proinflammatorische Cytokine wurden mit einer Vielzahl von Erkrankungszuständen korreliert. IL-8 korreliert mit dem Einfließen von Neutrophilen in Entzündungs- oder Verletzungsstellen. Von blockierenden Antikörpern gegen IL-8 wurde gezeigt, dass sie eine Rolle für IL-8 in Neutrophil-verbundenen Gewebeerkrankungen bei akuter Entzündung spielen (Harada et al., 1996, *Molecular Medicine Today* 2, 482). Daher kann ein Inhibitor der IL-8-Erzeugung bei der Behandlung von Krankheiten nützlich sein, die vorherrschend durch Neutrophile vermittelt werden, wie Schlaganfall und Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermischer Verletzung, Adult-Respiratory-Distress-Syndrom (ARDS), multipler Organverletzung nach Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatosen mit akut inflammatorischen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderer Zentralnervensystem-Störungen, Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyt-Transfusion in Zusammenhang stehende Syndrome und nekrotisierender Enterocolitis.

[0015] Rhinovirus löst die Erzeugung von verschiedenen proinflammatorischen Cytokinen aus, insbesondere IL-8, was in symptomatischen Erkrankungen, wie akuter Rhinitis, resultiert (Winther et al., 1998, *Am J Rhinol.* 12, 17).

[0016] Andere Erkrankungen, die durch IL-8 beeinflusst werden, umfassen Myokardial-Ischämie und Reperfusion, inflammatorische Darmerkrankung und viele andere.

[0017] Das proinflammatorische Cytokin IL-6 wurde mit der akuten Phasenreaktion impliziert. IL-6 ist ein Wachstumsfaktor bei einer Anzahl onkologischer Erkrankungen, einschließlich multiplem Myelom und diesbezüglicher Plasmazell-Dyskrasie (Treon et al., 1998, *Current Opinion in Hematology* 5: 42). Von diesem wurde ebenfalls gezeigt, dass es ein wichtiger Mediator für Entzündungen im Zentralnervensystem darstellt. Erhöhte

Spiegel an IL-6 wurden bei einigen neurologischen Störungen, einschließlich dem AIDS-Dementia-Komplex, der Alzheimer-Erkrankung, Multipler Sklerose, systemischem Lupus erythematodes, CNS-Trauma und viraler und bakterieller Meningitis gefunden (Gruol et al., 1997, *Molecular Neurobiology* 15: 307). IL-6 spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle bei Osteoporose. In Mäuse-Modellen wurde von diesem gezeigt, dass es die Knochenresorption beeinflusst und die Osteoclast-Aktivität induziert (Ershler et al., 1997, *Development and Comparative Immunol.* 21: 487). Merkliche Cytokin-Unterschiede, wie IL-6-Spiegel, existieren in vivo zwischen Osteoclasten normaler Knochen und Knochen von Patienten mit Paget-Erkrankung (Mills et al., 1997, *Calcif Tissue Int.* 61, 16). Von einer Anzahl von Cytokinen wurde gezeigt, dass sie in die Tumorkachexie involviert sind. Die Schwere der Schlüsselp Parameter von Kachexie können durch Behandlung mit anti-IL-6-Antikörpern oder mit IL-6-Rezeptor-Antagonisten reduziert werden (Strassmann et al., 1995, *Cytokin Mol Ther.* 1, 107). Mehrere infektiöse Erkrankungen, wie Influenza, geben IL-6 und IFN α als Schlüsselfaktoren, sowohl bei der Symptombildung als auch der Wirtsabwehr an (Hayden et al., 1998, *J Clin Invest.* 101, 643). Eine Überexpression von IL-6 wurde bei der Pathologie einer Anzahl von Erkrankungen, einschließlich multiplern Myelom, rheumatoider Arthritis, Castleman-Erkrankung, Psoriasis und post-menopausaler Osteoporose impliziert (Simpson et al., 1997, *Protein Sci.* 6, 929). Verbindungen, die die Produktion von Cytokinen, einschließlich IL-6 und TNF, stören, waren bei der Blockierung einer passiven kutanen Anaphylaxe in Mäusen wirksam (Scholz et al., 1998, *J. Med. Chem.*, 41, 1050).

[0018] GM-CSF ist ein weiteres proinflammatorisches Cytokin mit Bedeutung für eine Anzahl von therapeutischen Erkrankungen. Dieses beeinflusst nicht nur die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen, sondern reguliert auch mehrere andere Zellen, die bei akuter chronischer Entzündung involviert sind. Die Behandlung mit GM-CSF wurde in einer Anzahl von Erkrankungszuständen, einschließlich Brandwundenheilung, Hauttransplantations-Lösung genauso wie cytotostischer und Radiotherapie-induzierter Mucositis, versucht (Masucci, 1996, *Medical Oncology* 13: 149). GM-CSF scheint ebenfalls eine Rolle bei der Replikation von Human-Immundefizienzvirus (HIV) in Zellen von Makrophagen-Linien mit Relevanz für die AIDS-Therapie zu spielen (Crowe et al., 1997, *Journal of Leukocyte Biology* 62, 41). Bronchialasthma wird durch einen inflammatorischen Prozess in den Lungen charakterisiert. Involvierte Cytokine umfassen neben anderen GM-CSF (Lee, 1998, *J R Coll Physicians Lond* 32, 56).

[0019] Interferon- γ (IFN- γ) wurde mit einer Anzahl von Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Es wurde mit erhöhter Collagen-Abscheidung in Verbindung gebracht, die ein zentrales histopathologisches Merkmal einer Graft-versus-Host-Erkrankung darstellt (Parkman, 1998, *Curr Opin Hematol.* 5, 22). Nach Nierentransplantation wurde bei einem Patienten akute myelogene Leukämie diagnostiziert. Retrospektive Analyse von Cytokinen in peripherem Blut zeigte erhöhte Spiegel von GM-CSF und IFN- γ : Diese erhöhten Spiegel fallen mit einem Anstieg peripherer weißer Blutzellen-Zählung zusammen (Burke et al., 1995, *Leuk Lymphoma.* 19, 173). Die Entwicklung von Insulin-abhängiger Diabetes (Typ 1) kann mit der Akkumulation von T-Zellen-erzeugtem IFN- γ in pankreatischen Inselzellen korreliert werden (Ablumunits et al., 1998, *J Autoimmun.* 11, 73). IFN- γ zusammen mit TNF, IL-2 und IL-6 führen zur Aktivierung der meisten peripheren T-Zellen vor der Entwicklung von Läsionen im zentralen Nervensystem bei Erkrankungen, wie Multipler Sklerose (MS) und dem AIDS-Dementia-Komplex (Martin et al., 1998, *Ann Neurol.* 43, 340). Arteriosklerotische Läsionen resultieren in arterieller Erkrankung, die zu kardialen und zerebralen Infarkt führen kann. Viele aktivierte Immunzellen liegen in diesen Läsionen vor, hauptsächlich T-Zellen und Makrophagen. Diese Zellen produzieren große Mengen an proinflammatorischen Cytokinen, wie TNF, IL-1 und IFN- γ . Von diesen Cytokinen wird angenommen, dass sie bei der Unterstützung der Apoptose oder dem programmierten Zell-Tod von umgebenden vaskulären glatten Muskelzellen involviert sind, resultierend in arteriosklerotischen Läsionen (Geng, 1997, *Heart Vessels Suppl* 12, 76). Allergische Subjekte produzieren nach dem Aussetzen von *Vespula*-Venom für IFN- γ spezifische mRNA (Bonay et al., 1997, *Clin Exp Immunol.* 109, 342). Von der Expression einer Anzahl von Cytokinen, einschließlich IFN- γ , wurde gezeigt, dass sie die nachfolgende Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ verstärken, was die Rolle für IFN- γ in atopischer Dermatitis angibt (Szepietowski et al., 1997, *Br J Dermatol.* 137, 195). Histopathologische und immunhistologische Studien wurden im Falle von fataler zerebraler Malaria durchgeführt. Ein Beleg für erhöhtes IFN- γ neben anderen Cytokinen wurde beobachtet, was eine Rolle in dieser Erkrankung angibt (Udomsangpetch et al., 1997, *Am J Trop Med Hyg.* 57, 501). Die Bedeutung von freien Radikalspezies in der Pathogenese von verschiedenen infektiösen Erkrankungen wurde belegt. Der Stickoxid-Synthese-Weg wird in Reaktion auf die Infektion mit bestimmten Viren über die Induktion von proinflammatorischen Cytokinen, wie IFN- γ , aktiviert (Akaike et al., 1998, *Proc Soc Exp Biol Med.* 217, 64). Patienten, chronisch infiziert mit Hepatitis B-Virus (HBV), können Zirrhose und hepatozelluläre Karzinome entwickeln. Virale Genexpression und Replikation in HBV-transgenen Mäusen kann durch einen post-transkriptionalen Mechanismus, vermittelt durch IFN- γ , TNF und IL-2, unterdrückt werden (Chisari et al., 1995, *Springer Semin Immunopathol.* 17, 261). IFN- γ kann selektiv Cytokin induzierte Knochenresorption inhibieren. Es scheint dies über die Vermittlung von Stickoxid (NO) zu bewirken, welches ein wichtiges regulatorisches Molekül bei der Knochen-Re-

modulierung darstellt. NO kann als Mediator von Knochenerkrankungen für derartige Krankheiten, wie rheumatoide Arthritis, Tumor-assoziierte Osteolyse und postmenopausale Osteoporose involviert sein (Evans et al., 1996, J Bone Miner Res. 11, 300). Studien mit Gen-defekten Mäusen haben gezeigt, dass die IL-12-abhängige Produktion von IFN- γ bei der Kontrolle des frühen parasitären Wachstums kritisch ist. Obwohl dieses Verfahren von Stickoxid unabhängig ist, scheint die Steuerung der chronischen Infektion von NO abhängig zu sein (Alexander et al., 1997, Philos Trans R Soc Land B Biol Sci 352, 1355). NO ist ein wichtiger Vasodilatator und überzeugende Belege existieren für dessen Rolle bei kardiovaskulärem Schock (Kilbourn et al., 1997, Dis Mon. 43, 277). IFN- γ ist zur Progression von chronisch intestinaler Entzündung in derartigen Erkrankungen, wie Crohnscher Erkrankung und entzündlicher Darmerkrankung (IBD), vermutlich durch Vermittlung von CD4+-Lymphozyten, wahrscheinlich des TH1-Phenotyps, erforderlich (Sartor 1996, Aliment Pharmacol Ther. 10 Suppl 2, 43). Ein erhöhter Spiegel von IgE-Serum steht mit verschiedenen atopischen Erkrankungen, wie Bronchialasthma und atopischer Dermatitis in Verbindung. Der Spiegel von IFN- γ wurde negativ mit dem IgE-Serum korreliert, was eine Rolle für IFN- γ bei atopischen Patienten nahe legt (Teramoto et al., 1998, Clin Exp Allergy 28, 74).

[0020] Die WO 01/01986 offenbart spezielle Verbindungen, die die Fähigkeit haben sollen, TNF α zu inhibieren. Bestimmte in der WO 01/01986 offenbarte Verbindungen sind als wirksam bei der Behandlung der nachfolgenden Erkrankungen angegeben: Dementia im Zusammenhang mit HIV-Infektion, Glaukome, optische Neuropathie, optische Neuritis, Retinal-Ischämie, Laser-induzierter optischer Schaden, Operations- oder Trauma-induzierte proliferative Vitreoretinopathie, zerebrale Ischämie, Hypoxie-Ischämie, Hypoglykämie, Domsäurevergiftung, Anoxie, Kohlenmonoxid- oder Mangan- oder Cyanidvergiftung, Huntington-Erkrankung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Meningitis, Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen, amyotropische laterale Sklerose, Kopf- und Rückenmarkstrauma, Anfälle, Konvulsionen, olivopontozerebelare Atrophie, neuropathische Schmerzsyndrome, diabetische Neuropathie, HIV-bezogene Neuropathie, MERRF- und MELAS-Syndrome, Lebers-Erkrankung, Wernickes Enzephalopathie, Rett-Syndrom, Homocysteinurie, Hyperprolinämie, Hyperhomocysteinämie, nicht-ketotische Hyperglycinämie, Hydroxybuttersäureaminoacidurie, Sulfioxidase-Mangel, kombinierte systemische Erkrankung, Blei-Enzephalopathie, Tourett-Syndrom, hepatische Enzephalopathie, Arzneimittelsucht, Arzneimitteltoleranz, Arzneimittelabhängigkeit, Depression, Angst und Schizophrenie. Die WO 02/32862 offenbart, dass Inhibitoren von proinflammatorischen Cytokinen, einschließlich TNF α , angeblich zur Behandlung von akuten und chronischen Entzündungen in der Lunge, verursacht durch Inhalation von Rauch, wie Zigarettenrauch, nützlich sein sollen. TNF α -Antagonisten sollen offensichtlich ebenfalls für die Behandlung von Endometriose nützlich sein, siehe EP 1022027 A1. Von Infliximab wurde in klinischen Versuchen für RA angegeben, dass es für die Behandlung verschiedener entzündlicher Erkrankungen, einschließlich der Behcet-Erkrankung, Uveitis und der von Bechterow-Krankheit, verwendbar sein soll. Pankreatitis kann ebenfalls durch inflammatorische Mediator-Produktion reguliert werden, siehe J Surg Res, 15. Mai 2000, 90(2)95-101; Shock, Sept. 1998, 10(3): 160-75. Der p38-MAP-Kinase-Pfad spielt in der B. burgdorferi ausgelösten Entzündung eine Rolle und kann bei der Behandlung von durch Lyme-Erkrankungsmittel induzierte Entzündung verwendbar sein. Anguita, J. et al., The Journal of Immunology, 2002, 168: 6352-6357.

[0021] Verbindungen, die die Freisetzung von einem oder mehreren der zuvor erwähnten inflammatorischen Cytokinen modulieren, können zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit der Freisetzung dieser Cytokine nützlich sein. Beispielsweise offenbart die WO 98/52558 Heteroaryl-Harnstoffverbindungen, von denen angegeben wird, dass sie bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Erkrankungen verwendbar sind. Die WO 99/23091 offenbart eine weitere Klasse von Harnstoffverbindungen, die als anti-inflammatorische Mittel verwendbar sind. Die WO 99/32463 bezieht sich auf Aryl-Harnstoffe und ihre Verwendung zur Behandlung von Cytokin-Erkrankungen und durch proteolytische Enzyme vermittelte Erkrankungen. Die WO 00/41698 offenbart Aryl-Harnstoffe, von denen angenommen wird, dass sie bei der Behandlung von p38-MAP-Kinase-Erkrankungen verwendbar sind.

[0022] Das US-Patent Nr. 5 162 360 offenbart N-substituierte Aryl-N'-heterocyclisch substituierte Harnstoffverbindungen, die als verwendbar zur Behandlung von Hypercholesterolemie und Arteriosklerose beschrieben werden. Di-substituierte Aryl- und Heteroarylverbindungen werden ebenfalls in den US-Patenten Nr. 6 080 763; 6 319 921; 6 297 381 und 6 358945 offenbart. Von den Verbindungen in den Patenten wird behauptet, dass sie anti-Cytokin-Aktivität besitzen und daher bei der Behandlung von Erkrankungen mit Entzündungen verwendbar sind. Andere Verbindungen in dieser Hinsicht werden in der WO 99/62506 und in der CARPLUS Datenbank XP 002265898, RN 195379-37-4, offenbart.

[0023] Die oben zitierten Arbeiten unterstützen das Prinzip, das die Inhibierung der Cytokin-Produktion bei der Behandlung von Cytokin-vermittelten Erkrankungen nützlich ist. Daher gibt es einen Bedarf für Inhibitoren

Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit Alkyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und R_4 ist Wasserstoff, und R_5 ist ausgewählt aus Wasserstoff und C_{1-3} -Alkyl; oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomeren hiervon.

[0029] In einer zweiten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, worin: t 0 bis 5 beträgt;

L - CH_2 - ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl, Ethyl oder Propyl;

R_1 ausgewählt ist aus Amino, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolanyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_a ;

R_2 ist ausgewählt aus Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolanyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_b ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{2-5} -Alkenyl, C_{2-5} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-5} -Alkyl, C_{2-5} -Alkenyl, C_{2-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R_4 Wasserstoff ist und R_5 ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl.

[0030] In einer dritten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) wie unmittelbar zuvor beschrieben bereitgestellt, worin:

m 0 oder 1 ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

t 0 bis 3 ist;

L - CH_2 - ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl;

R_1 ausgewählt ist aus C_{3-6} -Alkyl, Amino, C_{3-7} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Chinazolanyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a ;

R_2 ausgewählt ist aus Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl und Heterocyclyl, ausgewählt aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei R_b ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, Aryloxy, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-3} -Alkyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R_4 Wasserstoff ist und

R_5 Wasserstoff oder Methyl ist.

[0031] In einer vierten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie unmittelbar zuvor beschrieben, worin:

t 0 bis 2 ist;

R₁ ausgewählt ist aus C₄₋₆-Alkyl, Amino, C₅₋₇-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranlyl, Piperidinyl und Di-oxalanyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a;

R₂ ausgewählt ist aus Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyranlyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_b;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, Aryloxy, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Acyl oder C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R₃ ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₃-Alkyl, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich.

[0032] In einer fünften Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie unmittelbar zuvor beschrieben, worin:

t 0 oder 1 ist;

R₁ ausgewählt ist aus C₄-Alkyl, Amino, C₅₋₆-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranlyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a;

R₂ ausgewählt ist aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyranlyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_b;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₄₋₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich,

jedes R₃ ausgewählt ist aus C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich.

[0033] In einer sechsten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie unmittelbar zuvor beschrieben, worin:

n 1 oder 2 ist;

m 0 ist;

R₁ ausgewählt ist aus Amino, Cyclohexyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranlyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a.

[0034] In einer siebten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie unmittelbar zuvor beschrieben, worin:

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino;

und

jedes R₃ ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, Fluor, Trifluormethyl und Amino.

[0035] In einer achten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie unmittelbar zuvor beschrieben, worin:

R₁ ausgewählt ist aus t-Butyl, Amino, Cyclohexyl und Phenyl, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein oder zwei R_a, und

R₃ ausgewählt ist aus Methyl und Fluor.

[0036] In einer neunten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie in der fünften Ausführungsform oben beschrieben, worin

t 0 ist;

m 0 oder 1 ist;

R₁ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a.

[0037] In einer zehnten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie unmittelbar zuvor beschrieben, worin:

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino.

[0038] In einer elften Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie oben in der zweiten Ausführungsform beschrieben, worin:

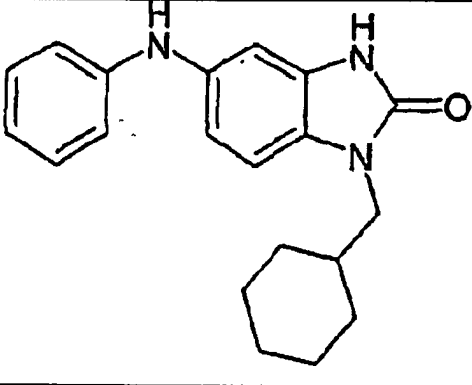
R_2 Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino ist, weiterhin substituiert mit Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino.

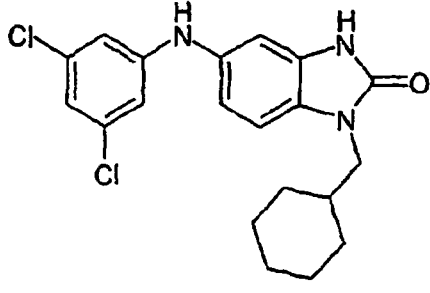
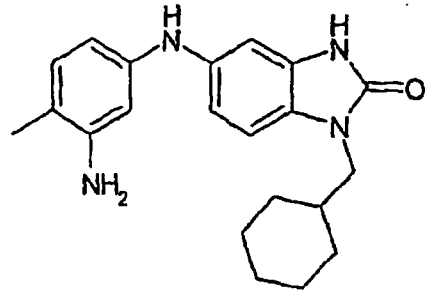
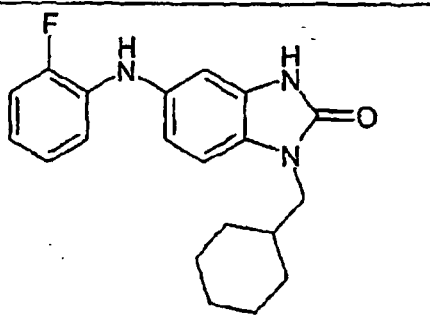
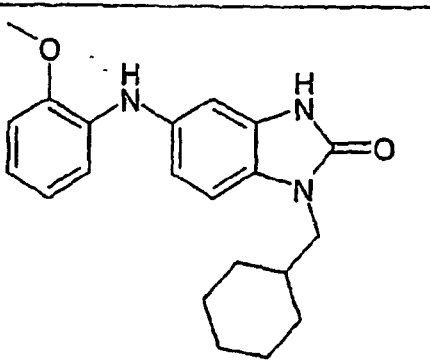
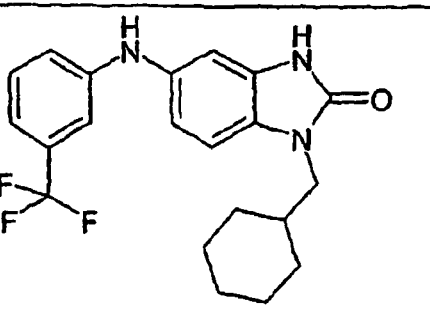
[0039] In einer zwölften Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (I) bereitgestellt, wie oben in der zweiten Ausführungsform beschrieben, worin:

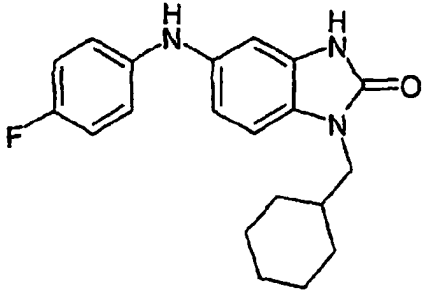
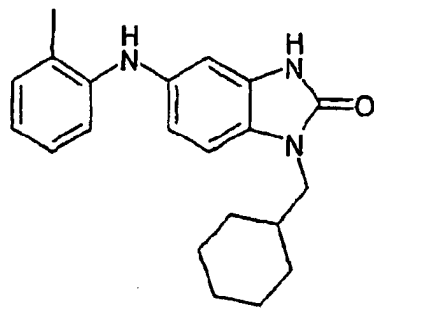
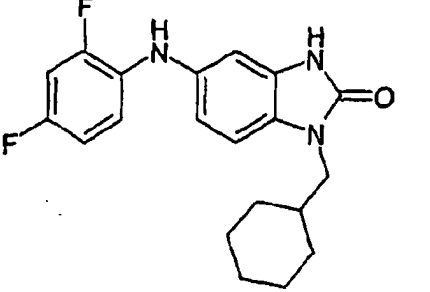
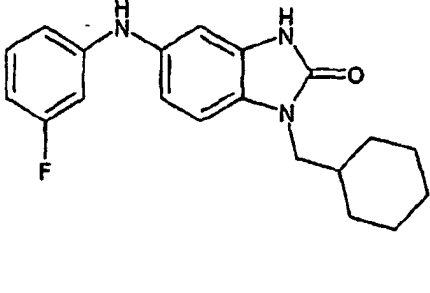
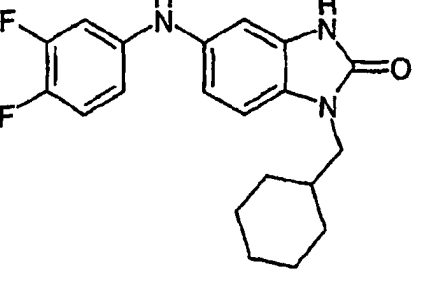
R_2 ausgewählt ist aus C_{1-3} -Alkylthio oder C_{1-3} -Alkoxy, jedes weiterhin substituiert mit Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino.

[0040] Die Nachfolgenden sind repräsentative Verbindungen der Formel (I):

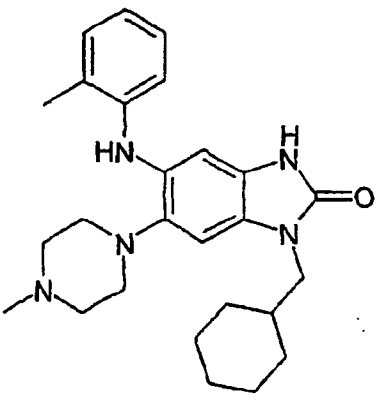
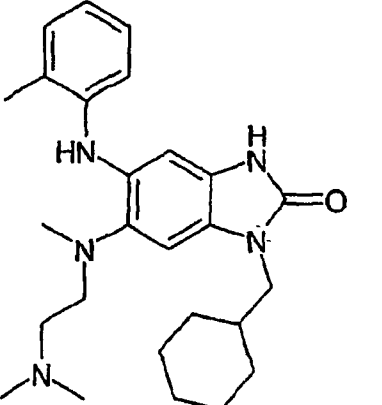
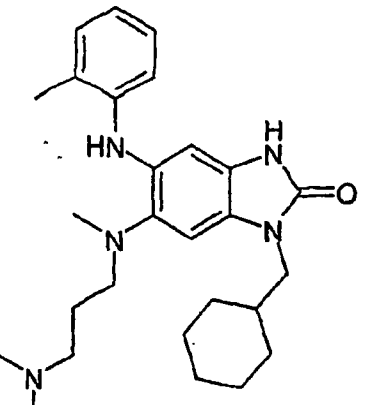
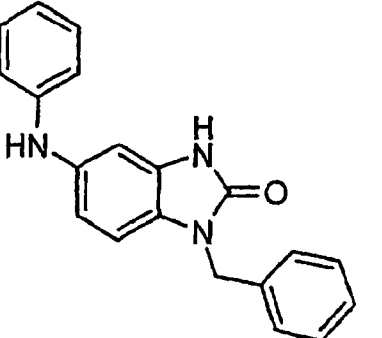
Tabelle I

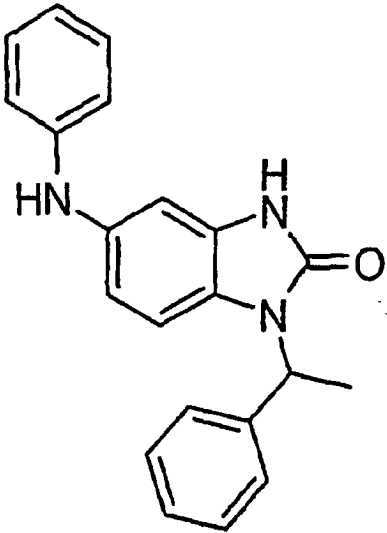
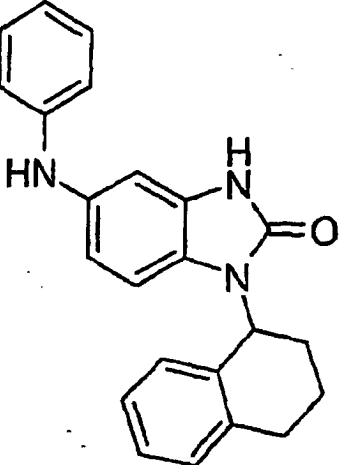
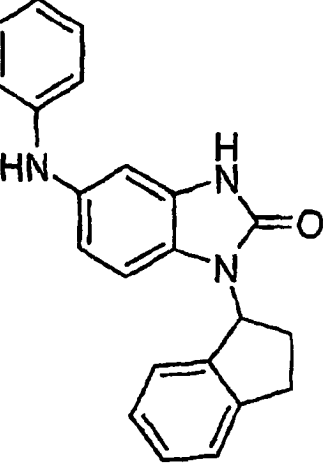
| | |
|--|---|
|  | <p>1-Cyclohexylmethyl-5-phenylamino-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-on</p> |
|--|---|

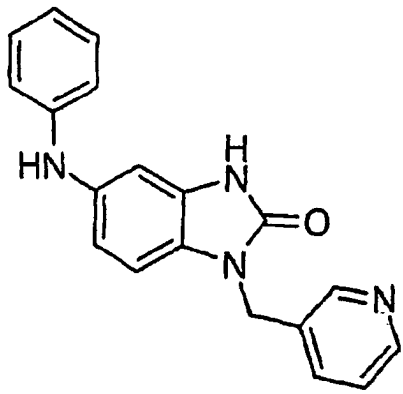
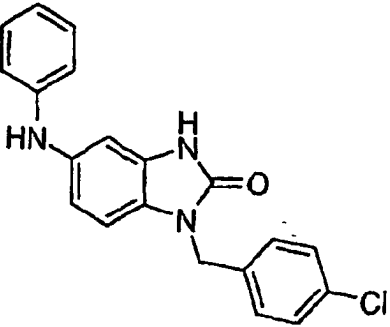
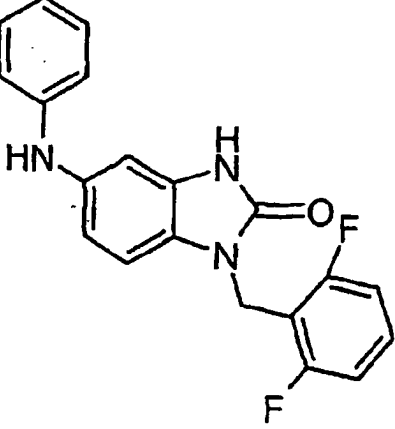
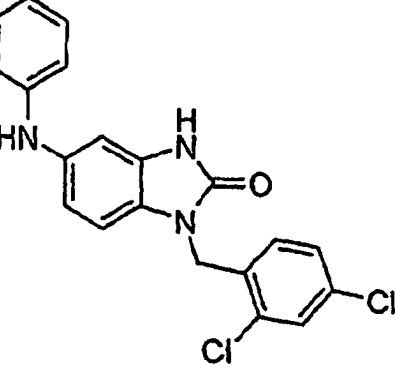
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is an amino group attached to a 3,5-dichlorophenyl ring.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(3,5-dichlorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is an amino group attached to a 3-amino-4-methylphenyl ring.</p> | 5-(3-Amino-4-methylphenylamino)-1-cyclohexylmethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is an amino group attached to a 2-fluorophenyl ring.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is an amino group attached to a 2-methoxyphenyl ring.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2-methoxyphenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is an amino group attached to a 3-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(3-trifluoromethylphenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |

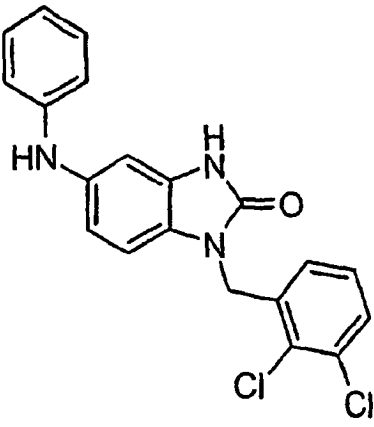
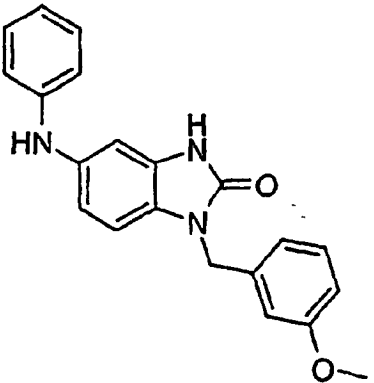
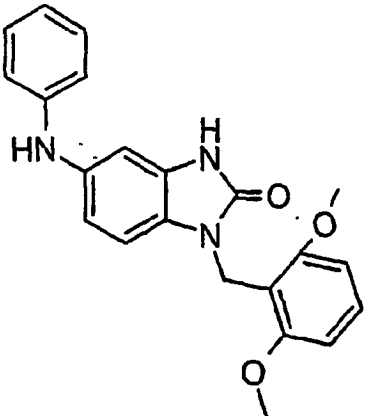
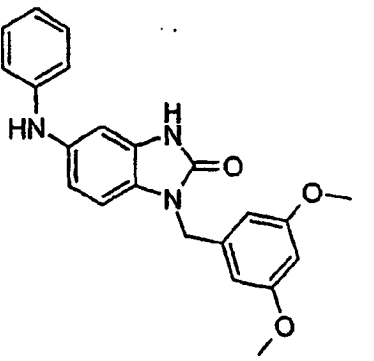
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is a 4-fluorophenylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(4-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is an o-tolylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is a 2,4-difluorophenylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2,4-difluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is a 3-fluorophenylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(3-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a cyclohexylmethyl group at position 1. At position 5, there is a 3,4-difluorophenylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(3,4-difluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |

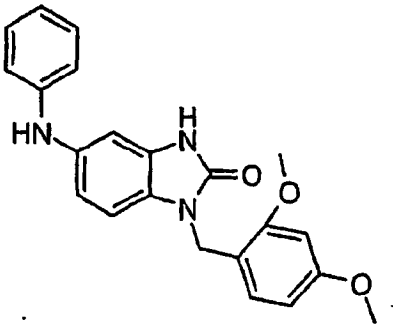
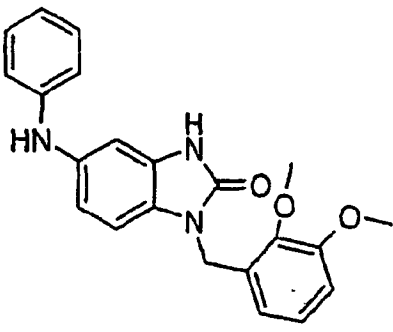
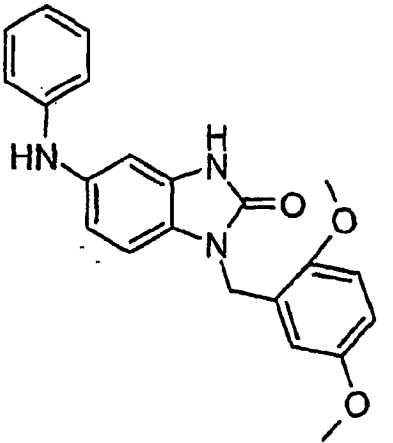
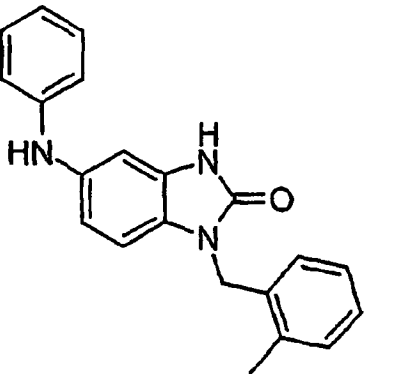
| | |
|--|---|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. A phenyl group is attached to the nitrogen at position 1, and a phenylamino group (-NH-Ph) is attached to the benzene ring at position 5.</p> | <p>1-Phenyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. A cyclohexylmethyl group is attached to the nitrogen at position 1. A 4-methylpiperazin-1-yl group is attached to the benzene ring at position 6, and a phenylamino group (-NH-Ph) is attached at position 5.</p> | <p>1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. A cyclohexylmethyl group is attached to the nitrogen at position 1. A piperazin-1-yl group is attached to the benzene ring at position 6, and a phenylamino group (-NH-Ph) is attached at position 5.</p> | <p>1-Cyclohexylmethyl-5-phenylamino-6-piperazin-1-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. A cyclopentyl group is attached to the nitrogen at position 1. A 4-methylpiperazin-1-yl group is attached to the benzene ring at position 6, and a 2-fluorophenylamino group (-NH-Ph-F) is attached at position 5.</p> | <p>1-Cyclopentyl-5-(2-fluor-phenylamino)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. A cyclohexylmethyl group is attached to the nitrogen at position 1. A piperazin-1-yl group is attached to the benzene ring at position 6, and a 2-fluorophenylamino group (-NH-Ph-F) is attached at position 5.</p> | <p>1-Cyclohexylmethyl-5-(2-fluor-phenylamino)-6-piperazin-1-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;</p> |

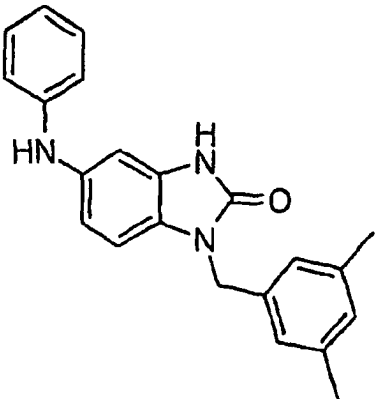
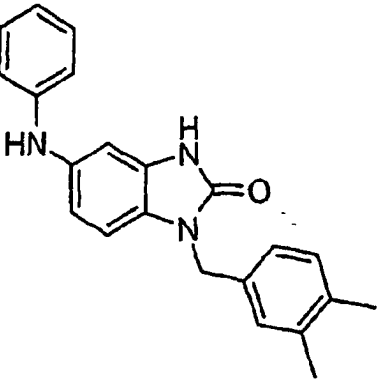
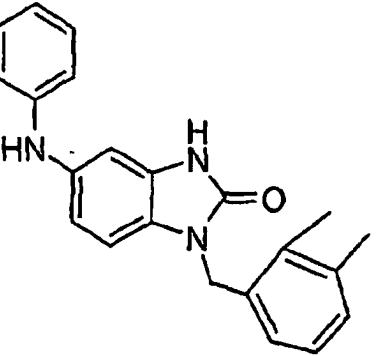
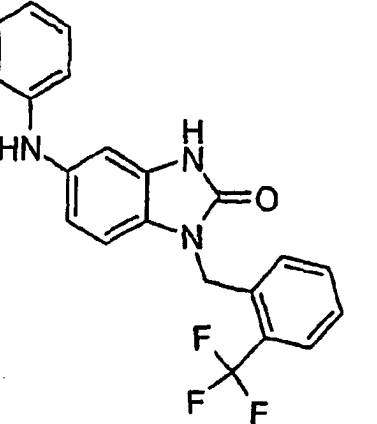
| | |
|--|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an o-tolylamino group. At position 6, there is a 4-methylpiperazin-1-yl group. A cyclohexylmethyl group is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an o-tolylamino group. At position 6, there is a (2-dimethylaminoethyl)methylamino group. A cyclohexylmethyl group is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-6-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an o-tolylamino group. At position 6, there is a (3-dimethylaminopropyl)methylamino group. A cyclohexylmethyl group is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-6-[(3-dimethylamino-propyl)-methyl-amino]-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an anilino group. A benzyl group is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 5-Anilino-1-benzyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 1-phenylethyl group. At position 5, there is an anilino group (a benzene ring attached to an NH group).</p> | <p>5-Anilino-1-(1-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl group. At position 5, there is an anilino group.</p> | <p>5-Anilino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl group. At position 5, there is an anilino group.</p> | <p>5-Anilino-1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |

| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (3-pyridyl)methyl group.</p> | 5-Anilino-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (4-chlorophenyl)methyl group.</p> | 5-Anilino-1-(4-chlorbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (2,6-difluorophenyl)methyl group.</p> | 5-Anilino-1-(2,6-difluorbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (2,4-dichlorophenyl)methyl group.</p> | 5-Anilino-1-(2,4-dichlorbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 2,3-dichlorobenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position and a hydrogen atom on the nitrogen at the 1-position.</p> | 5-Anilino-1-(2,3-dichlorobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 3-methoxybenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position and a hydrogen atom on the nitrogen at the 1-position.</p> | 5-Anilino-1-(3-methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 2,6-dimethoxybenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position and a hydrogen atom on the nitrogen at the 1-position.</p> | 5-Anilino-1-(2,6-dimethoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 3,5-dimethoxybenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position and a hydrogen atom on the nitrogen at the 1-position.</p> | 5-Anilino-1-(3,5-dimethoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 2,4-dimethoxybenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 5-Anilino-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 2,3-dimethoxybenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 5-Anilino-1-(2,3-dimethoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 2,5-dimethoxybenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 5-Anilino-1-(2,5-dimethoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 2-methylbenzyl group at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 5-Anilino-1-(2-methylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group that has methyl groups at the 3 and 5 positions of the phenyl ring.</p> | 5-Anilino-1-(3,5-dimethylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the methyl groups on the benzyl ring are at the 3 and 4 positions.</p> | 5-Anilino-1-(3,4-dimethylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the methyl groups on the benzyl ring are at the 2 and 3 positions.</p> | 5-Anilino-1-(2,3-dimethylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the benzyl ring has a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 2 position.</p> | 5-Anilino-1-[2-(trifluoromethyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|---|--|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the meta-position of the benzene ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃).</p> | <p>5-Anilino-1-[3-(trifluormethyl)benzyl]- 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-phenylethyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-(2-phenylethyl)-1,3-dihydro- 2H-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-pyridin-2-ylethyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-(2-pyridin-2-ylethyl)-1,3- dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-pyridin-3-ylethyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-(2-pyridin-3-ylethyl)-1,3- dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |

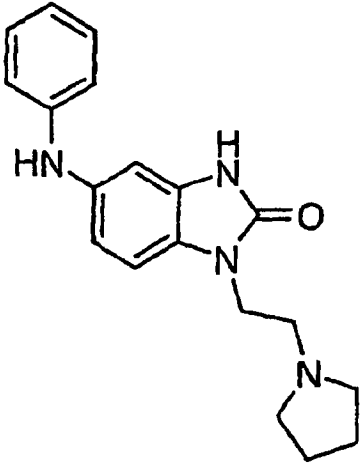
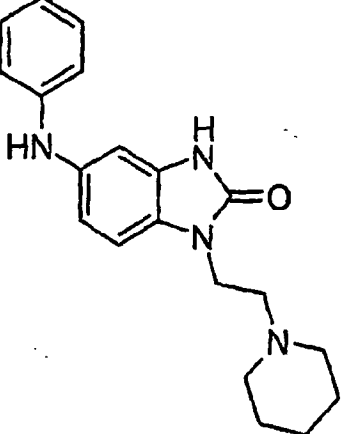
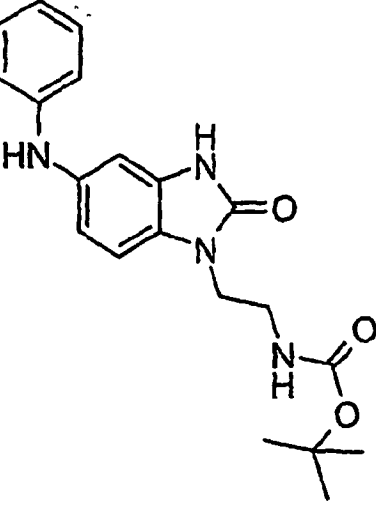
| | |
|---|--|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-pyridin-4-ylethyl group.</p> | 5-Anilino-1-(2-pyridin-4-ylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-thien-2-ylethyl group.</p> | 5-Anilino-1-(2-thien-2-ylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 3-(1H-imidazol-1-yl)propyl group.</p> | 5-Anilino-1-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl group.</p> | 5-Anilino-1-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|---|--|
| The structure shows a benzimidazole ring system with a benzimidazol-2-one core. At the 5-position of the benzimidazole ring, there is an anilino group (-NH-C6H5). At the 1-position, there is a 2-methoxyethyl group (-CH2-CH2-OCH3). | 5-Anilino-1-(2-methoxyethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| The structure shows a benzimidazole ring system with a benzimidazol-2-one core. At the 5-position of the benzimidazole ring, there is an anilino group (-NH-C6H5). At the 1-position, there is a tetrahydrofuran-2-ylmethyl group (-CH2-CH2-C4H7O). | 5-Anilino-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| The structure shows a benzimidazole ring system with a benzimidazol-2-one core. At the 5-position of the benzimidazole ring, there is an anilino group (-NH-C6H5). At the 1-position, there is an ethyl 3-(4-methylphenyl)butanoate group (-CH2-CH2-CH(CH3)-COOCH2CH3). | Ethyl-3-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)butanoat; |
| The structure shows a benzimidazole ring system with a benzimidazol-2-one core. At the 5-position of the benzimidazole ring, there is an anilino group (-NH-C6H5). At the 1-position, there is a tert-butyl group (-C(CH3)3). | 5-Anilino-1-tert-butyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|---|--|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1,2-dimethylpropyl group.</p> | 5-Anilino-1-(1,2-dimethylpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a butyl group.</p> | 5-Anilino-1-butyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a pentyl group.</p> | 5-Anilino-1-pentyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a hexyl group.</p> | 5-Anilino-1-hexyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|--|---|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a cyclopropylmethyl group.</p> | 5-Anilino-1-(cyclopropylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1-cyclohexylethyl group.</p> | 5-Anilino-1-(1-cyclohexylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a cyclopentyl group.</p> | 5-Anilino-1-cyclopentyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|--|---|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-methylcyclohexyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-(4-methylcyclohexyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-(dimethylamino)ethyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-(morpholin-4-ylethyl) group.</p> | <p>5-Anilino-1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |

| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 1, there is a 2-pyrrolidinylethyl group (-CH2-CH2-N-pyrrolidine).</p> | <p>5-Anilino-1-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
|  <p>The structure is identical to the first one, but the pyrrolidine ring is replaced by a piperidine ring.</p> | <p>5-Anilino-1-(2-piperidin-1-ylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 1, there is a 2-tert-butylethyl carbamate group (-CH2-CH2-NH-CO-O-C(CH3)3).</p> | <p>tert-Butyl-2-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)ethylcarbamate;</p> |

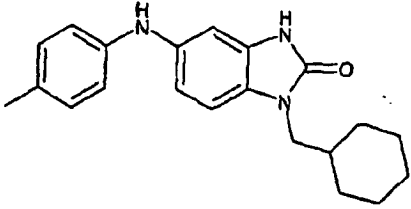
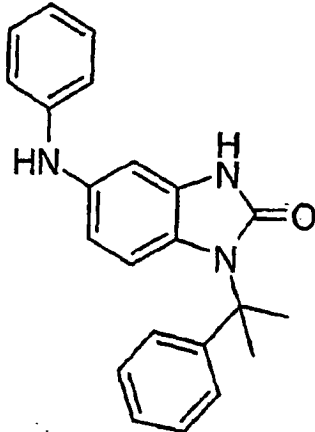
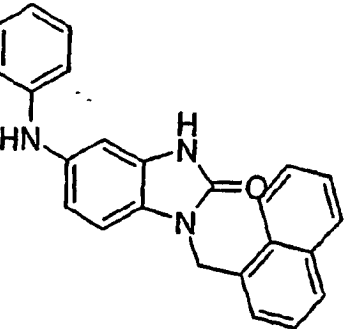
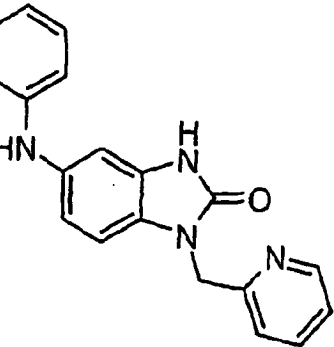
| | |
|--|--|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. A 3-methoxypropyl chain is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 5-Anilino-1-(3-methoxypropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. A 3-(dimethylamino)propyl chain is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 5-Anilino-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. A 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl chain is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 5-Anilino-1-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. A 3-morpholin-4-ylpropyl chain is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 5-Anilino-1-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

| | |
|--|--|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position. The 1-position of the benzimidazole is substituted with a methyl group that is further substituted with a 1-ethylpyrrolidin-2-yl group.</p> | <p>5-Anilino-1-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position. The 1-position of the benzimidazole is substituted with an ethyl chain that is further substituted with a 1-methylpyrrolidin-2-yl group.</p> | <p>5-Anilino-1-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
| <p>The structure shows a piperidine ring system with an ethyl ester group at the 1-position. The 4-position of the piperidine is substituted with a 5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl group.</p> | <p>Ethyl-4-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat;</p> |

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomere hiervon.

[0041] Die Nachfolgenden sind Verbindungen der Erfindung, die durch die in den allgemeinen Schemata und Ausführungsbeispielen bereitgestellte Verfahren sowie im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden können:

Tabelle II

| | |
|--|--|
|  <p>Chemical structure of 1-Cyclohexylmethyl-5-p-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a cyclohexylmethyl group at position 1, and a p-tolylamino group at position 5.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-p-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>Chemical structure of 5-Anilino-1-(1-methyl-1-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, an anilino group at position 5, and a 1-methyl-1-phenylethyl group at position 1.</p> | 5-Anilino-1-(1-methyl-1-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>Chemical structure of 5-Anilino-1-(1-naphthylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, an anilino group at position 5, and a 1-naphthylmethyl group at position 1.</p> | 5-Anilino-1-(1-naphthylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>Chemical structure of 5-Anilino-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, an anilino group at position 5, and a pyridin-2-ylmethyl group at position 1.</p> | 5-Anilino-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

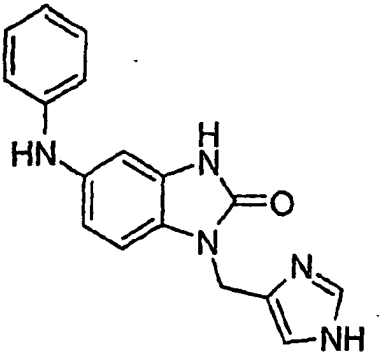
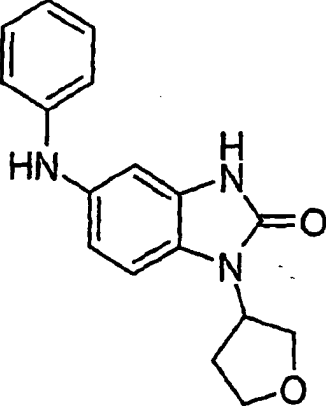
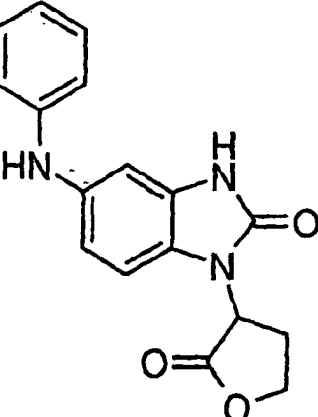
| | |
|--|--|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group (-NH-C6H5) at the 5-position and a (pyridin-4-ylmethyl) group (-CH2-C5H4N) attached to the nitrogen at the 1-position. The 2-position is a carbonyl group (=O).</p> | 5-Anilino-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group (-NH-C6H5) at the 5-position and a (2-bromobenzyl) group (-CH2-C6H4Br) attached to the nitrogen at the 1-position. The 2-position is a carbonyl group (=O).</p> | 5-Anilino-1-(2-bromobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group (-NH-C6H5) at the 5-position and a (3-chlorobenzyl) group (-CH2-C6H4Cl) attached to the nitrogen at the 1-position. The 2-position is a carbonyl group (=O).</p> | 5-Anilino-1-(3-chlorobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group (-NH-C6H5) at the 5-position and a (3,5-dichlorobenzyl) group (-CH2-C6H3Cl2) attached to the nitrogen at the 1-position. The 2-position is a carbonyl group (=O).</p> | 5-Anilino-1-(3,5-dichlorobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

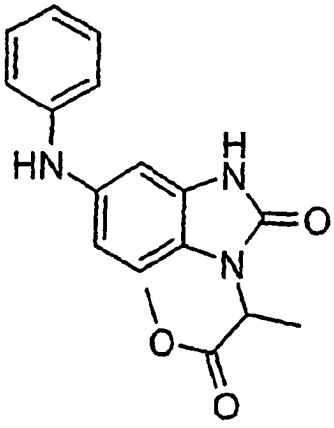
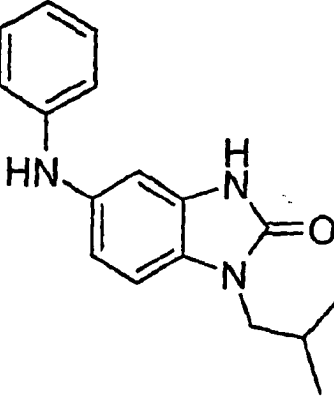
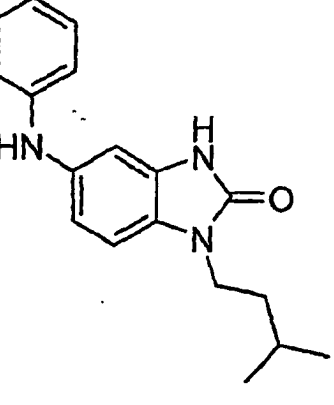
| | |
|--|--|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the benzene ring has chlorine atoms at the 3 and 4 positions.</p> | 5-Anilino-1-(3,4-dichlorobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the benzene ring has chlorine atoms at the 2 and 5 positions.</p> | 5-Anilino-1-(2,5-dichlorobenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the benzene ring has a methoxy group at the 2 position.</p> | 5-Anilino-1-(2-methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the benzene ring has a methoxy group at the 4 position.</p> | 5-Anilino-1-(4-methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

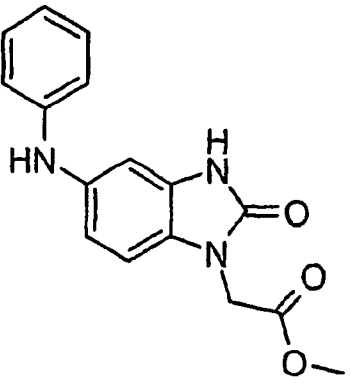
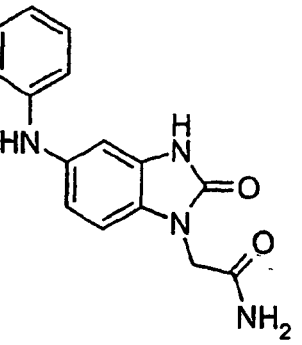
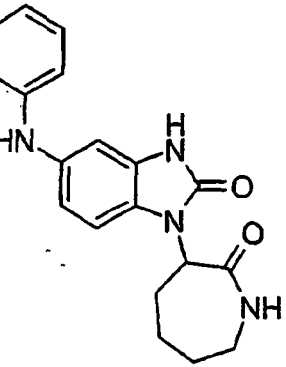
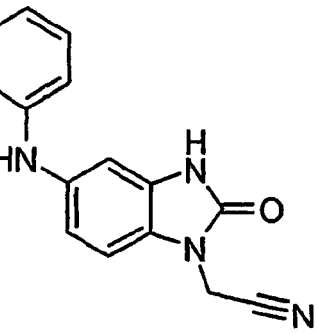
| | |
|---|---|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the phenyl ring has methoxy groups at the 3 and 4 positions.</p> | 5-Anilino-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the phenyl ring has a methyl group at the 3 position.</p> | 5-Anilino-1-(3-methylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the phenyl ring has a methyl group at the 4 position.</p> | 5-Anilino-1-(4-methylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group where the phenyl ring has methyl groups at the 2 and 4 positions.</p> | 5-Anilino-1-(2,4-dimethylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

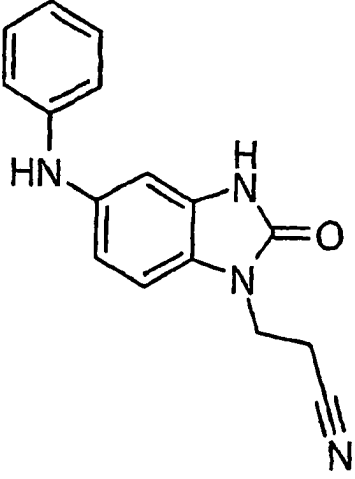
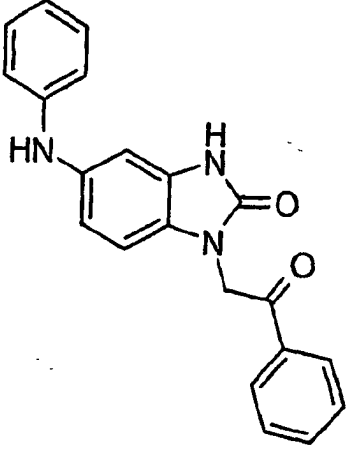
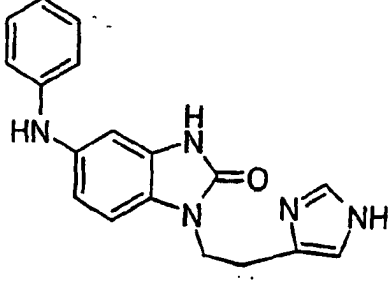
| | |
|--|---|
| The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group that has methyl groups at the 2 and 5 positions of the phenyl ring. | 5-Anilino-1-(2,5-dimethylbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group that has a trifluoromethyl group at the 4 position of the phenyl ring. | 5-Anilino-1-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group that has a thien-2-yl group at the 2 position of the phenyl ring. | 5-Anilino-1-(thien-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a benzyl group that has a 2-furylmethyl group at the 2 position of the phenyl ring. | 5-Anilino-1-(2-furylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

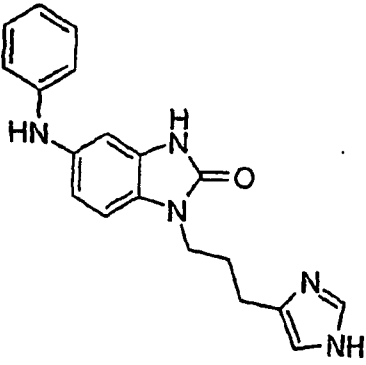
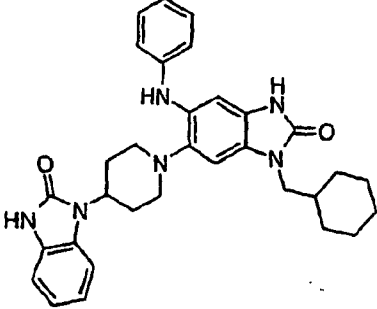
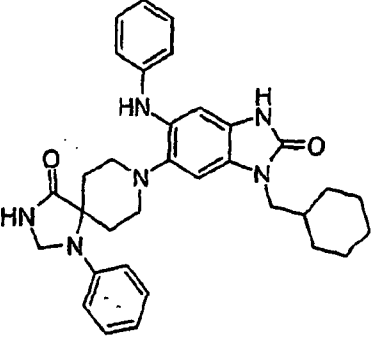
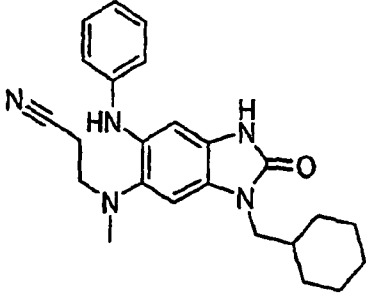
| | |
|---|---|
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-(methylsulfonyl)benzyl group.</p> | 5-Anilino-1-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-sulfamoylbenzyl group.</p> | 4-[(5-Anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]benzolsulfonamid; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-(dimethylamino)benzyl group.</p> | 5-Anilino-1-[4-(dimethylamino)benzyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 3-biphenylmethyl group.</p> | 5-Anilino-1-(1,1'-biphenyl-3-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
| <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-methylbenzoylmethyl group.</p> | Methyl 4-[(5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)methyl]benzoat; |

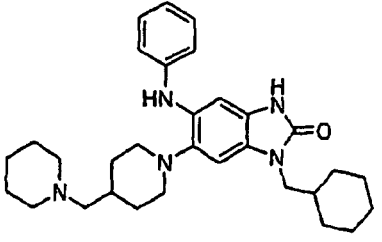
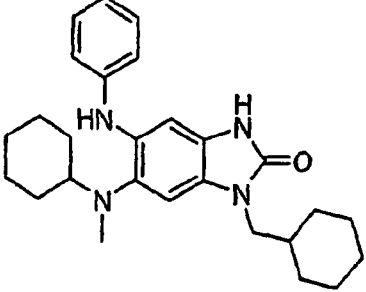
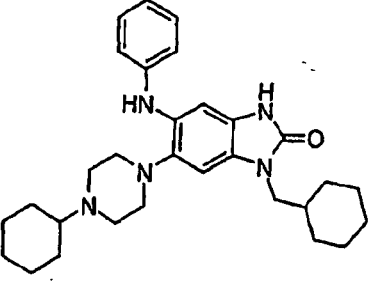
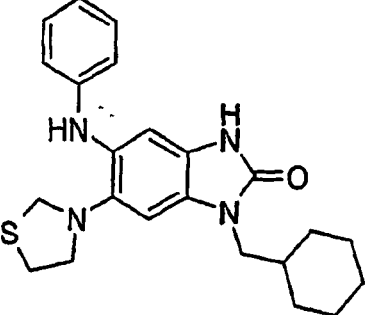
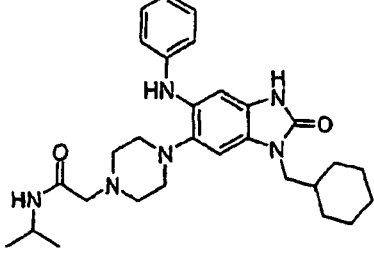
| | |
|--|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (1H-imidazol-4-yl)methyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a tetrahydrofuran-3-yl group.</p> | <p>5-Anilino-1-tetrahydrofuran-3-yl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2-oxotetrahydrofuran-3-yl group.</p> | <p>5-Anilino-1-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;</p> |

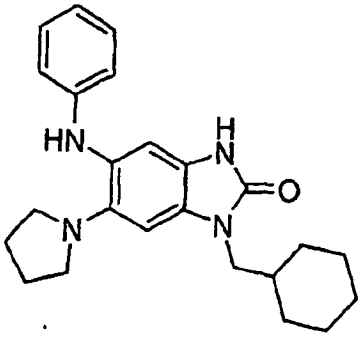
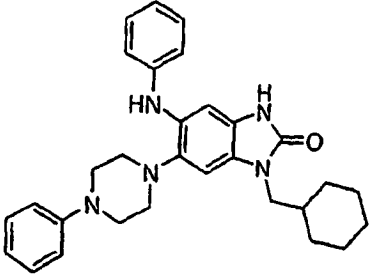
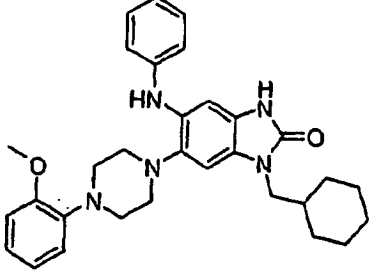
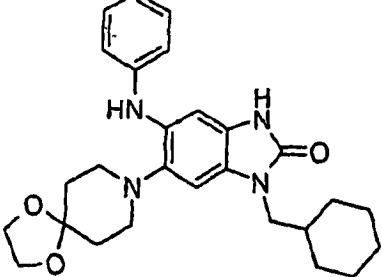
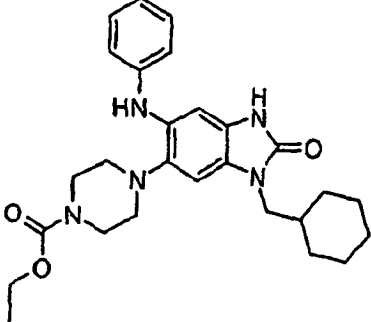
| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a methyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl group at the 1-position. The benzimidazole ring is fused to a benzene ring, and the nitrogen at position 1 is substituted with a propanoate group (methyl ester).</p> | Methyl 2-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propanoat; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and an isobutyl group at the 1-position. The benzimidazole ring is fused to a benzene ring, and the nitrogen at position 1 is substituted with an isobutyl group.</p> | 5-Anilino-1-isobutyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with an anilino group at the 5-position and a 3-methylbutyl group at the 1-position. The benzimidazole ring is fused to a benzene ring, and the nitrogen at position 1 is substituted with a 3-methylbutyl group.</p> | 5-Anilino-1-(3-methylbutyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

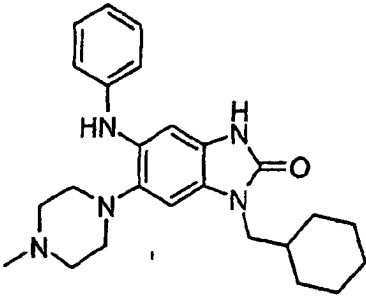
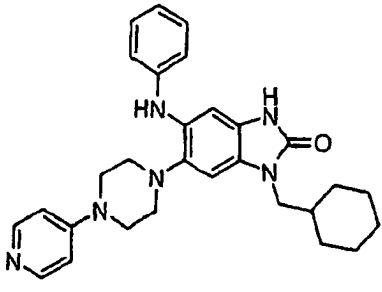
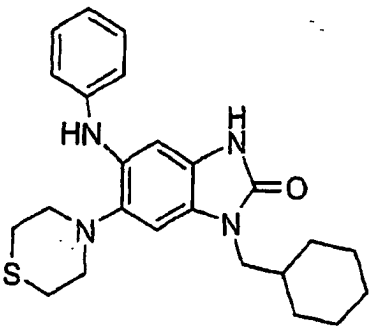
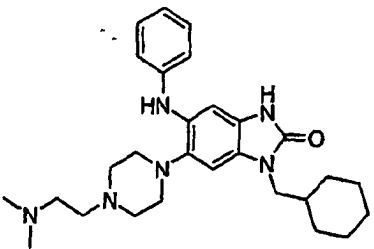
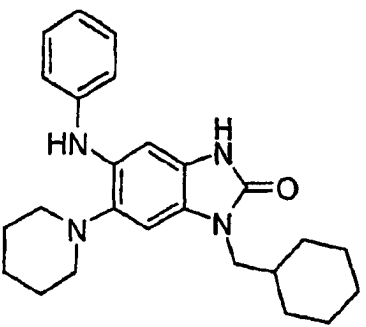
| | |
|---|--|
|  <chem>COC(=O)CN1C(=O)Nc2ccc(Nc3ccccc3)cc21</chem> | Methyl-(5-anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)acetat; |
|  <chem>NC(=O)CN1C(=O)Nc2ccc(Nc3ccccc3)cc21</chem> | 2-(5-Anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)acetamid; |
|  <chem>O=C1NCCNCC1N2C(=O)Nc3ccc(Nc4ccccc4)cc32</chem> | 5-Anilino-1-(2-oxoazepan-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <chem>N#CCN1C(=O)Nc2ccc(Nc3ccccc3)cc21</chem> | (5-Anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)acetonitril; |

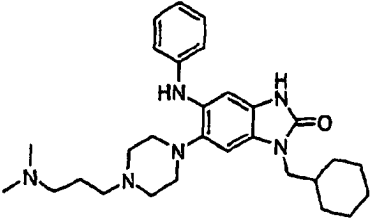
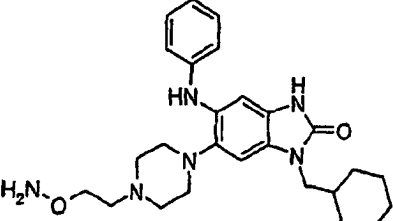
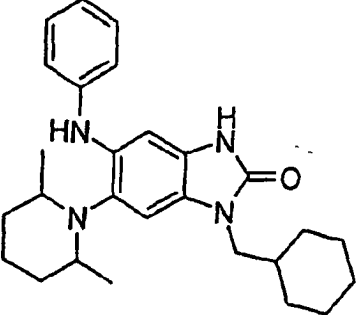
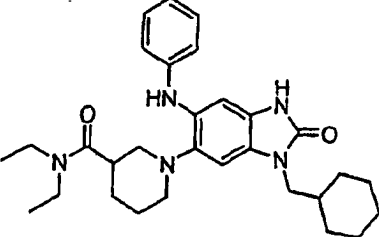
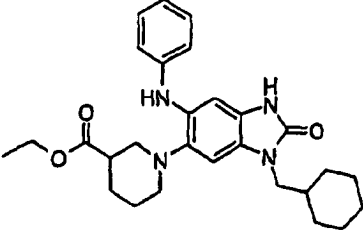
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. A propionitrile chain is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 3-(5-Anilino-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)propionitril; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. A 2-oxo-2-phenylethyl group is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 5-Anilino-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. A 2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl group is attached to the nitrogen at position 1.</p> | 5-Anilino-1-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; |

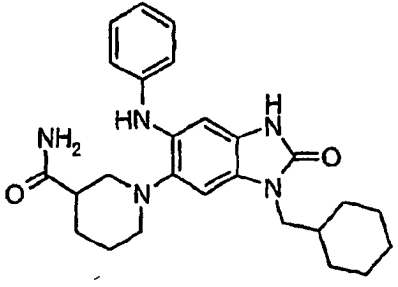
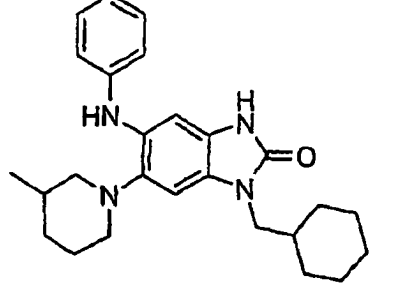
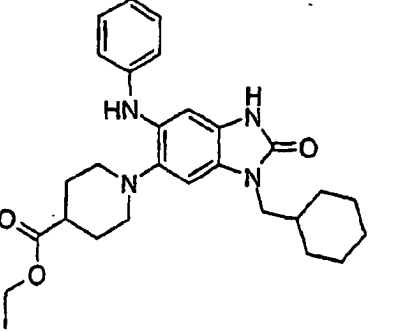
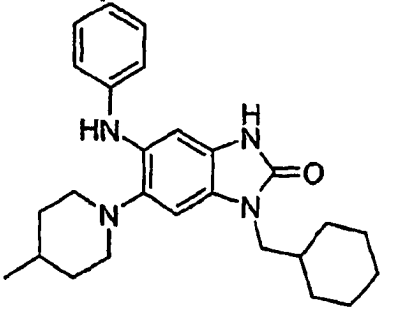
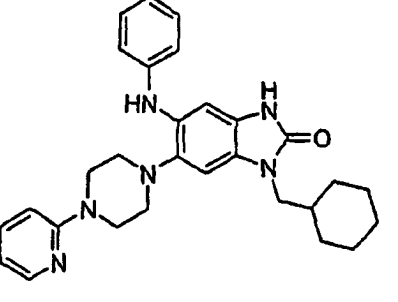
| | |
|---|--|
|  | <p>5-Anilino-1-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>1-Cyclohexylmethyl-6-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-piperidin-1-yl]-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>8-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-on</p> |
|  | <p>3-[[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl](methyl)amino]propionitril</p> |

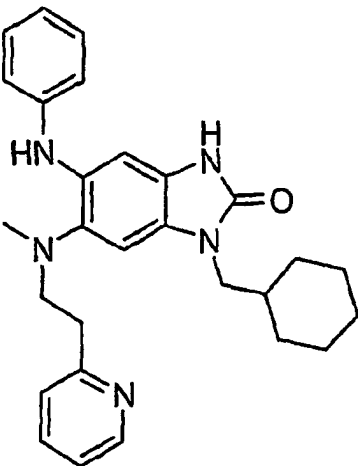
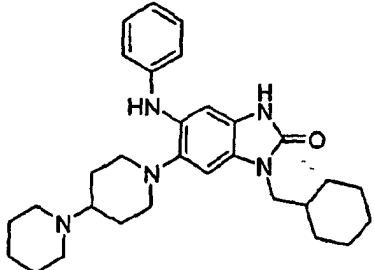
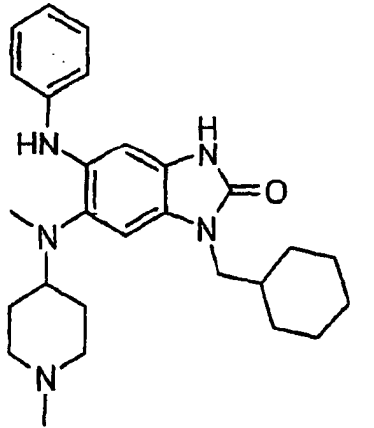
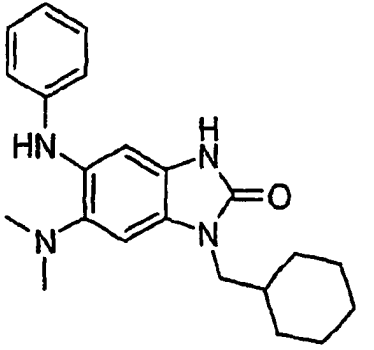
| | |
|---|--|
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(piperidin-1-ylmethyl)piperidin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[cyclohexyl(methyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(1,3-thiazolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>2-(4-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperazin-1-yl)-N-isopropylacetamid</p> |

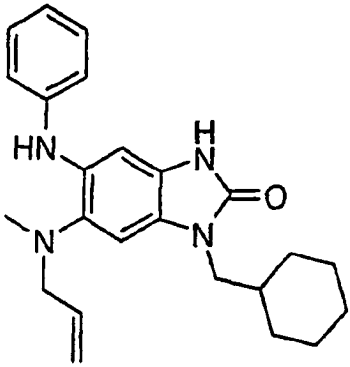
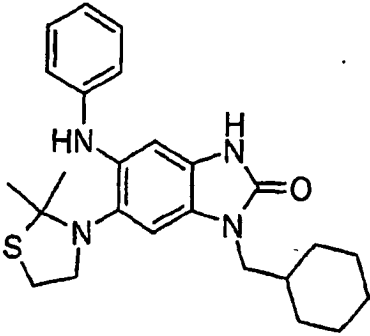
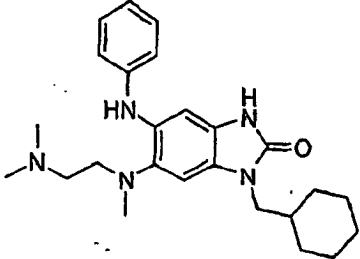
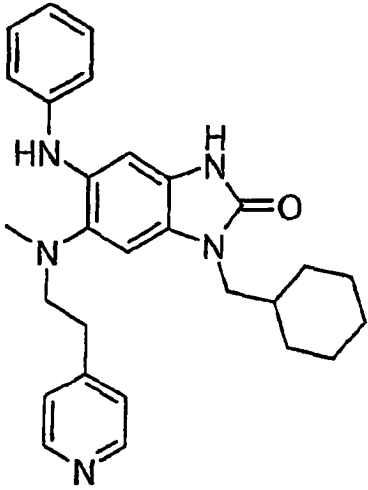
| | |
|---|---|
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-pyrrolidin-1-yl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-phenylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | Ethyl 4-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperazin-1-carboxylat |

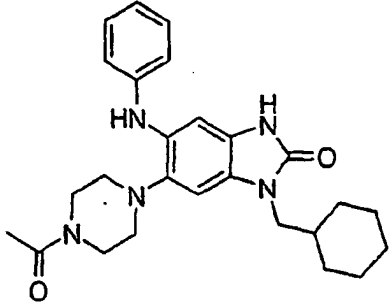
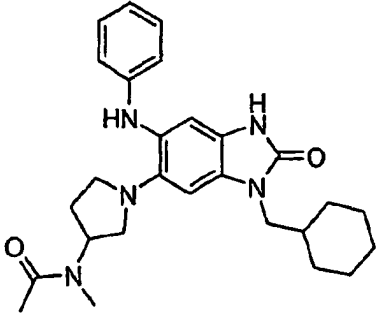
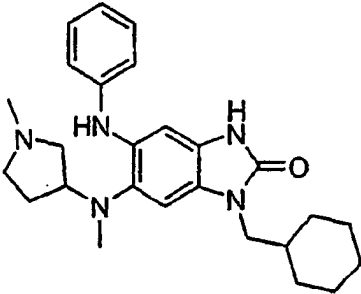
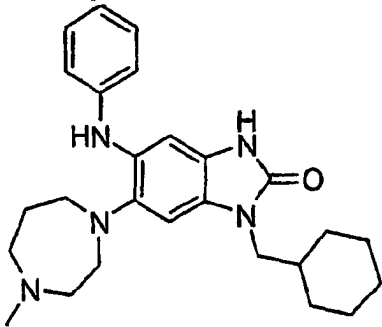
| | |
|---|--|
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-thiomorpholin-4-yl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-{4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazin-1-yl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-piperidin-1-yl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |

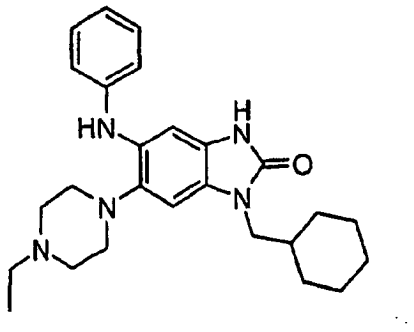
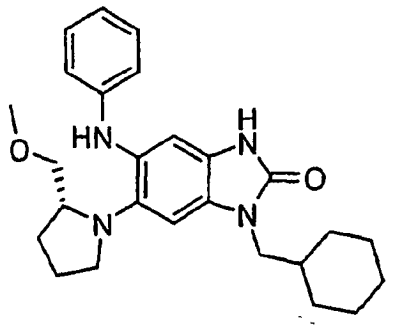
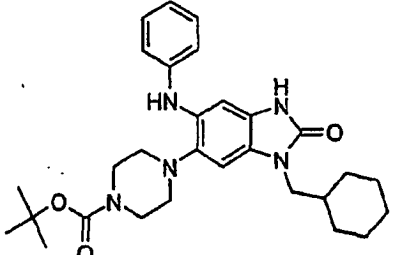
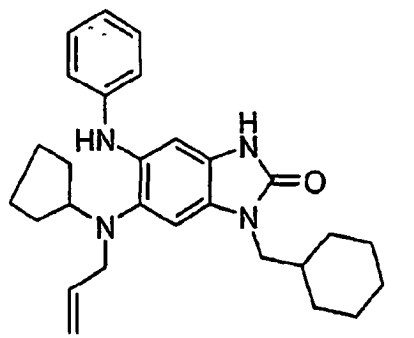
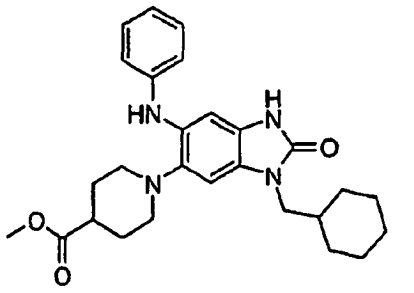
| | |
|---|---|
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-{4-[3-(dimethylamino)propyl]piperazin-1-yl}-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 6-{4-[2-(Aminooxy)ethyl]piperazin-1-yl}-5-anilino-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 1-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-N,N-diethylpiperidin-3-carboxamid |
|  | Ethyl-1-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperidin-3-carboxylat |

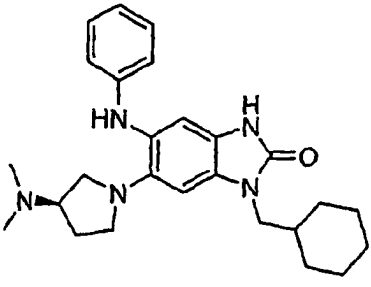
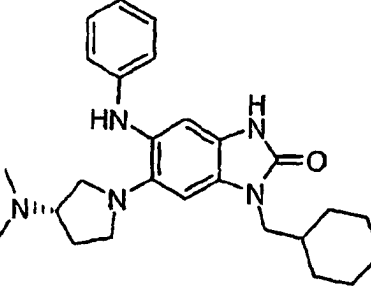
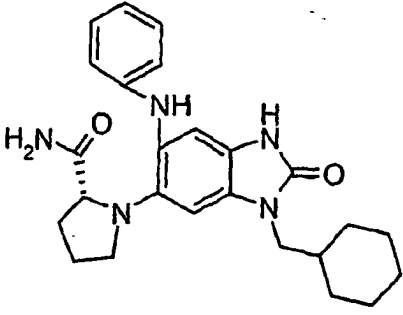
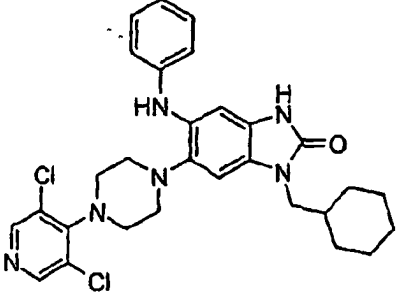
| | |
|---|--|
|  | <p>1-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperidin-3-carboxamid</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(3-methylpiperidin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>Ethyl-1-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperidin-4-carboxylat</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-methylpiperidin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

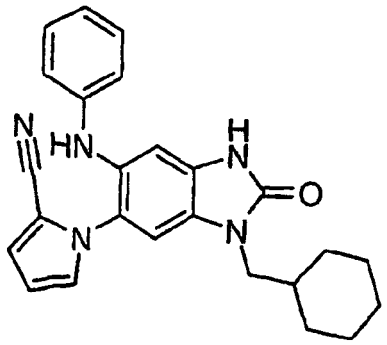
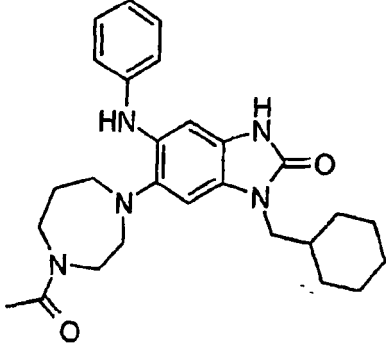
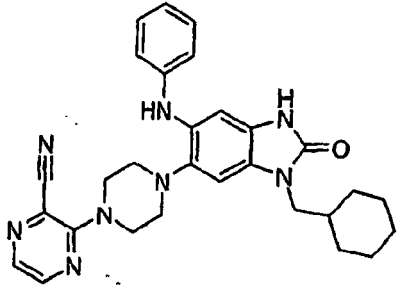
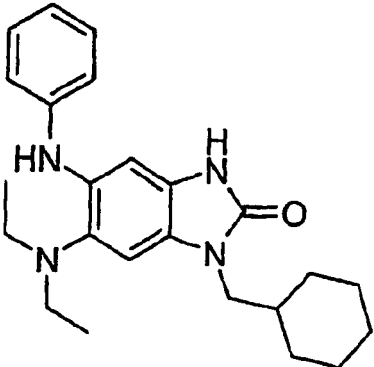
| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a methylamino group (-N(CH3)-CH2-CH2-pyridin-2-yl).</p> | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[methyl(2-pyridin-2-ylethyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a 1,4'-bipiperidin-1'-yl group.</p> | 5-Anilino-6-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a methylamino group (-N(CH3)-CH2-piperidin-4-yl).</p> | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[methyl(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a dimethylamino group (-N(CH3)2).</p> | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(dimethylamino)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |

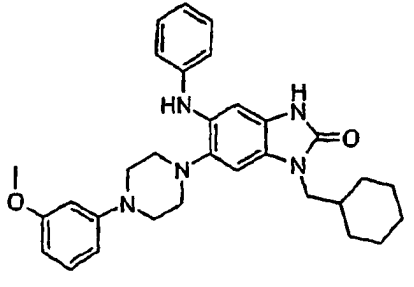
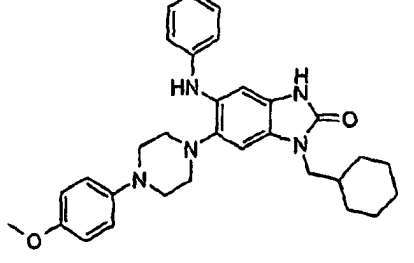
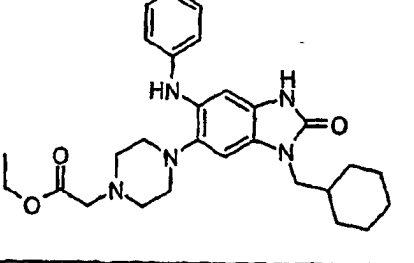
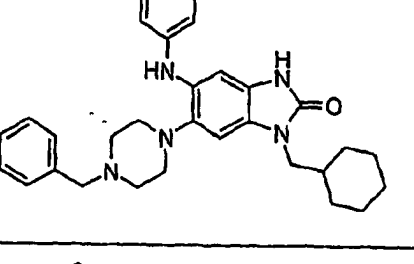
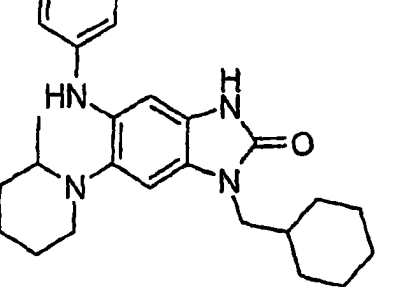
| | |
|---|--|
|  | <p>6-[Allyl(methyl)amino]-5-anilino-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(2,2-dimethyl-1,3-thiazolidin-3-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[methyl(2-pyridin-4-ylethyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

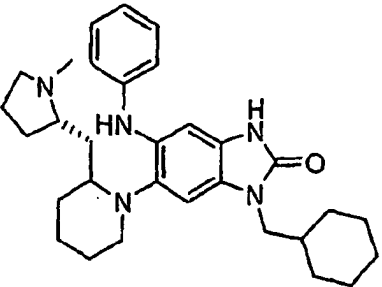
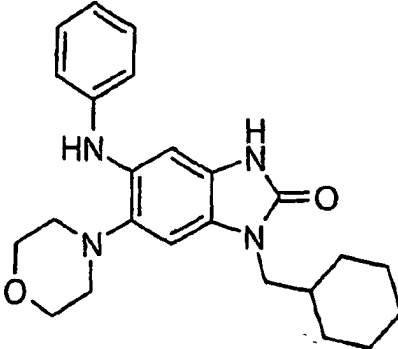
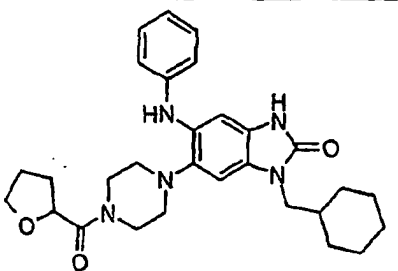
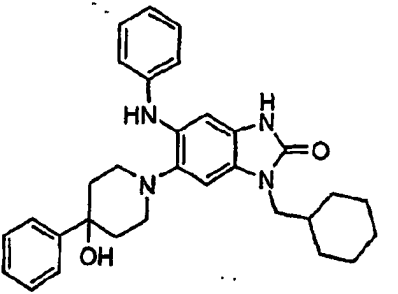
| | |
|---|--|
|  | <p>6-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-5-anilino-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>N-{1-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-3-yl}-N-methylacetamid</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[methyl(1-methylpyrrolidin-3-yl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

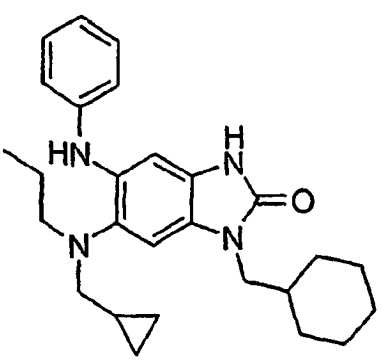
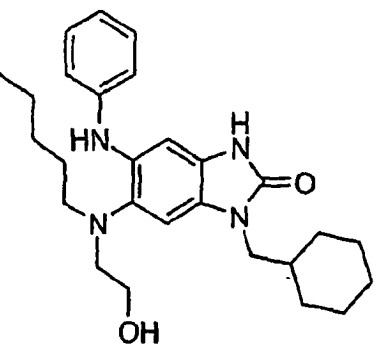
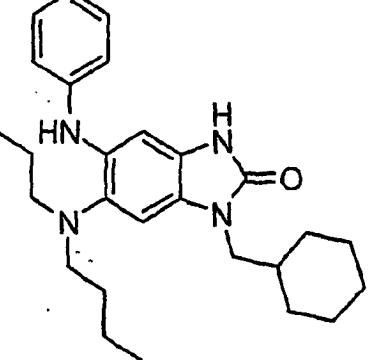
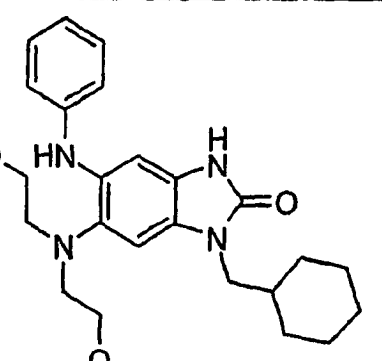
| | |
|---|--|
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[(2R)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | tert-Butyl-4-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperazin-1-carboxylat |
|  | 6-[Allyl(cyclopentyl)amino]-5-anilino-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | Methyl-1-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperidin-4-carboxylat |

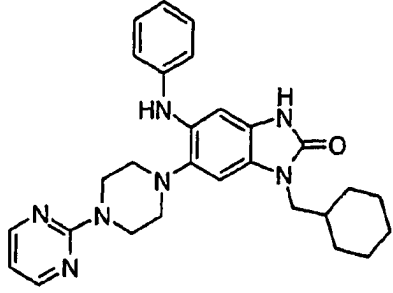
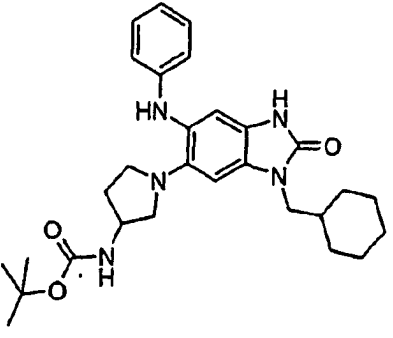
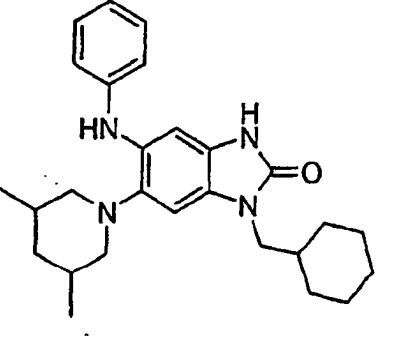
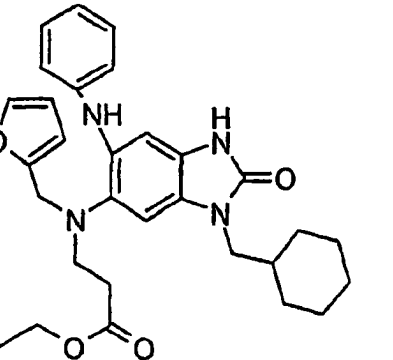
| | |
|---|--|
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[(3R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>1-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-D-prolinamid</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(3,5-dichlorpyridin-4-yl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

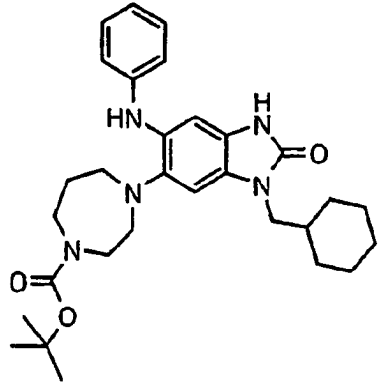
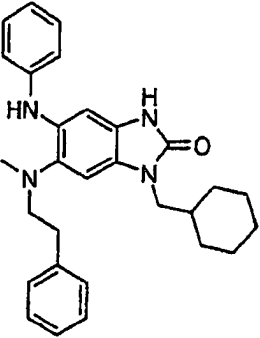
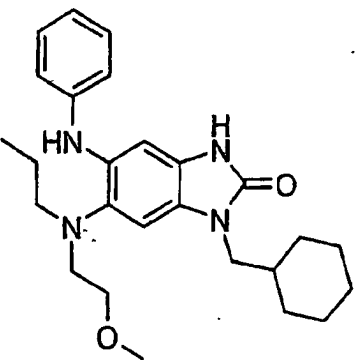
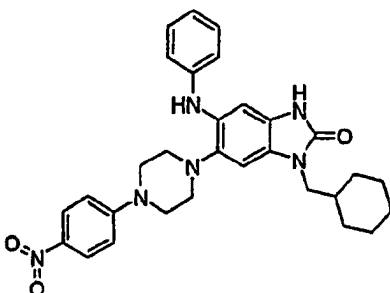
| | |
|---|---|
|  | <p>1-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-1H-pyrrol-2-carbonitril</p> |
|  | <p>6-(4-Acetyl-1,4-diazepan-1-yl)-5-anilino-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>3-{4-[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperazin-1-yl}pyrazin-2-carbonitril</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(diethylamino)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

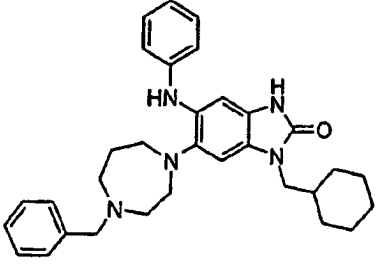
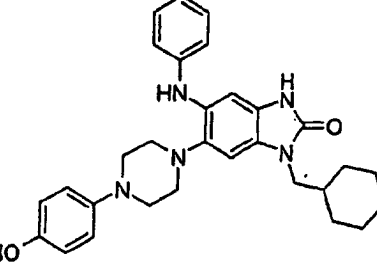
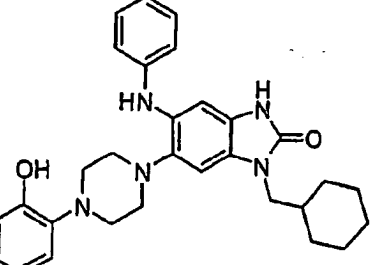
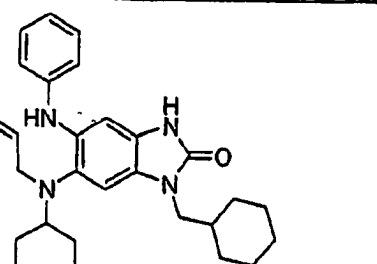
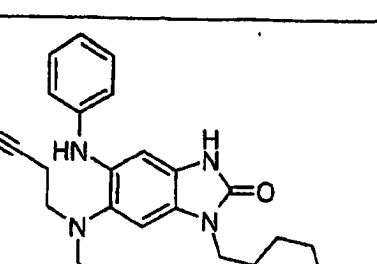
| | |
|---|--|
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(3-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(4-methoxyphenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>Ethyl-{4-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]piperazin-1-yl}acetat</p> |
|  | <p>5-Anilino-6-(4-benzylpiperazin-1-yl)-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(2-methylpiperidin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

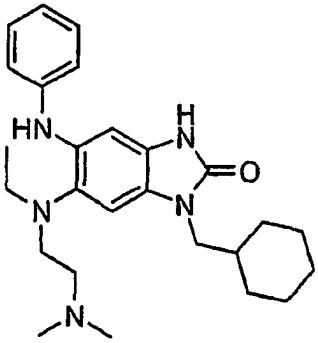
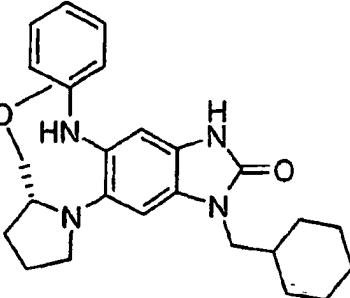
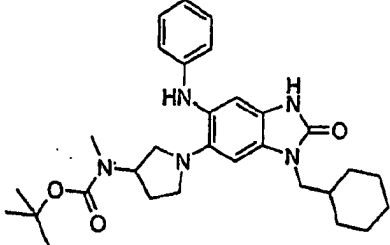
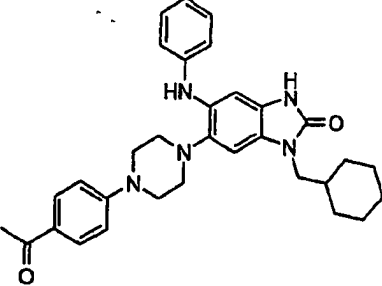
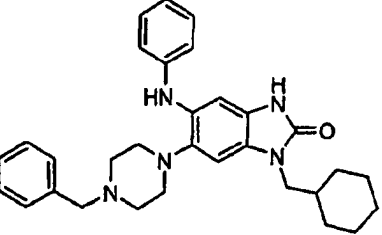
| | |
|---|---|
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(2-((2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-morpholin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |

| | |
|--|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a propylamino group (-NH-CH2-CH2-CH3) and a cyclopropylmethyl group (-CH2-CH2-cyclopropyl) attached to the nitrogen atom. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-cyclohexyl) attached to the nitrogen atom. The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at position 2.</p> | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[(cyclopropylmethyl)(propyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a pentylamino group (-NH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3) and a 2-hydroxyethyl group (-CH2-CH2-OH) attached to the nitrogen atom. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-cyclohexyl) attached to the nitrogen atom. The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at position 2.</p> | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[(2-hydroxyethyl)(pentyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a butylpropylamino group (-NH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3) attached to the nitrogen atom. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-cyclohexyl) attached to the nitrogen atom. The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at position 2.</p> | 5-Anilino-6-[butyl(propyl)amino]-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 5, there is an anilino group (-NH-C6H5). At position 6, there are two 2-methoxyethyl groups (-CH2-CH2-O-CH3) attached to the nitrogen atom. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-cyclohexyl) attached to the nitrogen atom. The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at position 2.</p> | 5-Anilino-6-[bis(2-methoxyethyl)amino]-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |

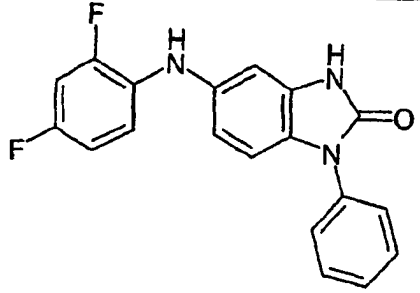
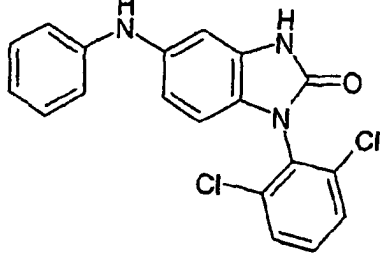
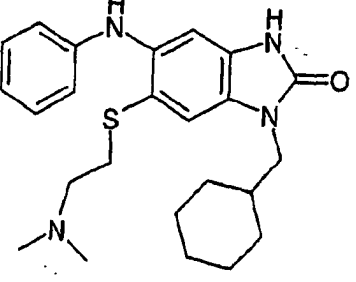
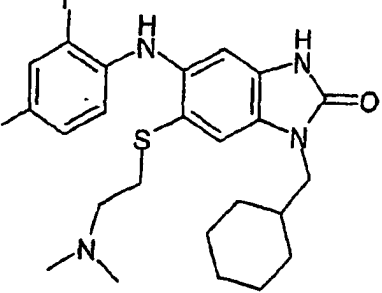
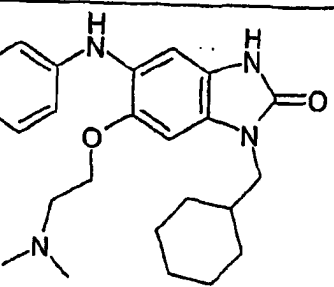
| | |
|---|--|
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | tert-Butyl-1-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-3-ylcarbamate |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | Ethyl-N-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-N-(2-furylmethyl)-beta-alaninate |

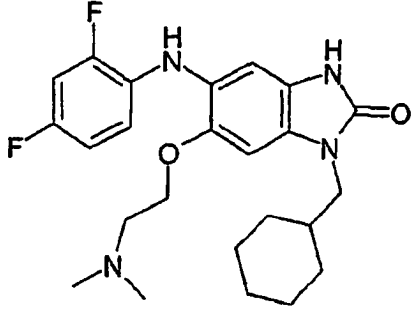
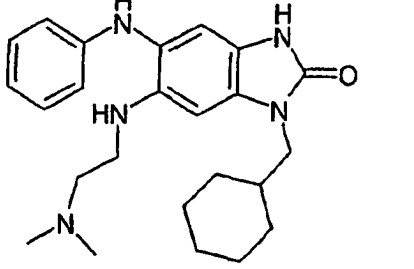
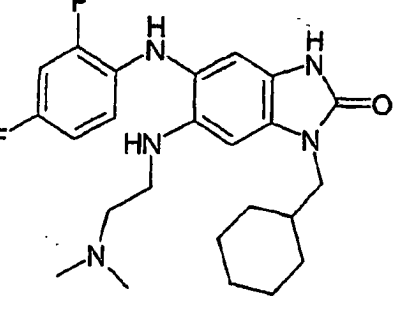
| | |
|---|---|
|  | <p>tert-Butyl-4-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-1,4-diazepan-1-carboxylat</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[methyl(2-phenylethyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[(2-methoxyethyl)(propyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(4-nitrophenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

| | |
|---|---|
|  | 5-Anilino-6-(4-benzyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[4-(2-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 6-[Allyl(cyclohexyl)amino]-5-anilino-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  | 3-[[6-Anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl](butyl)amino]propanitril |

| | |
|---|---|
|  | <p>5-Anilino-1-(cyclohexylmethyl)-6-[[2-(dimethylamino)ethyl](ethyl)amino]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>1-Cyclohexylmethyl-6-((R)-2-methoxymethylpyrrolidin-1-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>tert-Butyl-1-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]pyrrolidin-3-yl(methyl)carbamate</p> |
|  | <p>6-[4-(4-Acetylphenyl)piperazin-1-yl]-5-anilino-1-(cyclohexylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>6-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-1-cyclohexylmethyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |

| | |
|--|--|
| | Ethyl-1-[6-anilino-3-(cyclohexylmethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]-1H-pyrrol-2-carboxylat |
| | 1-[4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-benzyl]-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
| | 5-(2,4-Difluor-phenylamino)-1-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzyl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
| | 1-(2,6-Difluoro-phenyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
| | 1-Phenyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

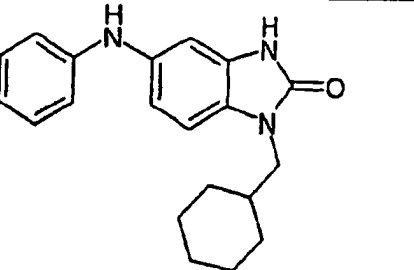
| | |
|---|--|
|  | 5-(2,4-Difluor-phenylamino)-1-phenyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  | 1-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  | 1-Cyclohexylmethyl-6-(2-dimethylamino-ethylsulfanyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2,4-difluor-phenylamino)-6-(2-dimethylamino-ethylsulfanyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  | 1-Cyclohexylmethyl-6-(2-dimethylamino-ethoxy)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

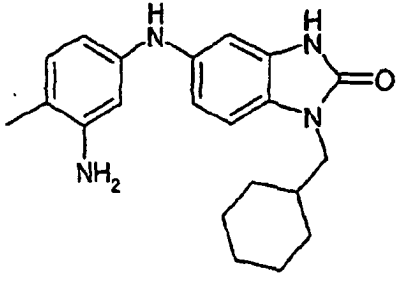
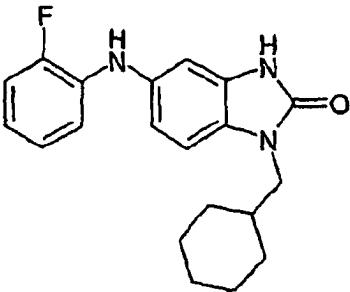
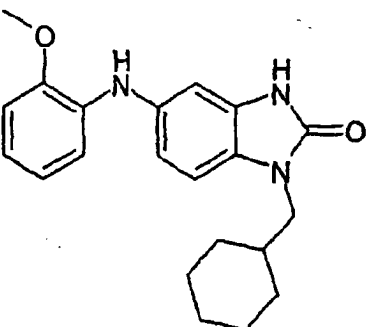
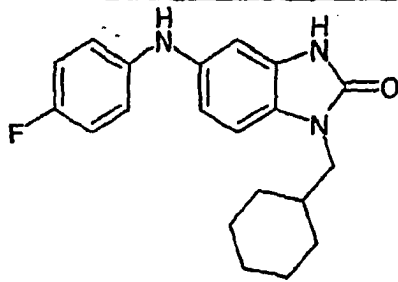
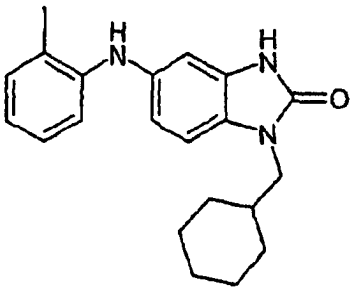
| | |
|--|--|
|  | <p>1-Cyclohexylmethyl-5-(2,4-difluorophenylamino)-6-(2-dimethylamino-ethoxy)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  | <p>1-Cyclohexylmethyl-6-(2-dimethylamino-ethylamino)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on und</p> |
|  | <p>1-Cyclohexylmethyl-5-(2,4-difluorophenylamino)-6-(2-dimethylamino-ethylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |

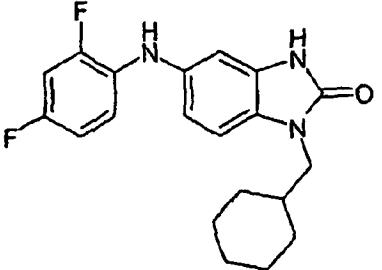
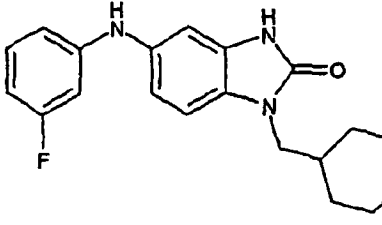
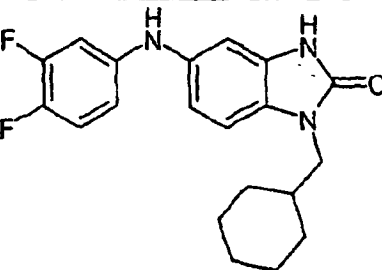
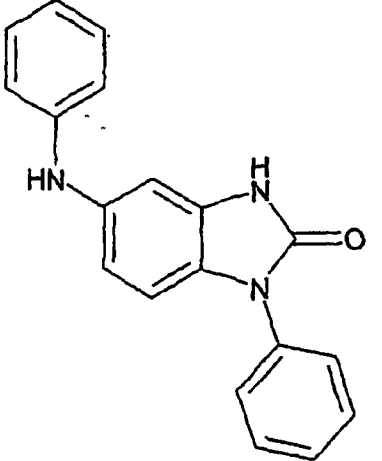
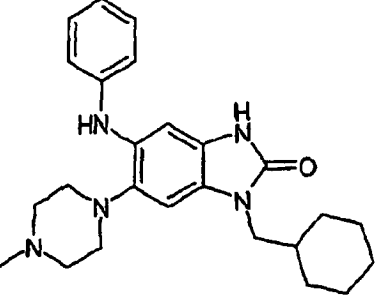
oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomeren hiervon.

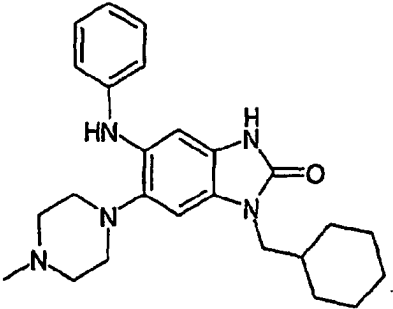
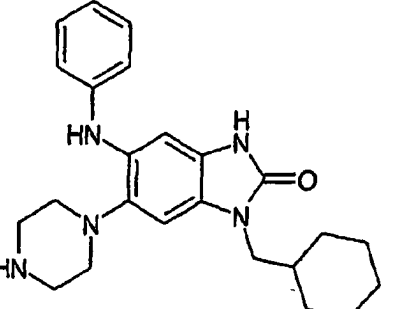
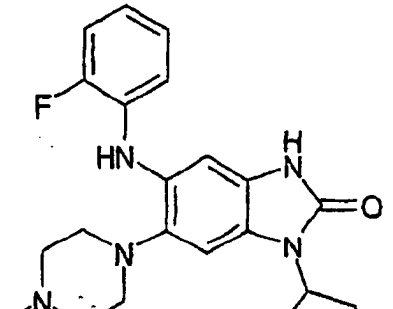
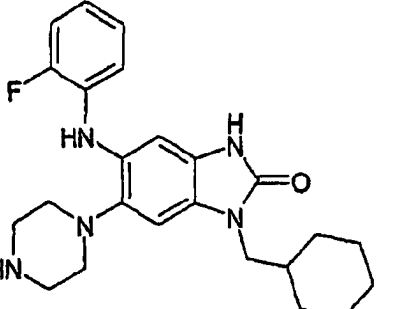
[0042] Die nachfolgenden sind bevorzugte Verbindungen der Erfindung:

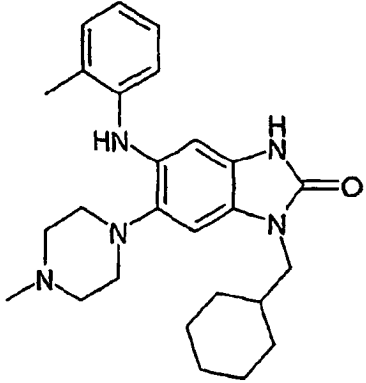
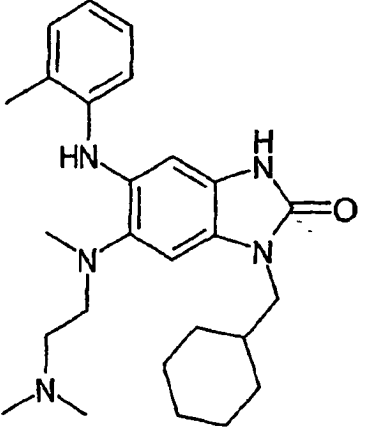
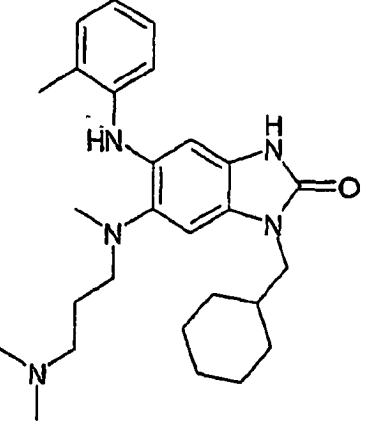
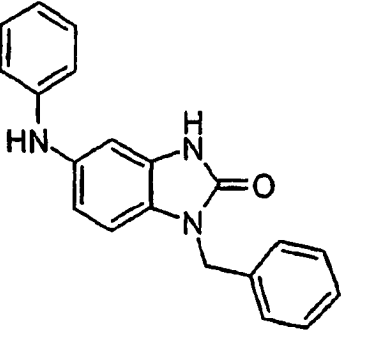
Tabelle III

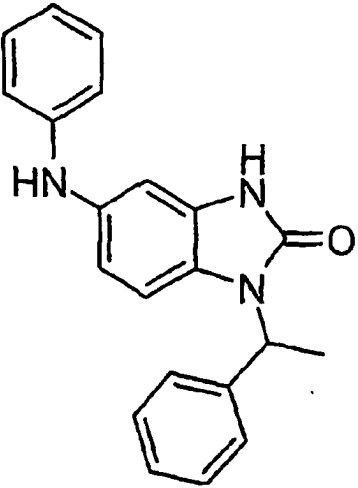
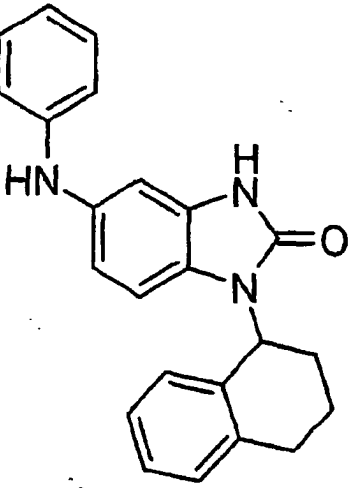
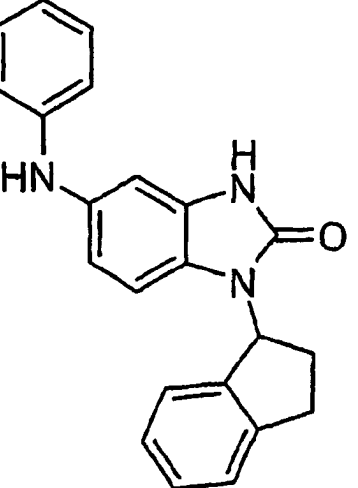
| | |
|---|--|
|  | <p>1-Cyclohexylmethyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;</p> |
|---|--|

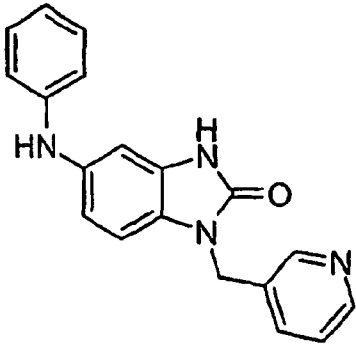
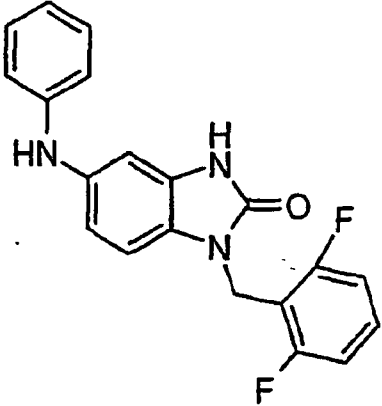
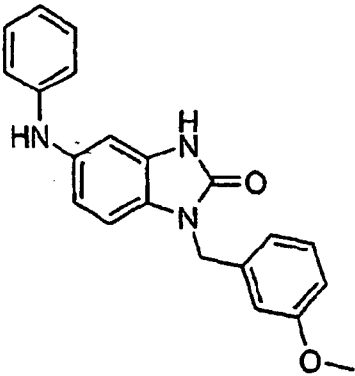
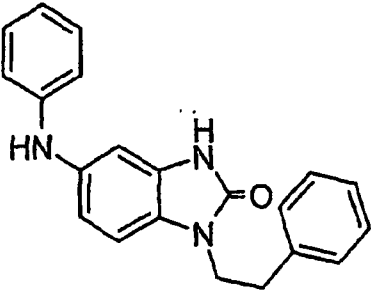
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core with a cyclohexylmethyl group attached to the nitrogen at position 1. At position 5, there is a phenylamino group with an amino group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃) at the 3 and 4 positions, respectively.</p> | 5-(3-Amino-4-methyl-phenylamino)-1-cyclohexylmethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core with a cyclohexylmethyl group attached to the nitrogen at position 1. At position 5, there is a phenylamino group with a fluorine atom (-F) at the 2-position.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core with a cyclohexylmethyl group attached to the nitrogen at position 1. At position 5, there is a phenylamino group with a methoxy group (-OCH₃) at the 2-position.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2-methoxyphenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core with a cyclohexylmethyl group attached to the nitrogen at position 1. At position 5, there is a phenylamino group with a fluorine atom (-F) at the 4-position.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(4-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core with a cyclohexylmethyl group attached to the nitrogen at position 1. At position 5, there is a phenylamino group with a methyl group (-CH₃) at the 2-position.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |

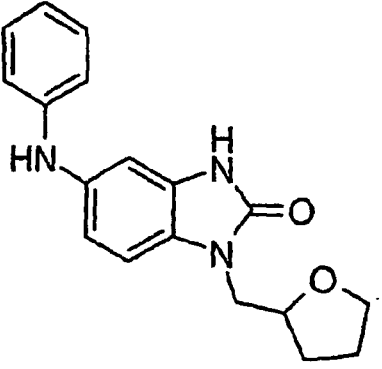
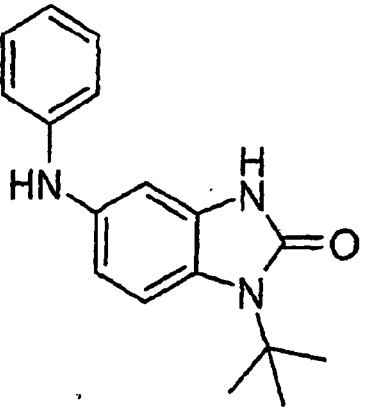
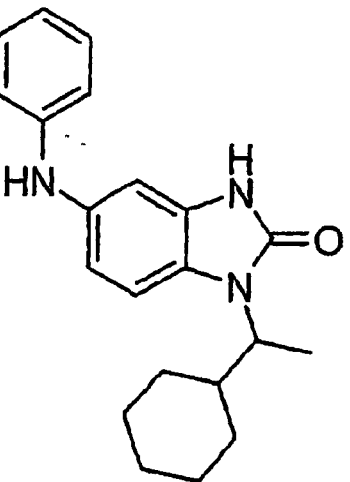
| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is a 2,4-difluorophenylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2,4-difluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is a 3-fluorophenylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(3-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is a 3,4-difluorophenylamino group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(3,4-difluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a phenyl group. At position 5, there is a phenylamino group.</p> | 1-Phenyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group. At position 5, there is a phenylamino group. At position 6, there is a 4-methylpiperazin-1-yl group.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on; |

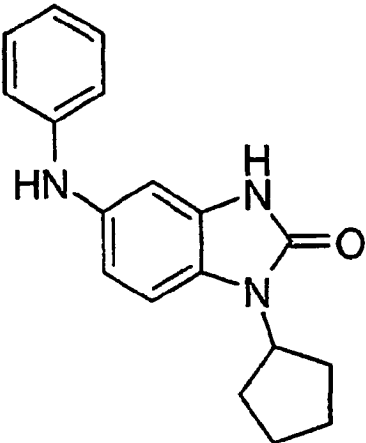
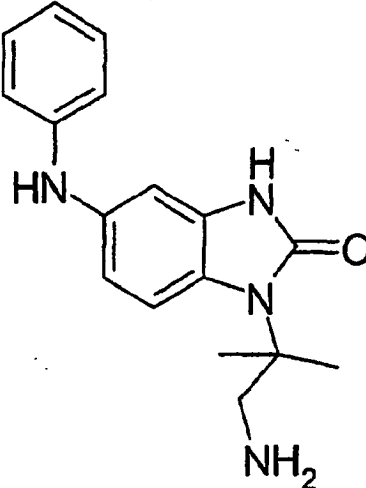
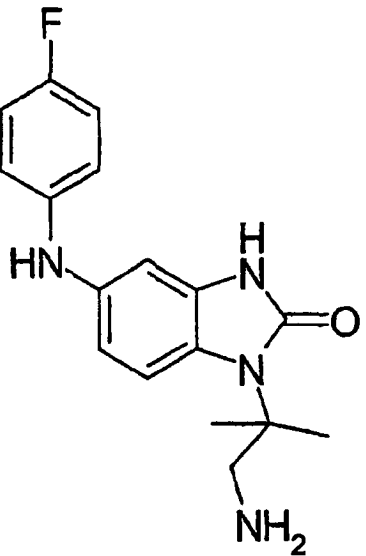
| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 2, there is a carbonyl group (C=O). At position 5, there is a phenylamino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a 4-methylpiperazin-1-yl group. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-C6H11).</p> | 1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 2, there is a carbonyl group (C=O). At position 5, there is a phenylamino group (-NH-C6H5). At position 6, there is a piperazin-1-yl group. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-C6H11).</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-phenylamino-6-piperazin-1-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 2, there is a carbonyl group (C=O). At position 5, there is a 2-fluorophenylamino group (-NH-C6H4-F). At position 6, there is a 4-methylpiperazin-1-yl group. At position 1, there is a cyclopentyl group (-C5H9).</p> | 1-Cyclopentyl-5-(2-fluor-phenylamino)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. At position 2, there is a carbonyl group (C=O). At position 5, there is a 2-fluorophenylamino group (-NH-C6H4-F). At position 6, there is a piperazin-1-yl group. At position 1, there is a cyclohexylmethyl group (-CH2-C6H11).</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-(2-fluor-phenylamino)-6-piperazin-1-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

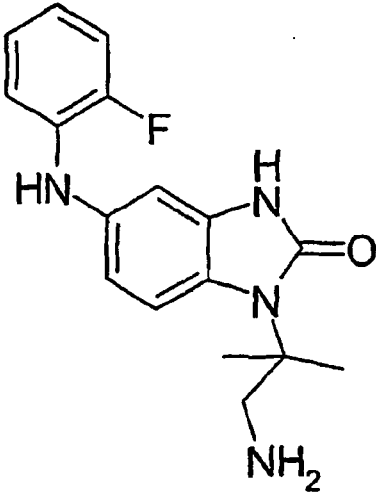
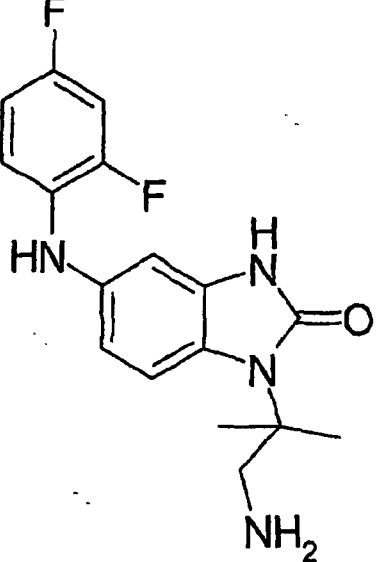
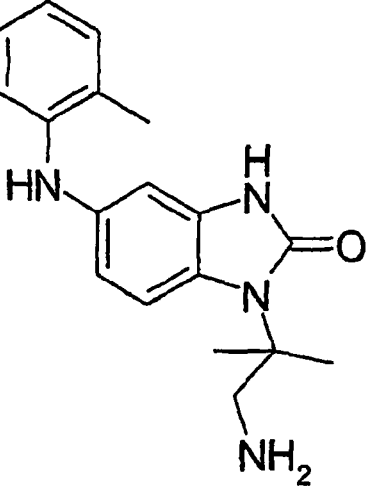
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an o-tolylamino group. At position 6, there is a 4-methylpiperazin-1-yl group and a cyclohexylmethyl group.</p> | <p>1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an o-tolylamino group. At position 6, there is a (2-dimethylaminoethyl)methylamino group and a cyclohexylmethyl group.</p> | <p>1-Cyclohexylmethyl-6-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an o-tolylamino group. At position 6, there is a (3-dimethylaminopropyl)methylamino group and a cyclohexylmethyl group.</p> | <p>1-Cyclohexylmethyl-6-[(3-dimethylamino-propyl)-methyl-amino]-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an anilino group. At position 1, there is a benzyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-benzyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

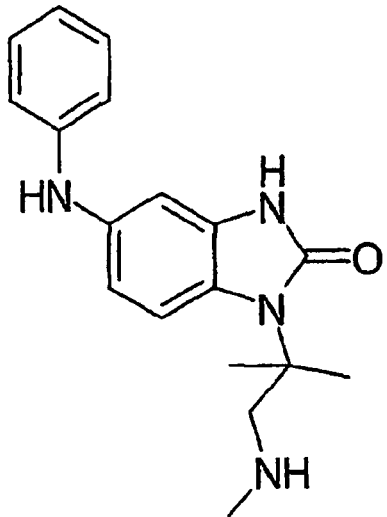
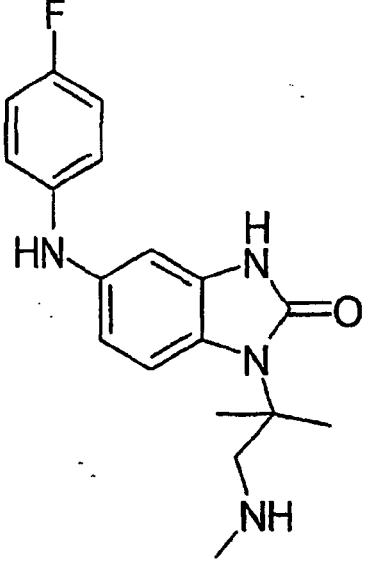
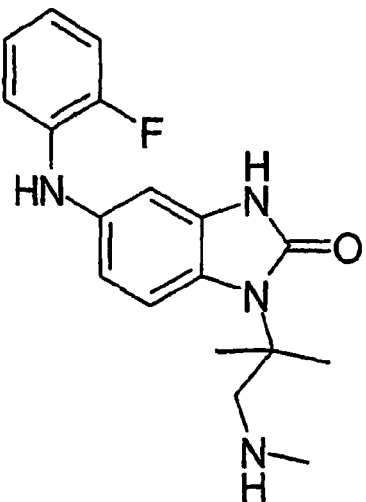
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1-phenylethyl group, which consists of a chiral carbon atom bonded to a phenyl ring and a methyl group.</p> | <p>5-Anilino-1-(1-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl group, which is a bicyclic system consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring.</p> | <p>5-Anilino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl group, which is a bicyclic system consisting of a benzene ring fused to a five-membered ring.</p> | <p>5-Anilino-1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on</p> |

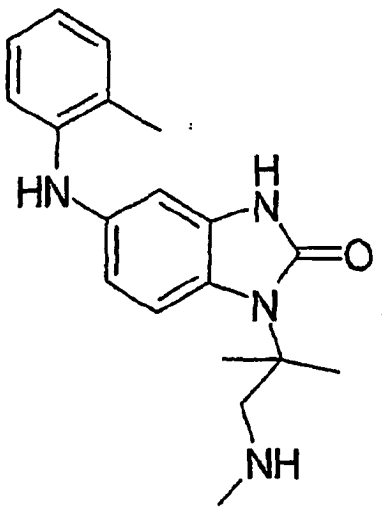
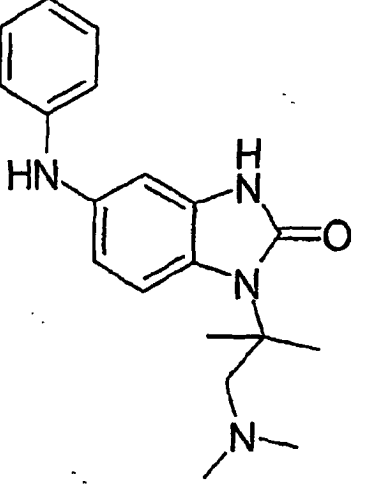
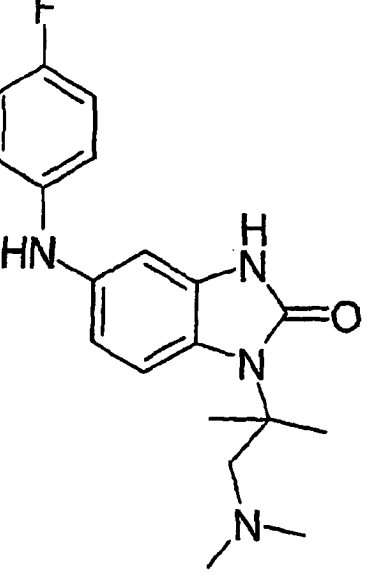
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (3-pyridyl)methyl group.</p> | 5-Anilino-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (2,6-difluorophenyl)methyl group.</p> | 5-Anilino-1-(2,6-difluorbenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (3-methoxyphenyl)methyl group.</p> | 5-Anilino-1-(3-methoxybenzyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a (2-phenylethyl) group.</p> | 5-Anilino-1-(2-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |

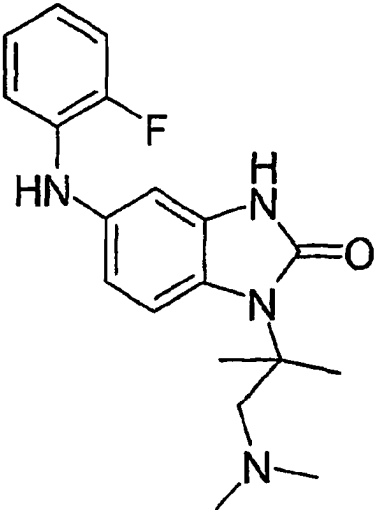
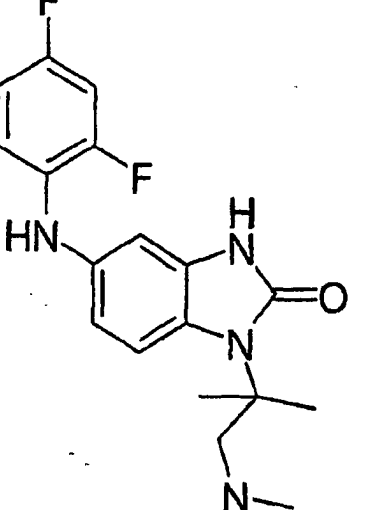
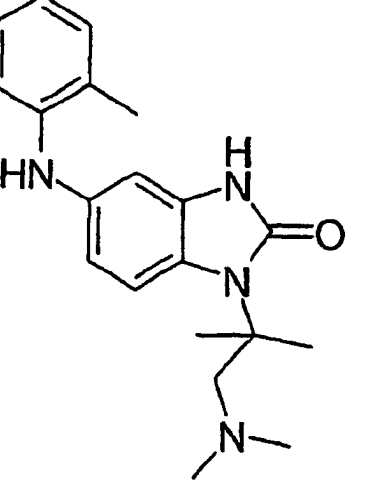
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a tetrahydrofuran-2-ylmethyl group.</p> | 5-Anilino-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a tert-butyl group.</p> | 5-Anilino-1-tert-butyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and an anilino group at position 5. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1-cyclohexylethyl group.</p> | 5-Anilino-1-(1-cyclohexylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |

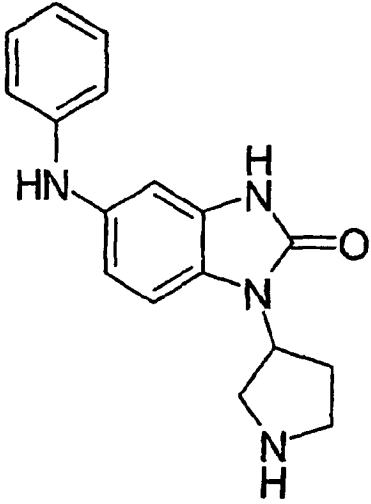
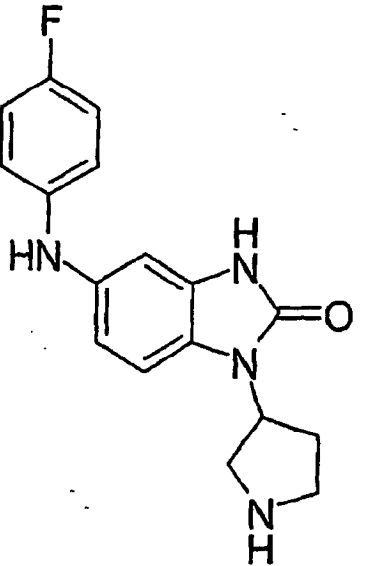
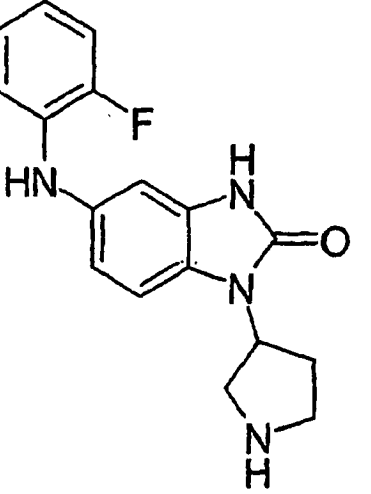
| | |
|--|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a cyclopentyl group. At position 5, there is an anilino group (a benzene ring attached to an NH group).</p> | 5-Anilino-1-cyclopentyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a phenylamino group (a benzene ring attached to an NH group).</p> | 1-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a 4-fluorophenylamino group (a benzene ring with a fluorine atom at the para position, attached to an NH group).</p> | 1-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-(4-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

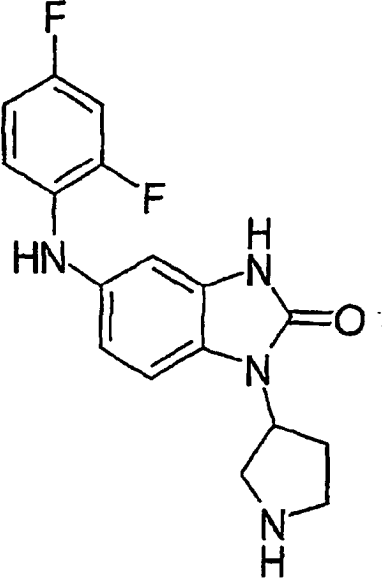
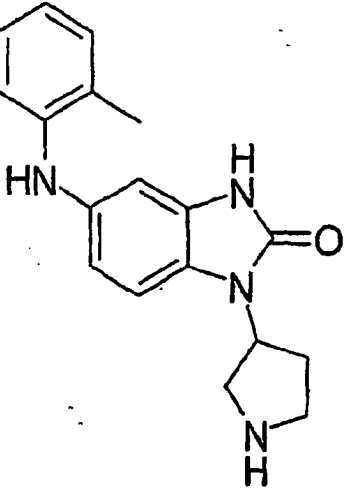
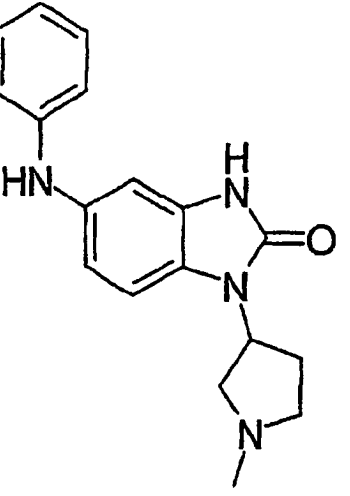
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. The 2-position is a carbonyl group (C=O). The 1-position is substituted with a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group. The 5-position is substituted with a 2-fluorophenylamino group (NH-C6H4-F).</p> | 1-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-(2-fluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. The 2-position is a carbonyl group (C=O). The 1-position is substituted with a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group. The 5-position is substituted with a 2,4-difluorophenylamino group (NH-C6H3F2).</p> | 1-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-(2,4-difluorophenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. The 2-position is a carbonyl group (C=O). The 1-position is substituted with a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group. The 5-position is substituted with an o-tolylamino group (NH-C6H4-CH3).</p> | 1-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

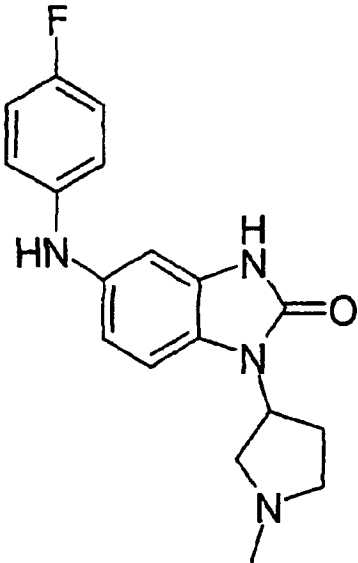
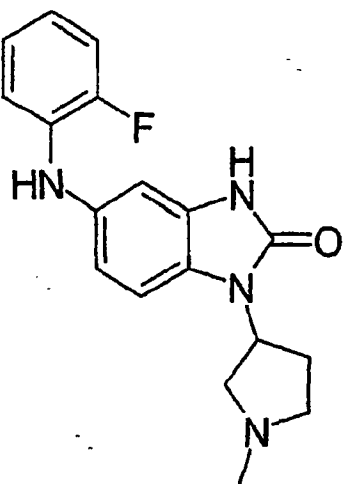
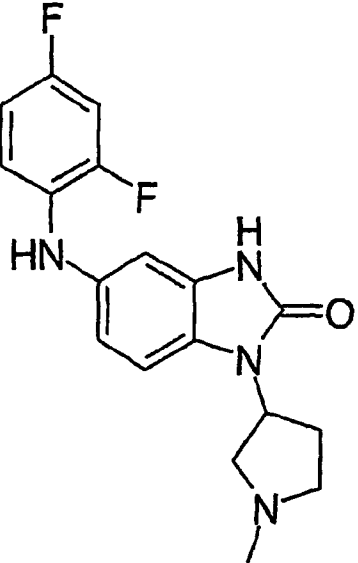
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is a phenylamino group (-NH-C6H5). At position 1, there is a 1,1-dimethyl-2-methylaminoethyl group (-CH2-CH(CH3)-N(CH3)2).</p> | 1-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the phenylamino group at position 5 is replaced by a 4-fluorophenylamino group (-NH-C6H4-F).</p> | 1-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-5-(4-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the phenylamino group at position 5 is replaced by a 2-fluorophenylamino group (-NH-C6H4-F).</p> | 1-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-5-(2-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

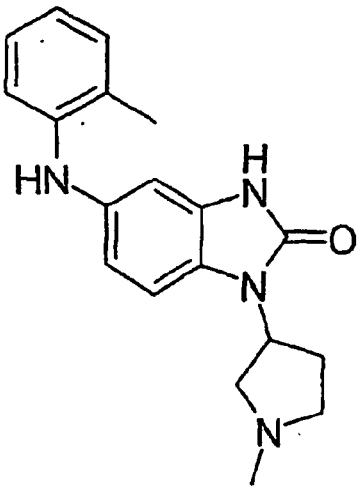
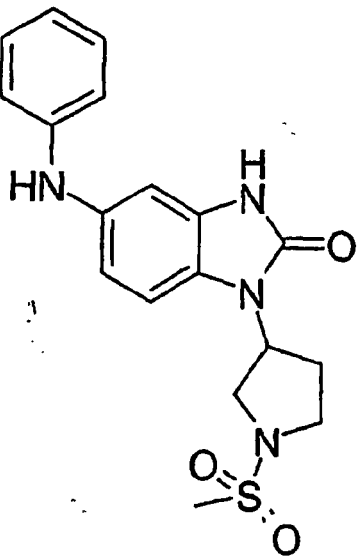
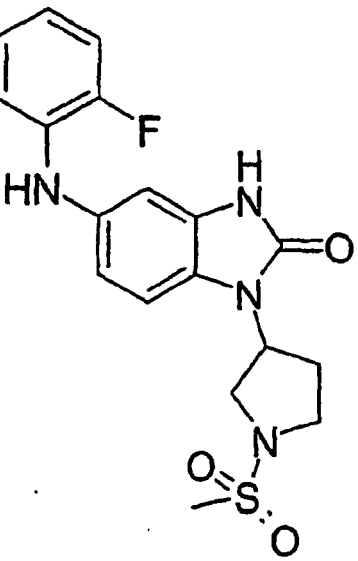
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 1,1-dimethyl-2-methylaminoethyl group. At position 5, there is an o-tolylamino group (a benzene ring with a methyl group at the ortho position relative to the amino group).</p> | 1-(1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a phenylamino group (a benzene ring).</p> | 1-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a ((1E,3E)-4-fluor-1-vinyl-penta-1,3-dienylamino) group (a penta-1,3-diene chain with a fluorine atom at the 4-position and vinyl groups at the 1 and 3 positions).</p> | 1-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-((1E,3E)-4-fluor-1-vinyl-penta-1,3-dienylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

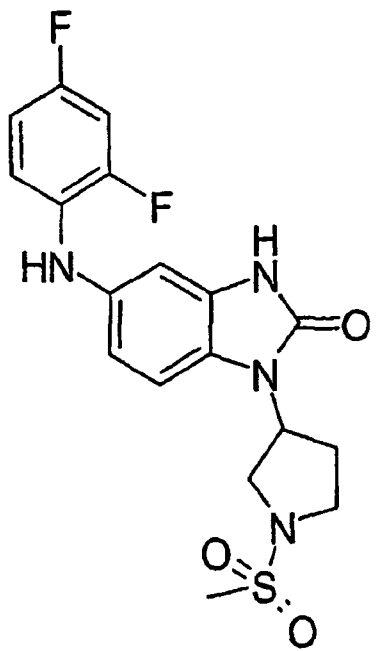
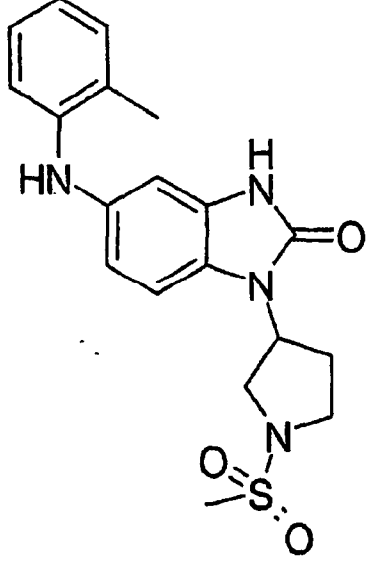
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a 2-fluorophenylamino group.</p> | <p>1-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-(2-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is a 2,4-difluorophenylamino group.</p> | <p>5-(2,4-Difluor-phenylamino)-1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 1, there is a 2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl group. At position 5, there is an o-tolylamino group.</p> | <p>1-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |

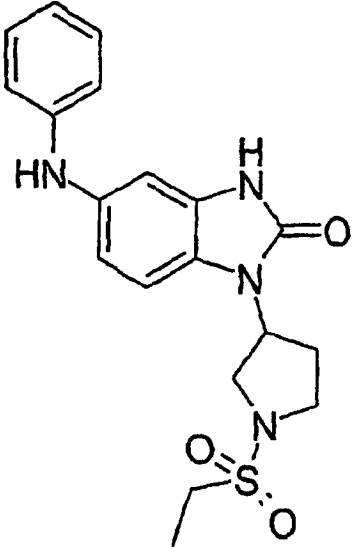
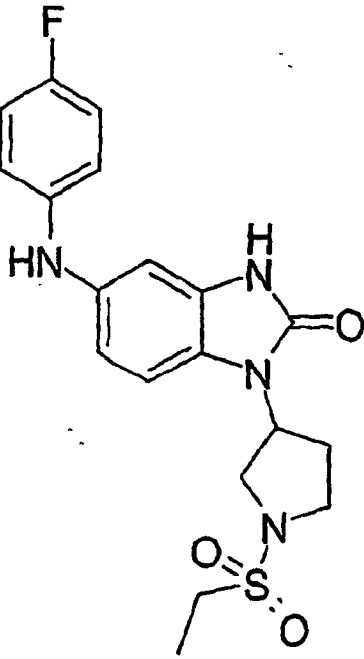
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2 and a pyrrolidine ring at position 1. A phenylamino group is attached to the benzimidazole ring at position 5.</p> | 5-Phenylamino-1-pyrrolidin-3-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the phenylamino group is replaced by a 4-fluorophenylamino group.</p> | 5-(4-Fluor-phenylamino)-1-pyrrolidin-3-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure is similar to the first one, but the phenylamino group is replaced by a 2-fluorophenylamino group.</p> | 5-(2-Fluor-phenylamino)-1-pyrrolidin-3-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

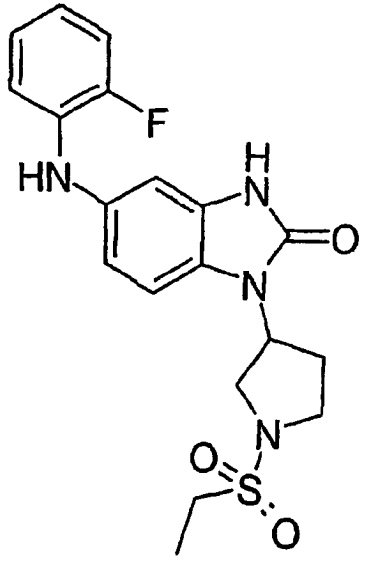
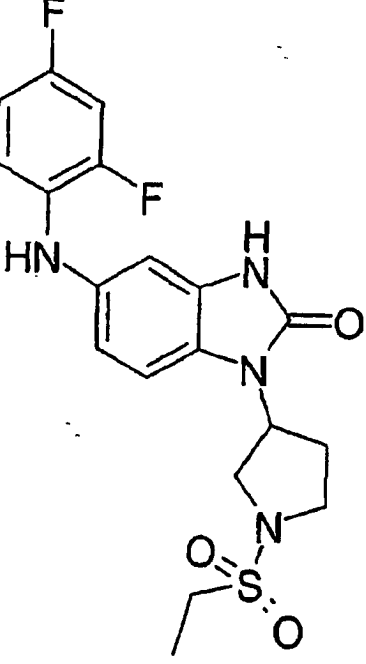
| | |
|---|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1-pyrrolidin-3-yl group. The nitrogen at position 5 is substituted with a 2,4-difluorophenylamino group.</p> | 5-(2,4-Difluor-phenylamino)-1-pyrrolidin-3-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1-pyrrolidin-3-yl group. The nitrogen at position 5 is substituted with an o-tolylamino group.</p> | 1-Pyrrolidin-3-yl-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. The nitrogen at position 1 is substituted with a 1-methyl-1-pyrrolidin-3-yl group. The nitrogen at position 5 is substituted with a phenylamino group.</p> | 1-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

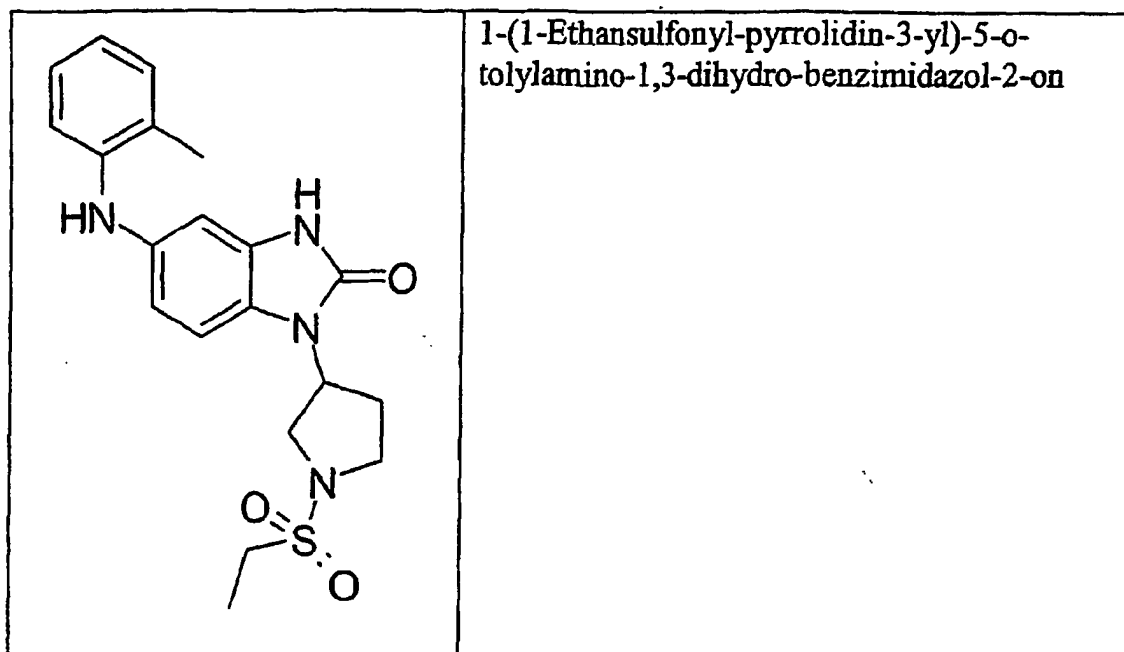
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a 4-fluorophenylamino group (-NH-C6H4-F). The 1-position of the benzimidazole ring is substituted with a 1-methylpyrrolidin-3-yl group (-N(CH3)-CH2-CH2-CH2-). The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at the 2-position.</p> | 5-(4-Fluor-phenylamino)-1-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a 2-fluorophenylamino group (-NH-C6H4-F). The 1-position of the benzimidazole ring is substituted with a 1-methylpyrrolidin-3-yl group (-N(CH3)-CH2-CH2-CH2-). The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at the 2-position.</p> | 5-(2-Fluor-phenylamino)-1-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a 2,4-difluorophenylamino group (-NH-C6H3F2). The 1-position of the benzimidazole ring is substituted with a 1-methylpyrrolidin-3-yl group (-N(CH3)-CH2-CH2-CH2-). The benzimidazole ring has a carbonyl group (=O) at the 2-position.</p> | 5-(2,4-Difluor-phenylamino)-1-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

| | |
|--|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an amino group (-NH-) attached to a benzene ring with a methyl group at the ortho position. At position 1, the nitrogen is attached to the 3-position of a 1-methylpyrrolidine ring.</p> | 1-(1-Methyl-pyrrolidin-3-yl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an amino group (-NH-) attached to a benzene ring with a fluorine atom at the para position. At position 1, the nitrogen is attached to the 3-position of a 1-methanesulfonylpyrrolidine ring.</p> | 5-(4-Fluor-phenylamino)-1-(1-methansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2. At position 5, there is an amino group (-NH-) attached to a benzene ring with a fluorine atom at the ortho position. At position 1, the nitrogen is attached to the 3-position of a 1-methanesulfonylpyrrolidine ring.</p> | 5-(2-Fluor-phenylamino)-1-(1-methansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

| | |
|--|---|
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a 2,4-difluorophenylamino group. The 1-position of the benzimidazole ring is substituted with a 1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl group. The sulfonyl group is represented as a sulfur atom double-bonded to two oxygen atoms and single-bonded to a methyl group.</p> | <p>5-(2,4-Difluor-phenylamino)-1-(1-methansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazol-2-one core. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with an o-tolylamino group. The 1-position of the benzimidazole ring is substituted with a 1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl group. The sulfonyl group is represented as a sulfur atom double-bonded to two oxygen atoms and single-bonded to a methyl group.</p> | <p>1-(1-Methansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |

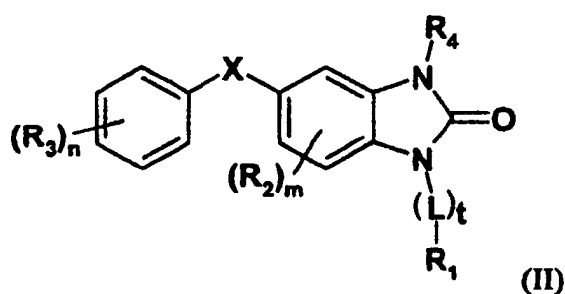
| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. The 2-position is a carbonyl group (C=O). The 3-position is connected to the nitrogen of a pyrrolidine ring. The 5-position is connected to an NH group, which is further connected to a phenyl ring.</p> | <p>1-(1-Ethansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure is similar to the one above, but the phenyl ring at the 5-position is substituted with a fluorine atom at the para position.</p> | <p>1-(1-Ethansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-5-(4-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |

| | |
|--|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. The 2-position is a carbonyl group (C=O). The 5-position is substituted with a 2-fluorophenylamino group (-NH-C6H4-F). The 1-position is substituted with a 1-ethanesulfonylpyrrolidin-3-yl group (-N(CH2)2CH2-C(=O)OEt).</p> | <p>1-(1-Ethansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-5-(2-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system. The 2-position is a carbonyl group (C=O). The 5-position is substituted with a 2,4-difluorophenylamino group (-NH-C6H3(F)2). The 1-position is substituted with a 1-ethanesulfonylpyrrolidin-3-yl group (-N(CH2)2CH2-C(=O)OEt).</p> | <p>5-(2,4-Difluor-phenylamino)-1-(1-ethansulfonyl-pyrrolidin-3-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on und</p> |



oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomere hiervon.

[0043] In einem zweiten breiten allgemeinen Aspekt der Erfindung werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt:



worin:

X O darstellt;

m und n unabhängig 0, 1 oder 2 sind;

t 0 bis 10 ist;

L -CH₂- darstellt, gegebenenfalls substituiert mit Alkyl oder Alkoxy,

R₁ ausgewählt ist aus Amino, Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_a;

R₂ ausgewählt ist aus Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkoxy, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_b;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Oxo, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino oder Guanidino, jedes gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit Alkyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R₃ ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Acyloxy, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit Alkyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R₄ ausgewählt ist aus Wasserstoff und C₁₋₃-Alkyl;

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomeren hiervon.

[0044] In einer zweiten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie unmittelbar oben beschrieben, worin:

m 0 ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

t 0 bis 5 ist;

L -CH₂- ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl, Ethyl oder Propyl;

R₁ ausgewählt ist aus Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolinyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_a;

R₂ ausgewählt ist aus Mono- oder Di-C₁₋₅-alkylamino, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Alkoxy, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolinyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_b;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₅-Alkenyl, C₂₋₅-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Acyl oder C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R₃ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₅-Alkenyl, C₂₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Acyl oder C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R₄ ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl.

[0045] In einer dritten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie unmittelbar oben beschrieben, worin:

t 0 bis 3 ist;

L -CH₂- ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl;

R₁ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, Amino, C₃₋₇-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Chinazolinyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, Aryloxy, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Acyl oder C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R₃ ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₃-Alkyl, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R₄ Wasserstoff ist.

[0046] In einer vierten Ausführungsform werden Verbindung der Formel (II) bereitgestellt, wie unmittelbar oben beschrieben, worin:

R₁ ausgewählt ist aus C₄₋₆-Alkyl, Amino, C₅₋₇-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranlyl, Piperidinyl und Dioxalanyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, Aryloxy, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Acyl oder C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R₃ ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino,

gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₃-Alkyl, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und
R₄ Wasserstoff ist.

[0047] In einer fünften Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie unmittelbar oben beschrieben, worin:

t 0 oder 1 ist;

R₁ ausgewählt ist aus C₄-Alkyl, Amino, C₅₋₆-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a;
jedes R_a unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₄₋₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;
jedes R₃ ausgewählt ist aus C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₃-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich.

[0048] In einer sechsten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie unmittelbar oben beschrieben, worin:

X O ist;

R₁ ausgewählt ist aus t-Butyl, Amino, C₅₋₆-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a;
jedes R_a ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino;
und
jedes R₃ ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, Fluor, Trifluormethyl und Amino.

[0049] In einer siebten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie unmittelbar oben beschrieben, worin:

R₁ ausgewählt ist aus t-Butyl, Amino, Cyclohexyl und Phenyl, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein oder zwei R_a.

[0050] In einer achten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie oben in der fünften Ausführungsform beschrieben, worin:

X O ist;

jedes R_a ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino;
und
jedes R₃ ausgewählt ist aus Methyl und Fluor.

[0051] In einer neunten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie oben in der zweiten Ausführungsform beschrieben, worin:

R₁ Cyclohexyl ist.

[0052] In einer zehnten Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie oben in der zweiten Ausführungsform beschrieben, worin:

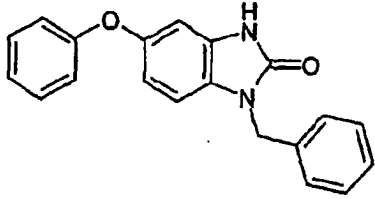
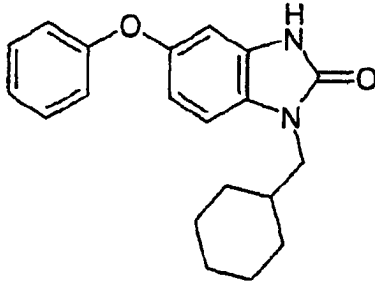
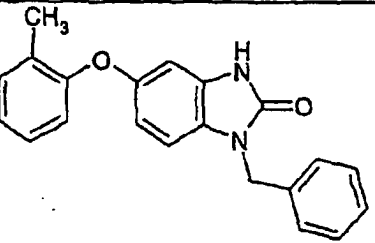
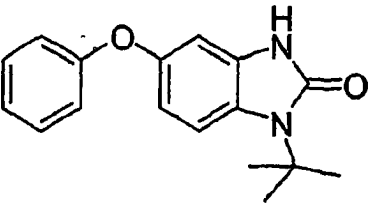
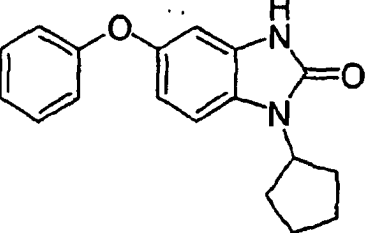
R₂ Mono- oder Di-C₁₋₅-Alkylamino darstellt, weiterhin substituiert mit Mono- oder Di-C₁₋₅-Alkylamino.

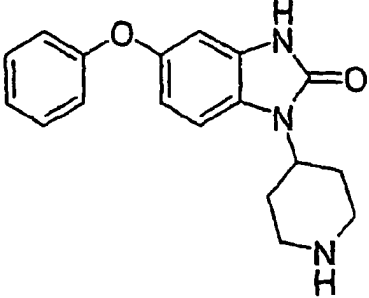
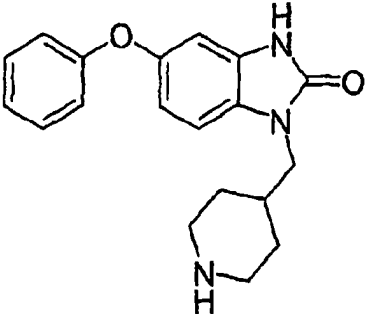
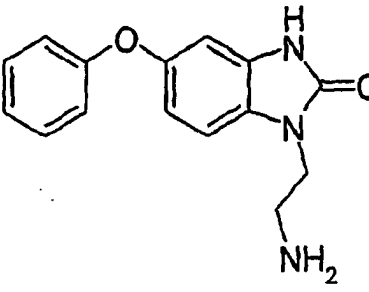
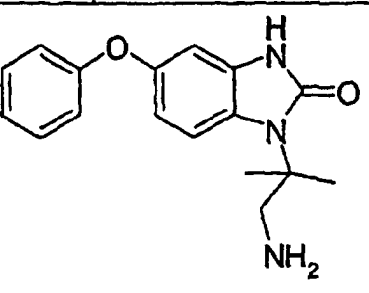
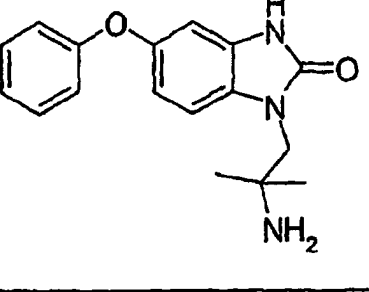
[0053] In einer elften Ausführungsform werden Verbindungen der Formel (II) bereitgestellt, wie oben in der zweiten Ausführungsform beschrieben, worin:

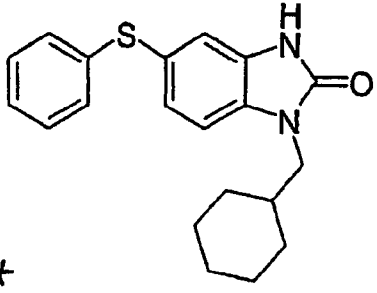
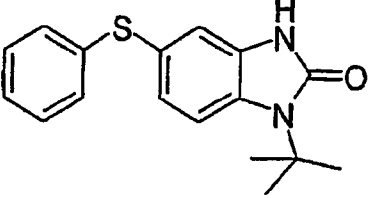
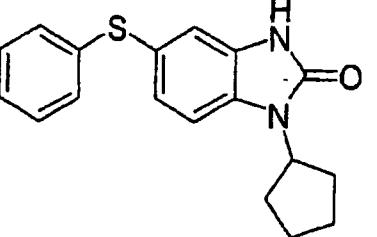
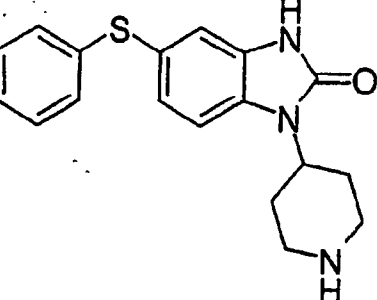
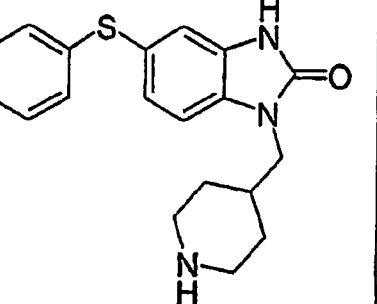
R₂ ausgewählt ist aus C₁₋₃-Alkylthio oder C₁₋₃-Alkoxy, jedes weiterhin substituiert mit Mono- oder Di-C₁₋₅-alkyl-amino.

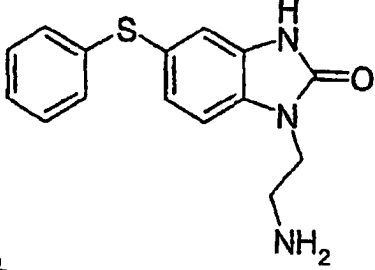
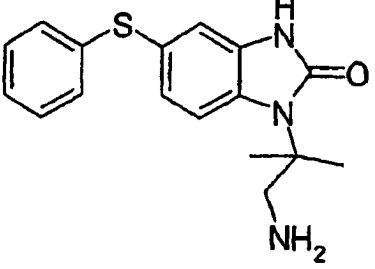
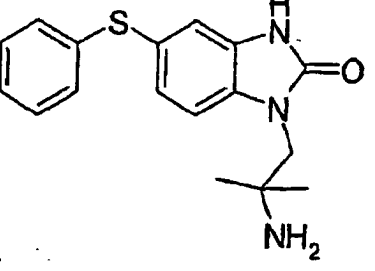
[0054] Die Nachfolgenden sind repräsentative Verbindungen der Formel (II) und können durch die allgemeinen Schemata und hier offenbarten Beispiele hergestellt werden:

Tabelle IV

| | |
|--|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a benzyl group at position 1, and a phenoxy group at position 5.</p> | 1-Benzyl-5-phenoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a cyclohexylmethyl group at position 1, and a phenoxy group at position 5.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-phenoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a benzyl group at position 1, and an o-tolyloxy group at position 5.</p> | 1-Benzyl-5-o-tolyloxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a tert-butyl group at position 1, and a phenoxy group at position 5.</p> | 1-tert-Butyl-5-phenoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a cyclopentyl group at position 1, and a phenoxy group at position 5.</p> | 1-Cyclopentyl-5-phenoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

| | |
|---|--|
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a phenoxy group at the 5-position and a piperidin-4-yl group attached to the nitrogen at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 5-Phenoxy-1-piperidin-4-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a phenoxy group at the 5-position and a (4-piperidin-1-yl)methyl group attached to the nitrogen at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 5-Phenoxy-1-piperidin-4-ylmethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a phenoxy group at the 5-position and a 2-aminoethyl group attached to the nitrogen at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 1-(2-Amino-ethyl)-5-phenoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a phenoxy group at the 5-position and a 2-amino-1,1-dimethyl-ethyl group attached to the nitrogen at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 1-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-phenoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>The structure shows a benzimidazole ring system with a phenoxy group at the 5-position and a 2-amino-2-methyl-propyl group attached to the nitrogen at the 1-position. The benzimidazole ring has a carbonyl group at the 2-position.</p> | 1-(2-Amino-2-methyl-propyl)-5-phenoxy-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

| | |
|---|---|
|  <p>* Chemical structure of 1-Cyclohexylmethyl-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a phenylsulfanyl group at position 5, and a cyclohexylmethyl group at position 1.</p> | 1-Cyclohexylmethyl-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>* Chemical structure of 1-tert-Butyl-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a phenylsulfanyl group at position 5, and a tert-butyl group at position 1.</p> | 1-tert-Butyl-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>* Chemical structure of 1-Cyclopentyl-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a phenylsulfanyl group at position 5, and a cyclopentyl group at position 1.</p> | 1-Cyclopentyl-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>* Chemical structure of 5-Phenylsulfanyl-1-piperidin-4-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a phenylsulfanyl group at position 5, and a piperidin-4-yl group at position 1.</p> | 5-Phenylsulfanyl-1-piperidin-4-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |
|  <p>* Chemical structure of 5-Phenylsulfanyl-1-piperidin-4-ylmethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on. It features a benzimidazole ring system with a carbonyl group at position 2, a phenylsulfanyl group at position 5, and a (4-piperidinyl)methyl group at position 1.</p> | 5-Phenylsulfanyl-1-piperidin-4-ylmethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on |

| | |
|--|--|
|  <p>* <chem>NCN(C)C1=NC(=O)C2=CC=C(C=C2)S1</chem></p> | <p>1-(2-Amino-ethyl)-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>* <chem>NCN(C)C(C)C1=NC(=O)C2=CC=C(C=C2)S1</chem></p> | <p>1-(2-Amino-1,1-dimethyl-ethyl)-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |
|  <p>* <chem>NCN(C)CC(C)C1=NC(=O)C2=CC=C(C=C2)S1</chem></p> | <p>1-(2-Amino-2-methyl-propyl)-5-phenylsulfanyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on</p> |

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomeren hiervon.
(Verbindungen, die mit einem * markiert sind, sind nicht Teil der Erfindung.)

[0055] Von besonderer Bedeutung sind erfindungsgemäß die oben erwähnten Verbindungen zur Verwendung als pharmazeutische Zusammensetzungen mit anti-Cytokin-Aktivität.

[0056] Die Erfindung bezieht sich ebenfalls auf Verbindungen wie hier beschrieben zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung und/oder Vorbeugung einer Cytokin-vermittelten Erkrankung oder eines Cytokin-vermittelten Zustands.

[0057] Die Erfindung bezieht sich ebenfalls auf pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen oder die pharmazeutisch akzeptablen Derivate hiervon, wie hier beschrieben, gegebenenfalls kombiniert mit herkömmlichen Hilfsstoffen und/oder Trägern.

[0058] In sämtlichen der hier zuvor in dieser Anmeldung offenbarten Verbindungen im Falle, dass die Nomenklatur sich mit der Struktur in Konflikt befindet, soll verstanden werden, dass die Verbindung durch die Struktur definiert wird.

[0059] Die Erfindung umfasst die Verwendung irgendwelcher der oben beschriebenen Verbindungen, die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten können, und als Racemate und racemische Mischungen, einzelne Enantiomere, diastereomere Mischungen und einzelne Diastereomere auftreten können. Sämtliche derartigen isomeren Formen dieser Verbindungen sind ausdrücklich in der vorliegenden Erfindung enthalten. Jedes stereogene Kohlenstoffatom kann in der R- oder S-Konfiguration oder einer Kombination von Konfigurationen vorliegen.

[0060] Einige der Verbindungen der Formeln (I)/(II) können in mehr als einer tautomeren Form vorliegen. Die Erfindung umfasst Verfahren unter Verwendung sämtlicher derartiger Tautomere.

[0061] Alle Begriffe wie in dieser Beschreibung verwendet, sofern nicht anders angegeben, sollen in ihrer her-

kömmlichen Bedeutung, wie im Stand der Technik bekannt, verstanden werden. Beispielsweise ist "C₁₋₄-Alkoxy" ein C₁₋₄-Alkyl mit einem endständigen Sauerstoff, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy. Sämtliche Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen sollen als verzweigt oder unverzweigt verstanden werden, wo dies strukturell möglich ist, und sofern nicht anders angegeben. Andere spezifischere Definitionen sind wie folgt:
Der Begriff "Aroyl", wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll verstanden werden, dass er "Benzoyl" oder "Naphthoyl" meint.

[0062] Der Begriff "Carbocyclus" soll verstanden werden als ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, enthaltend 3 bis 12 Kohlenstoffatome. Carbocyclen umfassen Kohlenwasserstoffringe, die 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten. Diese Carbocyclen können entweder aromatisch oder nicht-aromatische Ringsysteme sein. Die nicht-aromatischen Ringsysteme können einfach oder mehrfach ungesättigt sein. Bevorzugte Carbocyclen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptanyl, Cycloheptenyl, Phenyl, Indanyl, Indenyl, Benzocyclobutanyl, Dihydronaphthyl, Tetrahydronaphthyl, Naphthyl, Decahydronaphthyl, Benzocycloheptanyl und Benzocycloheptenyl. Bestimmte Begriffe für Cycloalkyl, wie Cyclobutanyl und Cyclobutyl, sollen austauschbar verwendet werden.

[0063] Der Begriff "Heterocyclus" bezieht sich auf einen stabilen nicht-aromatischen 4- bis 8-gliedrigen (aber bevorzugt 5- oder 6-gliedrigen) monocyclischen oder nicht-aromatischen 8- bis 11-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus-Rest, der entweder gesättigt oder ungesättigt sein kann. Jeder Heterocyclus besteht aus Kohlenstoffatomen und ein oder mehreren, bevorzugt 1 bis 4, Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Der Heterocyclus kann an irgendein Atom des Cyclus gebunden sein, was in der Bildung einer stabilen Struktur resultiert. Sofern nicht anders angegeben, umfassen die Heterocyclen, sind aber nicht beschränkt auf beispielsweise Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Thiomorpholinylsulfoxid, Thiomorpholinylsulfon, Dioxalanyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Tetrahydrofuranlyl, 1-Oxo- λ 4-thiomorpholinyl, 13-Oxa-11-azatricyclo[7.3.1.0-2,7]trideca-2,4,6-trien, Tetrahydropyranlyl, 2-Oxo-2H-pyranlyl, Tetrahydrofuranlyl, 1,3-Dioxolanon, 1,3-Dioxanon, 1,4-Dioxanyl, 8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanyl, 2-Oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, 2-Thia-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyl, Piperidinonyl, Tetrahydropyrimidonyl, Pentamethylensulfid, Pentamethylensulfoxid, Pentamethylensulfon, Tetramethylensulfid, Tetramethylensulfoxid und Tetramethylensulfon.

[0064] Der Begriff "Heteroaryl" soll verstanden werden, dass er einen aromatischen 5- bis 8-gliedrigen monocyclischen oder 8- bis 11-gliedrigen bicyclischen Ring bedeutet, enthaltend 1 bis 4 Heteroatome, wie N, O und S. Sofern nicht anders angegeben, umfassen derartige Heteroaryle Aziridinyl, Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranlyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolinyl, Naphthyridinyl, Indazolyl, Triazolyl, Pyrazolo[3,4-b]pyrimidinyl, Purinyl, Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, Pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, Tubercidinyl, Oxazo[4,5-b]pyridinyl und Imidazo[4,5-b]pyridinyl.

[0065] Der Begriff "Heteroatom", wie hier verwendet, soll verstanden werden, dass er Atome außer Kohlenstoff, bedeutet, wie O, N, S und P.

[0066] Der Begriff "Aryl", wie hier verwendet, soll verstanden werden, dass er einen aromatischen Carbocyclus oder Heteroaryl, wie hier definiert, bedeutet. Jedes Aryl oder Heteroaryl, sofern nicht anders angegeben, umfasst dessen teilweise oder vollständig hydriertes Derivat. Beispielsweise kann Chinolinyl Decahydrochinolinyl und Tetrahydrochinolinyl umfassen, Naphthyl kann seine hydrierten Derivate umfassen, wie Tetrahydronaphthyl. Andere teilweise oder vollständig hydrierte Derivate von Aryl- und Heteroarylverbindungen, die hier beschrieben sind, sind dem Fachmann im Stand der Technik offensichtlich.

[0067] Begriffe, die Analoge zu den obigen cyclischen Resten sind, wie Aryloxy oder Heteroarylamino, sollen verstanden werden, dass sie ein Aryl, ein Heteroaryl, einen Heterocyclus, wie oben definiert, bedeuten, der an die jeweilige Gruppe gebunden ist.

[0068] Wie hier verwendet, umfasst "Stickstoff" und "Schwefel" jegliche oxidierte Form von Stickstoff und Schwefel und die quaternisierte Form irgendeines basischen Stickstoffs. Beispielsweise, für einen -S-C₁₋₆-Alkyl-Rest, sofern nicht anders angegeben, soll dies verstanden werden, dass -S(O)-C₁₋₆-Alkyl und -S(O)₂-C₁₋₆-Alkyl umfasst sind.

[0069] Der Begriff "Halogen", wie in der vorliegenden Beschreibung verwendet, soll verstanden werden, dass er Brom, Chlor, Fluor oder Iod, bevorzugt Fluor, bedeutet. Die Definitionen "teilweise oder vollständig halogeniert", "teilweise oder vollständig fluoriert", "substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen" umfassen beispielsweise Mono-, Di-, Trihalo-Derivate an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen. Für Alkyl wäre ein

nicht-beschränkendes Beispiel $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ etc.

[0070] Die Verbindungen der Erfindung sind nur jene, die als "chemisch stabil" angesehen werden, wie vom Fachmann im Stand der Technik eingeschätzt werden wird. Beispielsweise würde eine Verbindung mit einer "taumelnden Valenz" oder ein "Carbanion" keine Verbindung sein, die von den hier offenbarten erfindungsgemäßen Verfahren umfasst sein soll.

[0071] Pharmazeutisch akzeptable Salze umfassen jene, abgeleitet von pharmazeutisch akzeptablen anorganischen und organischen Säuren und Basen. Beispiele für geeignete Säuren umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Phosphorsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Bernsteinsäure, p-Toluolsulfonsäure, Weinsäure, Essigsäure, Citronensäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Benzoesäure, Äpfelsäure, Naphthalin-2-schwefelsäure und Benzolsulfonsäuren. Andere Säuren, wie Oxasäure, die an sich nicht pharmazeutisch akzeptabel sind, können bei der Herstellung von Salzen, die als Zwischenprodukte beim Erhalt der Verbindungen und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Säure-Additionssalze verwendbar sind, eingesetzt werden. Salze, abgeleitet von geeigneten Basen, umfassen Alkalimetall-(wie z. B. Natrium), Erdalkalimetall-(z. B. Magnesium), Ammonium- und N-(C₁-C₄-Alkyl)₄⁺-Salze.

VERFAHREN DER VERWENDUNG

[0072] Gemäß der Erfindung werden neue Verfahren der Verwendung der Verbindungen der Formeln (I)/(II) bereitgestellt. Die hier offenbarten Verbindungen blockieren wirksam die Produktion von inflammatorischem Cytokin aus Zellen. Die Inhibierung der Cytokin-Produktion ist ein attraktives Mittel zur Verhinderung bzw. Vorbeugung und Behandlung einer Vielzahl von Cytokin-vermittelten Erkrankungen oder Zuständen im Zusammenhang mit überschüssiger Cytokin-Produktion, z. B. Erkrankungen und pathologischen Zuständen, unter Einbeziehung von Inflammation bzw. Entzündung. Somit sind die Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen und Zuständen verwendbar, wie sie im Abschnitt über den Hintergrund beschrieben sind, einschließlich der nachfolgenden Zustände und Erkrankungen:

Osteoarthritis, Atherosklerose, Kontakt-Dermatitis, Knochenresorptionserkrankungen, Reperfusionverletzung, Asthma, Multiple Sklerose, Guillain-Syndrom, Crohnsche Erkrankung, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Graft-versus-Host-Erkrankung, Systemischer Lupus erythematodes und Insulin-abhängige Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, toxisches Schocksyndrom, Alzheimer-Erkrankung, Diabetes, entzündliche Darmerkrankungen, akuter und chronischer Schmerz genauso wie Symptome von Entzündung und kardiovaskulärer Erkrankung, Schlaganfall, Myokardinfarkt, allein oder infolge thrombolytischer Therapie, thermische Verletzung, Adult-Respiratory-Distress-Syndrom (ARDS), multiple Organverletzung nach Trauma, akute Glomerulonephritis, Dermatosen mit akuten inflammatorischen Komponenten, akute eitrige Meningitis oder andere Zentral-Nervensystem-Störungen, Syndrom im Zusammenhang mit Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyt-Transfusion in Zusammenhang stehende Syndrome und nekrotisierende Enterokolitis, Komplikationen, einschließlich Restenose nach perkutaner transluminaler Koronar-Angioplastie, traumatische Arthritis, Sepsis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und kongestiver Herzfehler. Die Verbindungen der Erfindung können ebenfalls für Antikoagulation oder fibrinolytische Therapie verwendet werden (und die Erkrankungen oder Zustände im Zusammenhang mit einer derartigen Therapie), wie beschrieben in der WO 2004/016267.

[0073] Zur therapeutischen Verwendung können die Verbindungen in irgendeiner herkömmlichen Dosierungsform in irgendeiner herkömmlichen Art und Weise verabreicht werden. Verabreichungswege umfassen, sind aber nicht beschränkt auf intravenös, intramuskulär, subkutan, intrasynovial, durch Infusion, sublingual, transdermal, oral, topisch oder durch Inhalation. Die bevorzugten Modi der Verabreichung sind oral und intravenös.

[0074] Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit Hilfsstoffen, die die Stabilität der Inhibitoren verstärken, die Verabreichung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, enthaltend diese, in bestimmten Ausführungsformen erleichtern, erhöhte Löslichkeit und Dispersion bereitstellen, die inhibitorische Aktivität erhöhen, Zusatztherapien liefern und dergleichen, einschließlich anderer Wirkstoffe, verabreicht werden. Vorteilhafterweise verwenden derartige Kombinationstherapien niedrigere Dosierungen der herkömmlichen Therapeutika und vermeiden hierdurch mögliche Toxizität und nachteilige Nebenwirkungen, die auftreten, wenn diese Mittel in Monotherapien verwendet werden. Die oben beschriebenen Verbindungen können physikalisch mit den herkömmlichen Therapeutika oder anderen Hilfsstoffen in einer einzelnen pharmazeutischen Zusammensetzung kombiniert werden. In dieser Hinsicht wird verwiesen auf Cappola et al.: US-Patent 6 565 880, WO 02/07772 und US 2003/068340. Vorteilhafterweise können die Verbindungen dann zusammen in einer einzelnen Dosierungsform verabreicht werden. In einigen Ausführungsformen enthalten die pharmazeutischen Zu-

sammensetzungen, umfassend derartige Kombinationen von Verbindungen, mindestens etwa 5%, aber bevorzugt mindestens etwa 20%, einer Verbindung der Formel (I)/(II) (Gew./Gew.) oder eine Kombination hiervon. Der optimale Prozentsatz (Gew./Gew.) einer Verbindung der Erfindung kann variieren und liegt innerhalb des Griffbereichs des Fachmanns im Stand der Technik. Alternativ können die Verbindungen getrennt (entweder nacheinander oder parallel) verabreicht werden. Getrennte Dosierungen ermöglichen größere Flexibilität der Dosierungsverordnung.

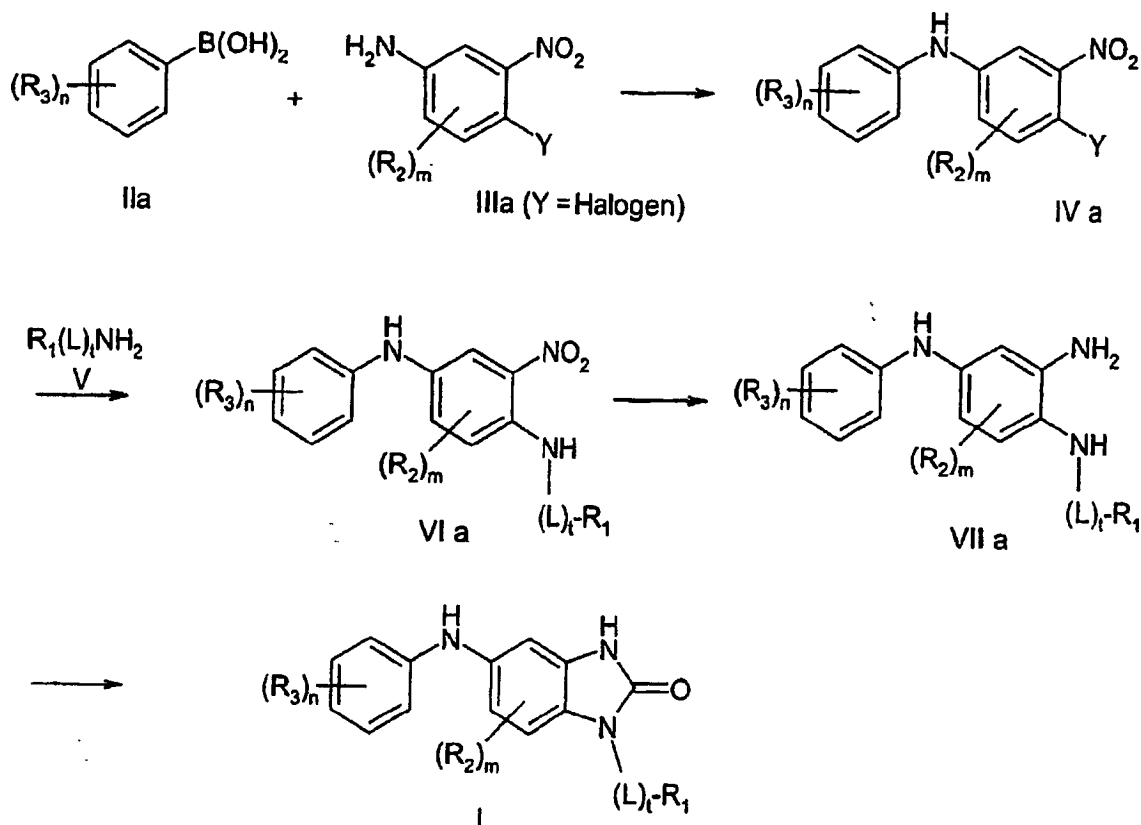
[0075] Wie oben erwähnt, umfassen Dosierungsformen der hier beschriebenen Verbindungen pharmazeutisch akzeptable Träger und Hilfsstoffe, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind. Diese Träger und Hilfsstoffe umfassen beispielsweise Ionen-Austauscher, Aluminiumoxid, Aluminiumstearat, Lecithin, Serumproteine, Puffersubstanzen, Wasser, Salze oder Elektrolyte und Substanzen auf Cellulose-Basis. Bevorzugte Dosierungsformen umfassen Tabletten, Kapseln, Kapletten, Flüssigkeiten, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lutschtabletten, Sirupe, rekonstituierbare Pulver, Granulate, Zäpfchen und transdermale Pflaster. Verfahren zur Herstellung derartiger Dosierungsformen sind bekannt (siehe beispielsweise H. C. Ansel und N. G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5. Ausgabe, Lea und Febiger (1990)). Dosierungsniveaus und Anforderungen sind im Stand der Technik gut bekannt und können vom Fachmann im Stand der Technik aus den verfügbaren Verfahren und Techniken, die für einen speziellen Patienten geeignet sind, ausgewählt werden. In einigen Ausführungsformen reichen die Dosierungsniveaus von etwa 1 bis 1.000 mg/Dosis für einen 70 kg-Patienten. Obwohl eine Dosis pro Tag ausreichen kann, können bis zu 5 Dosen pro Tag gegeben werden. Für orale Dosen können bis zu 2.000 mg/Tag erforderlich sein. In dieser Hinsicht wird ebenfalls auf die US 2003/118575 verwiesen. Wie es der Fachmann schätzen wird, können geringere oder höhere Dosen, abhängig von speziellen Faktoren, erforderlich sein. Beispielsweise hängen spezifische Dosierungs- und Behandlungsverordnungen von Faktoren ab, wie dem allgemeinen Gesundheitsprofil des Patienten, der Schwere und dem Verlauf der Störung des Patienten oder Disposition hierfür und der Beurteilung des behandelnden Arztes.

ALLGEMEINES SYNTHESEVERFAHREN

[0076] Die Erfindung stellt zusätzlich Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln (I) und (II) bereit. Die Verbindungen der Erfindung können durch die allgemeinen Verfahren und Beispiele, die nachfolgend dargestellt sind, hergestellt werden sowie durch Verfahren, die dem Fachmann im Stand der Technik bekannt sind. In den nachfolgenden Schemata, sofern nicht anders angegeben, sollen R^1 bis R^5 , L, X, n, m und t in den nachfolgend gezeigten Formeln die für diese Gruppen bei der Definition der Formel (I) und (II) der Erfindung, wie zuvor beschrieben, definierten Bedeutungen haben. In den nachfolgenden Synthesen verwendete Zwischenprodukte sind entweder kommerziell erhältlich oder ohne weiteres durch dem Fachmann im Stand der Technik bekannte Verfahren herstellbar. Der Reaktionsfortschritt kann durch herkömmliche Verfahren, wie Dünnschichtchromatographie (DC), überwacht werden. Zwischenprodukte und Produkte können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren, einschließlich Säulenchromatographie, HPLC oder Umkristallisation, gereinigt werden.

[0077] Verbindungen der Formel (I) können durch das in Schema I beschriebene Verfahren hergestellt werden.

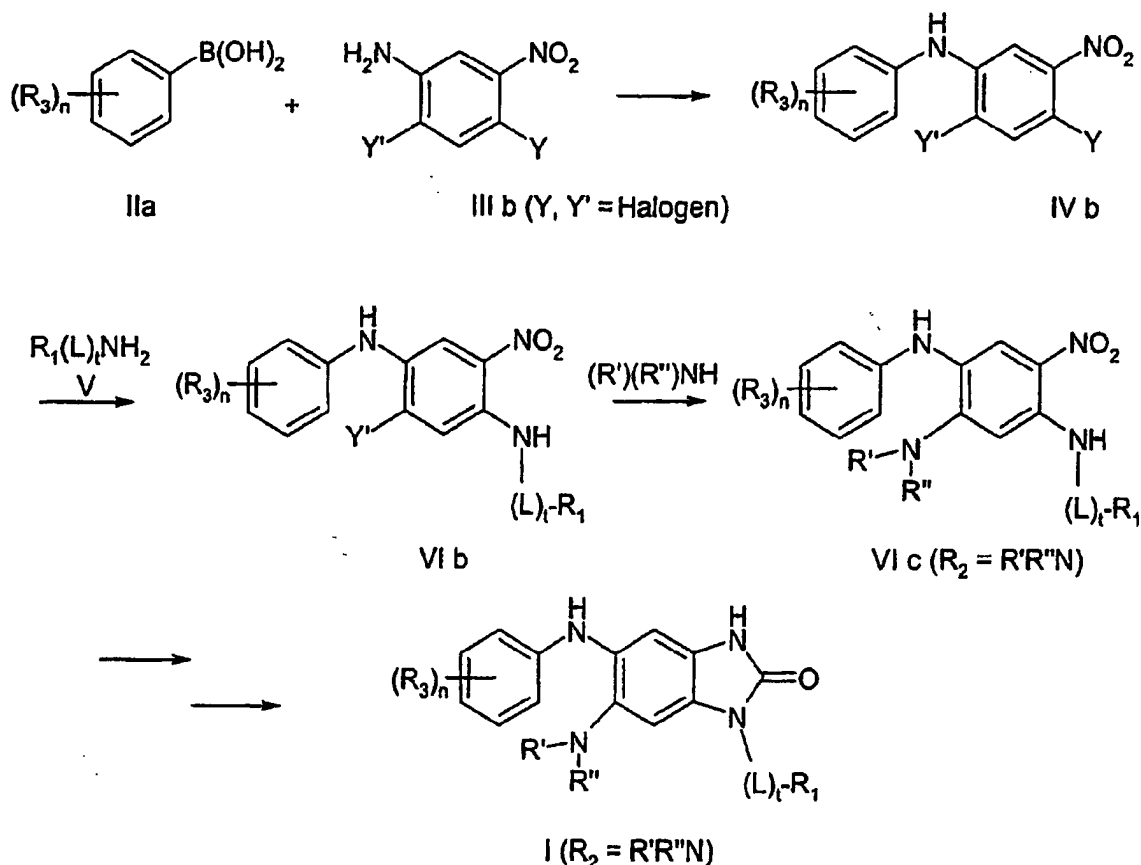
Schema I



[0078] Wie oben veranschaulicht, wird eine Arylborsäure (IIa) mit einem 4-Halo-3-nitroanilin (IIIa), bevorzugt einem 4-Fluor-3-nitroanilin, in Gegenwart eines Kupfersalzes, bevorzugt Kupfer(II)-acetat, sowie einer geeigneten Base, wie Triethylamin, in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, gekoppelt. Bevorzugt liegt ein Mittel zum Entfernen von in der Reaktion gebildetem Wasser in der Reaktionsmischung vor, wie 4 Å-Molekularsiebe. Das Produkt IVa wird mit einem Amin Va in Gegenwart einer Base, wie N,N'-Diisopropylethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF, umgesetzt, um VIa zu bilden. Die Nitrogruppe von VIa wird durch im Stand der Technik bekannte Verfahren reduziert, beispielsweise durch Rühren in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF, unter einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium auf Kohlenstoff, um VII zu bilden. Das Benzimidazol-2-on kann dann durch Umsetzen von VII mit einer Carbonyl-Quelle, wie Carbonyldiimidazol, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF, gebildet werden, um das gewünschte I bereitzustellen.

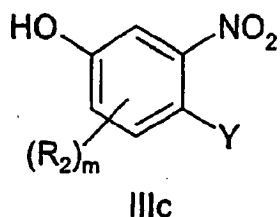
[0079] Verbindungen der Formel (I), in denen R_2 ein Amin ist, können wie in Schema II beschrieben hergestellt werden.

Schema II



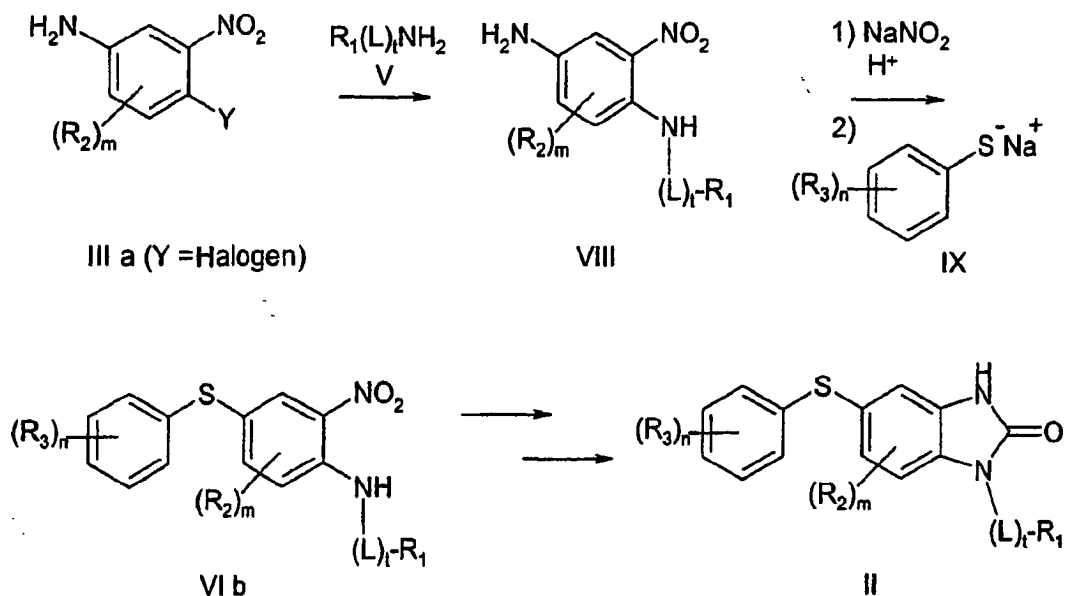
[0080] Die Reaktion von IIa mit IIIb (Y und Y' sind Halogen, bevorzugt Fluor) unter Verwendung des in Schema I beschriebenen Verfahrens liefert das Dihalobenzol-Zwischenprodukt IVb. Die Halogene werden nacheinander ersetzt, zunächst durch Reaktion mit V, wie in Schema I beschrieben, um VIb zu bilden, und dann durch Umsetzung mit einem Amin R'NH₂, unter Verwendung desselben Verfahrens, um VIc zu bilden. Die darauf folgende Reduktion der Nitrogruppe und Bildung des 2-Benzimidazolons, wie in Schema I beschrieben, liefert die gewünschte Verbindung der Formel (I), in der R₂ ein Amin oder einen stickstoffhaltigen Heterocyclus (R'R''N) darstellt.

[0081] Verbindungen der Formel (II) mit X = O können unter Verwendung des in Schema I beschriebenen Verfahrens durch Ersetzen des Zwischenprodukts IIIa mit dem 4-Halo-3-nitrophenol (IIIc) hergestellt werden.



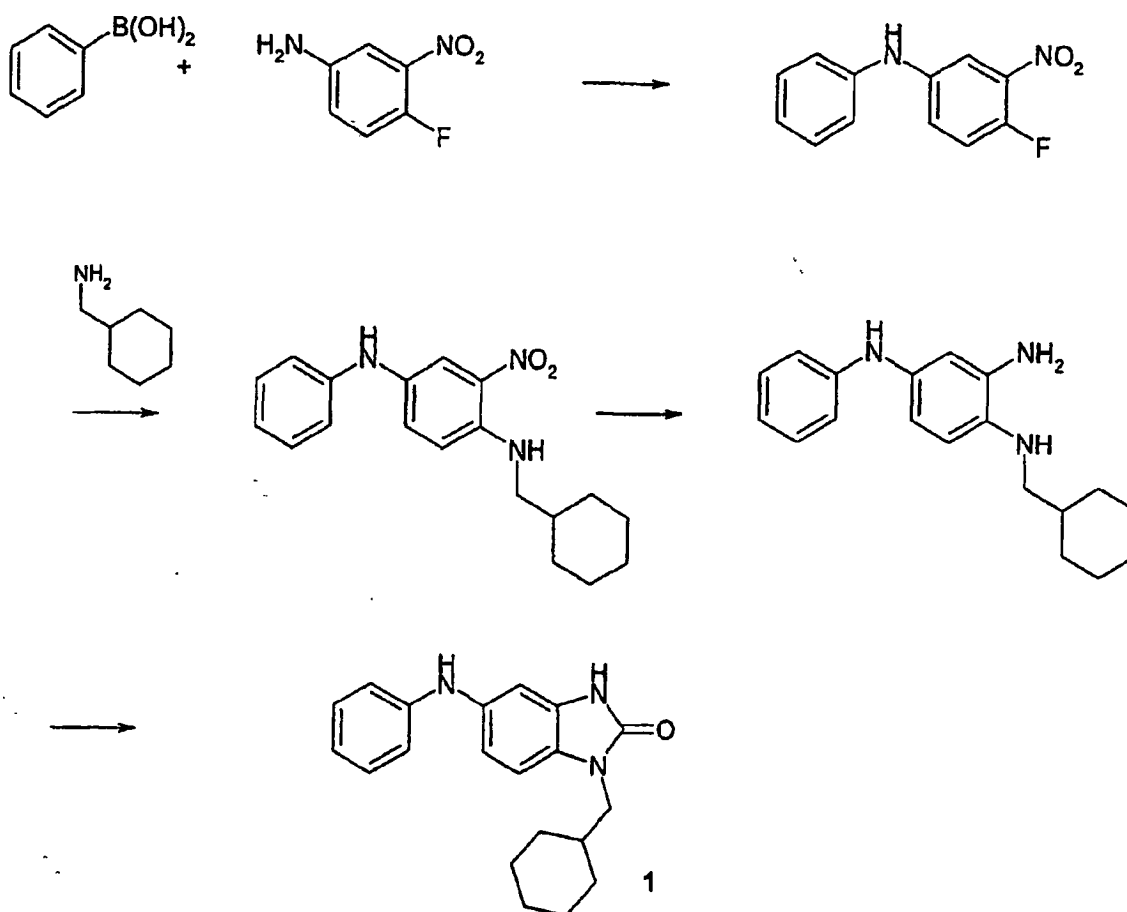
[0082] Verbindungen der Formel (II) mit X = S, die nicht Teil der Erfindung sind, können durch das in Schema III veranschaulichte Verfahren hergestellt werden.

Schema III



[0083] Wie in Schema III veranschaulicht, wird ein 4-Halo-3-nitroanilin (IIIa) mit einem Amin $R_1(L)_tNH_2$ (V) in Gegenwart einer Base, wie N,N'-Diisopropylethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie DMF, umgesetzt, um VIII zu bilden. Das Zwischenprodukt VIII wird mit $NaNO_2$ in Gegenwart einer wässrigen Säure, wie 48%iger HBF_4 , umgesetzt, um ein Diazoniumsalz zu bilden, das dann mit dem Mercaptansalz IX umgesetzt wird, um VIb zu bilden. Das Zwischenprodukt VIb wird dann reduziert und cyclisiert, wie beschrieben für VIa in Schema I, um die gewünschte Verbindung der Formel (II) mit $X = S$ bereitzustellen. Die Thioethergruppe von II oder eines der thioetherhaltigen Zwischenprodukte kann durch im Stand der Technik bekannte Verfahren oxidiert werden, beispielsweise durch Behandeln mit m-Chlorperoxybenzoesäure, um Verbindungen der Formel (II) mit $X = S(O)_2$ bereitzustellen, oder Wasserstoffperoxid, um Verbindungen der Formel (II) mit $X = S(O)$ bereitzustellen.

Beispiel 1: Synthese von 1-Cyclohexylmethyl-5-phenylamino-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on



[0084] Eine Mischung des 4-Fluor-3-nitroanilins (5,00 g, 32,03 mmol), Phenylborsäure (7,81 g, 64,05 mmol), Kupfer(II)-acetat (5,82 g, 32,03 mmol) und ein 4 Å-Molekularsieb (5,00 g) in Dichlormethan (200,0 ml) und Triethylamin (22,3 ml, 160 mmol) wurden in einen Rundhalskolben gegeben. Die resultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur unter einer trockenen Umgebungsatmosphäre für 48 Stunden gerührt. Die Mischung wurde durch Diatomeenerde filtriert und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfen entfernt. Der resultierende Rest wurde erneut in EtOAc gelöst, auf einem Silikagel adsorbiert und flashchromatographiert (15% EtOAc/Hexan), um 4-Fluor-3-nitro-N-phenylanilin als orangenen Feststoff (5,24 g, 70,5% Ausbeute) zu ergeben. M^+ , 231.

[0085] Eine Lösung von 4-Fluor-3-nitro-N-phenylanilin (0,30 g, 1,29 mmol), Cyclohexanmethylamin (0,50 ml, 3,88 mmol) und N,N'-Diisopropylethylamin (0,68 g, 3,88 mmol) in DMF (10 ml) wurde bei 100°C unter einer inerten Atmosphäre für 17 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einem Scheidetrichter, enthaltend 2 N HCl transferiert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlauge gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösung wurde durch Diatomeenerde filtriert, und das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfen entfernt. Der resultierende dunkelrote Rest wurde flashchromatographiert (10% EtOAc/Hexan), um N¹-Cyclohexylmethyl-2-nitro-N⁴-phenylbenzol-1,4-diamin als purpurnen Feststoff (0,27 g, 64,1% Ausbeute) zu ergeben. M^+ , 326.

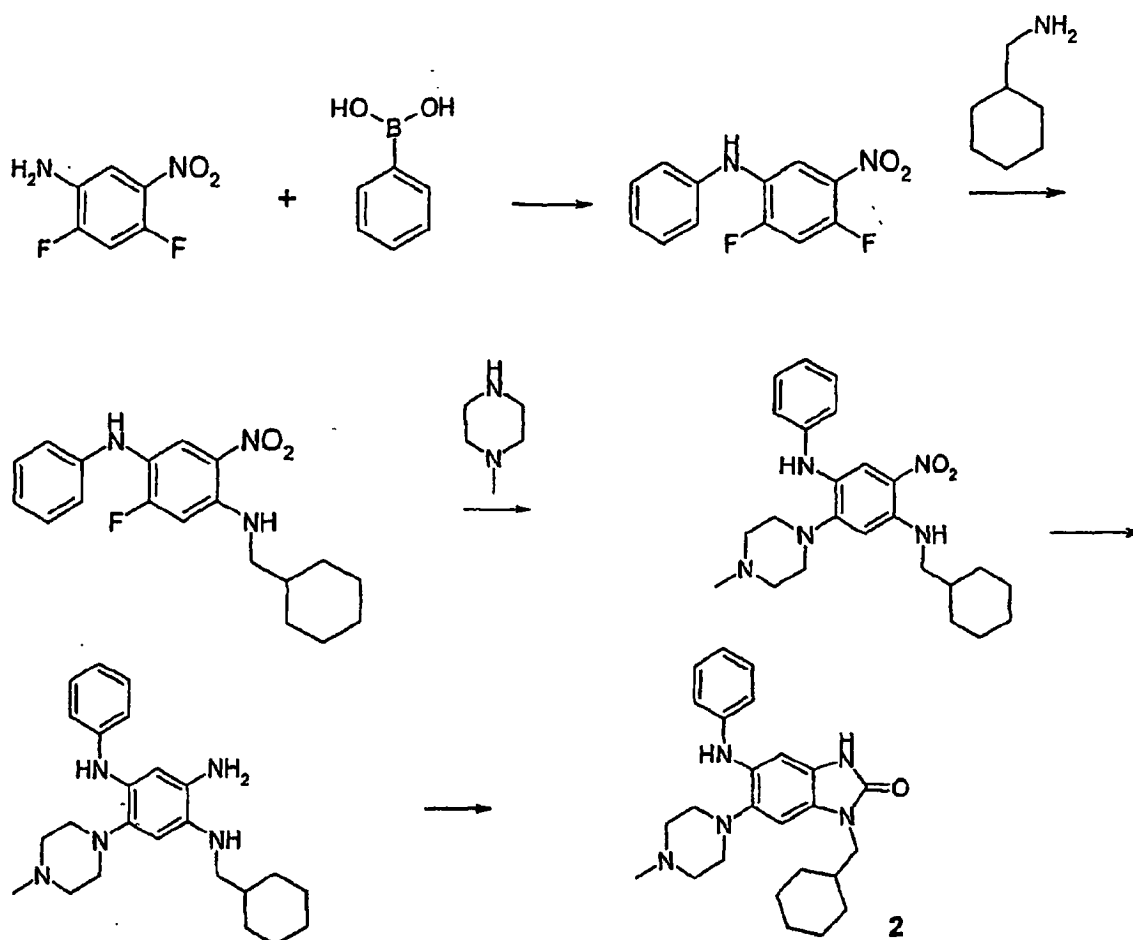
[0086] Zu einer Lösung von N¹-Cyclohexylmethyl-2-nitro-N⁴-phenylbenzol-1,4-diamin (0,06 g, 0,18 mmol) in THF (5,00 ml) wurde 10% Palladium auf aktivierten Kohlenstoff (60 mg) zugegeben. Der Reaktionskolben war mit einem Septum ausgestattet und wurde für 3 Minuten unter Vakuum gesetzt. Der Kolben wurde dann unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon, aufgeblasen mit Wasserstoff) gesetzt und die Reaktionsmischung für 16 Stunden gerührt. Das Palladium wurde durch einen Stopfen aus Diatomeenerde filtriert und mit EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfen entfernt. Der resultierende Rest wurde flashchromatographiert (30% EtOAc/Hexan) und ergab N¹-Cyclohexylmethyl-N⁴-phenylbenzol-1,2,4-triamin als purpurnen Schaum (0,04 g, 75,6% Ausbeute). M^+ , 294.

[0087] Eine Lösung von N¹-Cyclohexylmethyl-N⁴-phenylbenzol-1,2,4-triamin (0,04 g, 0,14 mMol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,07 g, 0,41 mMol) in THF (3,00 ml) wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde über Rotationsverdampfen entfernt. Der resultierende Rest wurde flashchromatographiert (45% EtOAc/Hexan), um die Verbindung des Titels als weißen Feststoff (0,03 g, 65,0% Ausbeute) zu ergeben. M⁺, 322.

[0088] Die nachfolgenden Verbindungen wurden ebenfalls unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens im obigen Beispiel hergestellt:

1-Cyclohexylmethyl-5-(3,5-dichlor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
5-(3-Amino-4-methyl-phenylamino)-1-cyclohexylmethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-(2-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-(2-methoxy-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-(3-trifluormethyl-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-(4-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-o-tolylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-(2,4-difluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-(3-fluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-(3,4-difluor-phenylamino)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Phenyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on;
1-Cyclohexylmethyl-5-phenylamino-6-piperazin-1-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
1-Cyclopentyl-5-(2-fluor-phenylamino)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on;
1-Benzyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
5-Phenylamino-1-(1-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
5-Phenylamino-1-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
5-Phenylamino-1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
5-Phenylamino-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
1-(2,6-Difluorbenzyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
5-Phenylamino-1-(2-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
1-(3-Methoxybenzyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
5-Phenylamino-1-(2-phenylethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
5-Phenylamino-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
1-tert-Butyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
1-(1-Cyclohexylethyl)-5-phenylamino-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on;
1-Cyclopentyl-5-phenylamino-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on.

Beispiel 2: Synthese von 1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on



[0089] Eine Mischung von 2,4-Difluor-5-nitroanilin (3,00 g, 17,23 mMol) (siehe EP 0 379 894 A3), Phenylbor-säure (6,30 g, 51,69 mMol), Kupfer(II)-acetat (3,13 g, 17,23 mMol) und 4 Å-Molekularsieve (3,0 g) in Dichlor-methan (170,0 ml) und Triethylamin (12,01 ml, 43,08 mMol) wurde in einen Rundhalskolben gegeben. Die re-sultierende Suspension wurde bei Raumtemperatur und unter trockener Umgebungsatmosphäre für 50 Stun-den gerührt. Die Mischung wurde über Diatomeenerde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde verdampft. Zu-sätzlich wurden Phenylborsäure (6,30 g, 51,69 mMol), Kupfer(II)-acetat (3,13 g, 17,23 mMol), Molekularsieb (3,00 g), Triethylamin (12,01 ml, 43,08 mMol) und Dichlormethan (170,00 ml) zugegeben, und die Aufschlän-mung für 12 Stunden gerührt. Die Mischung wurde wieder durch Diatomeenerde filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der resultierende Rest wurde erneut in EtOAc gelöst, auf Silikagel adsorbiert und flashchromato-graphiert (15% EtOAc/Hexan), um 2,4-Difluor-5-nitro-N-phenylanilin als orangenen Feststoff (3,92 g, 91% Aus-beute) zu ergeben.

[0090] Eine Lösung von 2,4-Difluor-5-nitro-N-phenylanilin (1,00 g, 4,00 mMol), Cyclohexanmethylamin (0,57 ml, 4,40 mMol) und N,N'-Diisopropylethylamin (0,77, 4,40 mMol) in DMF (40 ml) wurde bei Raumtemperatur unter inerter Atmosphäre für 18,5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter, enthaltend 2 N HCl, transferiert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinigten orga-nischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde durch Diatomeenerde filtriert und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der resultierende dunkelrote Rest wurde flashchromatographiert (10% EtOAc/Hexan), um N⁴-Cyclohexylmethyl-2-fluor-5-nitro-N¹-phenyl-benzol-1,4-diamin als dunkelroten Feststoff (0,48 g, 34,9% Ausbeute) zu ergeben. M⁺, 344.

[0091] Eine Lösung von N⁴-Cyclohexylmethyl-2-fluor-5-nitro-N¹-phenylbenzol-1,4-diamin (0,23 g, 0,66 mMol), N-Methylpiperazin (0,22 ml, 1,97 mMol) und N,N'-Diisopropylethylamin (0,34, 1,97 mMol) in DMF (3,0 ml) wur-de bei 100°C unter einer inerten Atmosphäre für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter, enthaltend Wasser, transferiert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert und die ver-einigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde durch Diatomeenerde filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der resultierende

dunkelrote Rest wurde flashchromatographiert (5% MeOH/CH₂Cl₂), um N⁴-Cyclohexylmethyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitro-N¹-phenylbenzol-1,4-diamin als roten Schaum (0,22 g, 80,7% Ausbeute) zu ergeben. M⁺, 424.

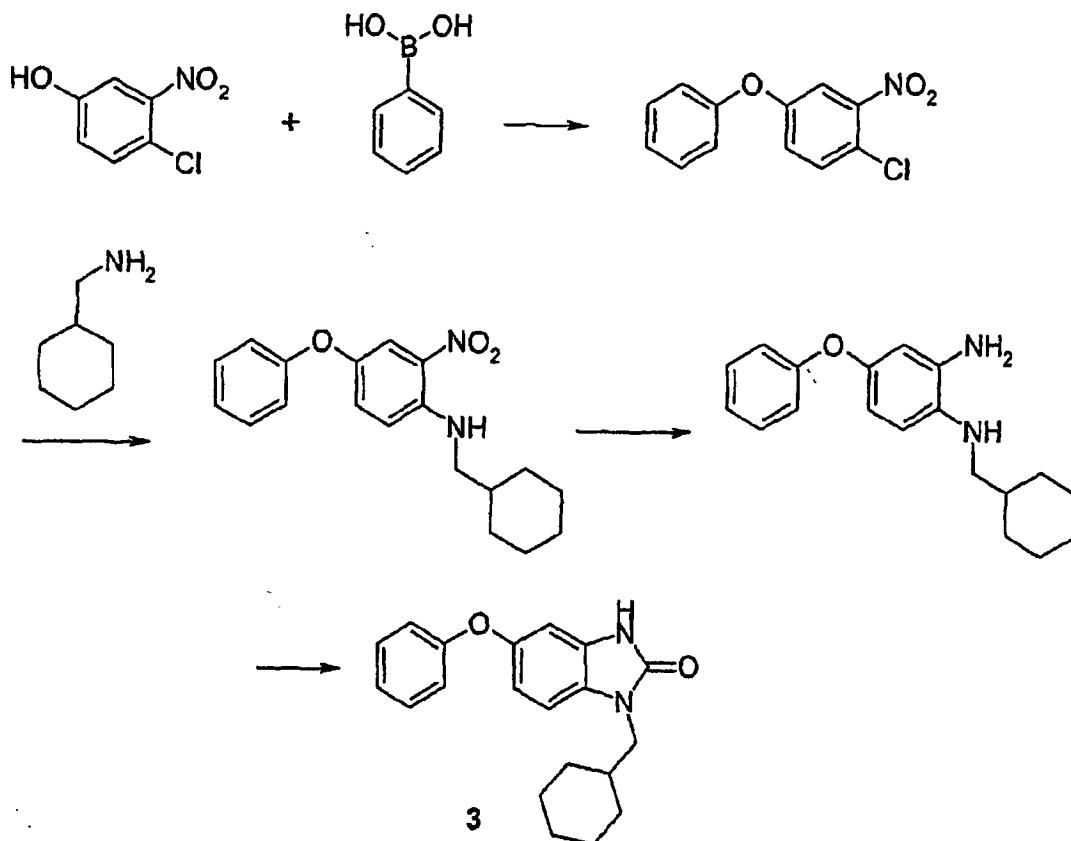
[0092] Zu einer Lösung von N⁴-Cyclohexylmethyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-nitro-N¹-phenylbenzol-1,4-diamin (0,22 g, 0,53 mMol) in THF (5,00 ml) wurde 10% Palladium auf aktiviertem Kohlenstoff (0,22 g) gegeben. Der Reaktionskolben war mit einem Septum ausgestattet und wurde 3 Minuten unter Vakuum gesetzt. Dieser Kolben wurde unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon, aufgeblasen mit Wasserstoff) gesetzt, und die Reaktionsmischung wurde für 18 Stunden gerührt. Das Palladium wurde durch einen Stopfen aus Diatomeenerde filtriert und mit EtOAc gewaschen, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfen entfernt. Der resultierende Rest wurde flashchromatographiert (5% MeOH/CH₂Cl₂), um N¹-Cyclohexylmethyl-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-N⁴-phenylbenzol-1,2,4-triamin (0,10 g, 49,5% Ausbeute) zu ergeben. M⁺, 392.

[0093] Eine Lösung von N¹-Cyclohexylmethyl-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-N⁴-phenylbenzol-1,2,4-triamin (0,10 g, 0,25 mMol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,12 g, 0,76 mMol) in THF (3 ml) wurde bei Raumtemperatur für 17,5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der resultierende Rest wurde chromatographiert (FCC, 5% MeOH/CH₂Cl₂), um die Verbindung des Titels als weißen Feststoff (0,07 g, 61,6% Ausbeute) zu ergeben. M⁺, 420.

[0094] Die nachfolgenden Verbindungen wurden ebenfalls unter Verwendung des im obigen Beispiel beschriebenen Verfahrens hergestellt:

- 1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-phenylamino-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on;
- 1-Cyclohexylmethyl-5-phenylamino-6-piperazin-1-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
- 1-Cyclopentyl-5-(2-fluor-phenylamino)-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on;
- 1-Cyclohexylmethyl-5-(2-fluor-phenylamino)-6-piperazin-1-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on;
- 1-Cyclohexylmethyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-5-o-tolylamino-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on;
- 1-Cyclohexylmethyl-6-[(2-dimethylamino-ethyl)-methyl-amino]-5-o-tolylamino-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on;
- 1-Cyclohexylmethyl-6-[(3-dimethylamino-propyl)-methyl-amino]-5-o-tolylamino-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on.

Beispiel 3: Synthese von 1-Cyclohexylmethyl-5-phenoxy-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on



[0095] Eine Mischung aus 4-Chlor-3-nitrophenol (5,00 g, 28,81 mMol), Phenylborsäure (7,03 g, 57,62 mMol),

Kupfer(II)-acetat (5,23 g, 28,81 mMol) und 4 Å-Molekularsieb (0,5 g) in Dichlormethan (200 ml) und Triethylamin (20,08 ml, 144,04 mMol) wurde in einen Rundhalskolben gegeben. Die resultierende Suspension wurde unter einer trockenen Umgebungsatmosphäre bei Raumtemperatur für 4 Tage gerührt. Die Mischung wurde durch Diatomeenerde abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der resultierende Rest wurde erneut in EtOAc gelöst, auf Silikagel aufgesaugt und flashchromatographiert (2% EtOAc/Hexan), um 1-Chlor-2-nitro-4-phenoxybenzol als gelbes Öl (1,53 g, 22,0% Ausbeute) zu ergeben.

[0096] Eine Lösung von 1-Chlor-2-nitro-4-phenoxybenzol (0,60 g, 2,58 mMol), (Aminomethyl) cyclohexan (1,0 ml, 7,76 mMol) und N,N'-Diisopropylethylamin (1,36, 7,76 mMol) in DMF (20,00 ml) wurde bei 100°C unter einer inerten Atmosphäre für 18,5 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter, enthaltend HCl (2,0 N) transferiert. Die wässrige Schicht wurde mit EtOAc extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlauge gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde durch Diatomeenerde filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der resultierende dunkelrote Rest wurde flashchromatographiert (10% EtOAc/Hexan), um Cyclohexylmethyl-(2-nitro-4-phenoxyphenyl)amin als dunkelroten Feststoff (0,55 g, 65,6% Ausbeute) zu ergeben.

[0097] Zu einer Lösung von Cyclohexylmethyl-(2-nitro-4-phenoxyphenyl)amin (0,55 g, 1,69 mMol) in THF (50 ml) wurde Palladium, 10% auf aktiviertem Kohlenstoff (0,55 g), zugegeben. Der Reaktionskolben war mit einem Septum ausgestattet und wurde für 3 Minuten unter Vakuum gesetzt. Dieser Kolben wurde unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon, aufgeblasen mit Wasserstoff) gesetzt und die Reaktionsmischung wurde für 18 Stunden gerührt. Das Palladium wurde durch einen Stopfen aus Diatomeenerde abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfen entfernt und ergab N¹-Cyclohexylmethyl-4-phenoxybenzol-1,2-diamin (0,50 g, 99% Ausbeute), das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wurde.

[0098] Eine Lösung des obigen Diamins (0,50 g, 1,69 mMol) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (0,82 g, 5,06 mMol) in THF (30,00 ml) wurde bei Raumtemperatur für 17,5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der resultierende Rest wurde flashchromatographiert (45% EtOAc/Hexan), um die Titelverbindung als farblosen Feststoff (0,14 g, 25,6% Ausbeute) zu ergeben.

[0099] Die nachfolgende Verbindung wurde ebenfalls unter Verwendung des im obigen Beispiel beschriebenen Verfahrens hergestellt:
1-Benzyl-5-phenoxy-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on.

BEURTEILUNG DER BIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN

[0100] Die Inhibierung von p38-MAP-Kinase und Inhibierung der Cytokin-Produktion wurde wie folgt gemessen:

Inhibierung von p38-MAP-Kinase

[0101] Um Bindungsaffinitäten für Verbindungen an p38-MAP-Kinase zu bestimmen, wurde ein Fluoreszenz-Bindungstest verwendet, wie beschrieben in [Pargellis, C., Tong, L., Churchill, L., Cirillo, P. F., Gilmore, T., Graham, A. G., Grob, P. M., Hickey, E. R. Moss, N., Pav, S. & Regan, J., Inhibition of p 38 MAP kinase by utilizing a novel allosteric binding site, *Nature Structural Biology* 9, 268–272 (2002)]. Bindungsstudien wurden in wässrigen Lösungen durchgeführt, hergestellt unter Verwendung von Bindungspuffer: 20 mM Bis-TRIS-Propan (pH 7,0), 2 mM EDTA, 0,01% NaN₃ und 0,15% n-Octylglucosid. Kinetische Daten für die Assoziation von SK & F 86002 an p38-MAP-Kinase wird auf einem Kintech-Fluoreszenz-Detektorsystem gesammelt, ausgestattet mit einem Stopped-Flow-Controller. Die Daten werden gleichzeitig an eine geeignete Gleichung angepasst, die die kinetische Bindung für einen einfachen 1-Schritt-Bindungsmechanismus beschreibt [Morelock, M. M., Pargellis, C. A., Graham, E. T., Lamarre, D. & Jung, G. Time-resolved ligand exchange reactions: kinetic models for competitive inhibitors with recombinant human renin, *J. Med. Chem.* 38, 1751–1761 (1995)]. Die Austausch-Kurventests werden als zwei Halbreaktionen unter Verwendung eines SLM-Aminco-Bowman-Series 2, Model SQ-340, Fluoreszenz-Detektor laufen gelassen. Ein Vorrang-Gleichgewicht wurde eingestellt mit zwei Halbreaktionen, die sich in der Reihenfolge der Zugabe der zwei p38-MAP-Kinase-Inhibitoren unterschieden. In der ersten Halbreaktion werden p38-MAP-Kinase und SK & F 86002 für 3 Minuten vorinkubiert. In der zweiten Halbreaktion wird p38 MAP-Kinase mit BIRB 796 für 60 Minuten vorinkubiert. Eine Netto-Dissoziation der Fluoreszenzsonde SK & F 86002 wird für die erste Halbreaktion beobachtet, und eine Netto-Assoziation für die zweite Halbreaktion beobachtet. Die Rohdaten aus beiden Halbreaktionen werden gleichzeitig an eine Gleichung angepasst, die die einfache kompetitive Inhibierung beschreibt [Morelock, M.

M., Pargellis, C. A., Graham, E. T., Lamarre, D. & Jung, G. Time-resolved ligand exchange reactions: kinetic models for competitive inhibitors with recombinant human renin, *J. Med. Chem.* 38, 1751–1761 (1995). BIRB 796 (chemischer Name: 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalin-1-yl]-harnstoff) wurde synthetisiert, wie beschrieben in [Cirillo, P., Gilmore, T. A., Hickey, E., Regan, J. & Zhang, L. H., *Aromatic heterocyclic compounds as antiinflammatory agents.* (WO 0043384), 12-9-1999].

[0102] Bevorzugte Verbindungen wurden beurteilt und hatten $IC_{50} < 1 \mu M$ in diesem Test, was die Inhibierung von p38-MAP-Kinase bestätigt.

Inhibierung der TNF-Produktion in THP-Zellen

[0103] Die Inhibierung der Cytokin-Produktion kann durch Messen der Inhibierung von TNF α in Lipopolysaccharid-stimulierten THP-Zellen beobachtet werden (siehe beispielsweise W. Prichett et al., 1995, *J. Inflammation*, 45, 97). Sämtliche Zellen und Reagentien wurden in RPMI 1640 mit Phenol-Rot und L-Glutamin verdünnt, ergänzt mit zusätzlichem L-Glutamin (insgesamt: 4 mM), Penicillin und Streptomycin (50 Einheiten/ml jeweils) und fötalem Rinderserum (FBS, 3%) (GIBCO, sämtlich Endkonzentrationen). Der Test wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt; nur Testverbindungszubereitungen waren nicht steril. Die Anfangsvorratslösungen wurden in DMSO hergestellt, gefolgt von Verdünnen in RPMI 1640, 2-fach höher als die gewünschten Endtestkonzentrationen. Konfluente THP.1-Zellen (2×10^6 Zellen/ml, Endkonzentration; American Type Culture Company, Rockville, MD) wurden zu Kulturplatten mit rundem Boden aus Polypropylen mit 96 Vertiefungen zugegeben (Costar 3790; steril), enthaltend 125 μl Testverbindung (2-fach konzentriert) oder DMSO-Träger (Kontrollen, Blindproben). Die DMSO-Konzentration überschreitet 0,2% schließlich nicht. Die Zellmischung ließ man für 30 Minuten, 37°C, 5% CO₂, vorinkubieren, vor Stimulation mit Lipopolysaccharid (LPS; 1 $\mu g/ml$ endgültig; Sigma L-2630, von *E. coli*, Serotyp 0111.B4, gelagert als 1 mg/ml Vorrat in Endotoxin, gescreent, destilliert H₂O, bei -80°C). Blindproben (nicht stimuliert) erhielten H₂O-Träger; das End-Inkubationsvolumen betrug 250 μl . Über-Nacht-Inkubation (18 bis 24 Stunden) schritt wie oben beschrieben fort. Der Test wurde durch Zentrifugieren der Platten für 5 Minuten bei Raumtemperatur bei 1600 U μ M (400 \times g) beendet; die Überstände wurden in saubere Platten mit 96 Vertiefungen transferiert und bei -80°C bis zur Analyse auf Human-TNF α durch einen kommerziellen ELISA-Kit (Biosource #KHC3015, Camarillo, CA) gelagert. Die Daten wurden durch nicht-lineare Regression (Hill-Gleichung) analysiert, um eine Dosis-Wirkungskurve unter Verwendung von SAS-Software-System (SAS Institute, Inc., Cary, NC) zu erzeugen. Der berechnete IC_{50} -Wert ist die Konzentration der Testverbindung, die eine 50%ige Abnahme in der maximalen TNF α -Produktion bewirkt.

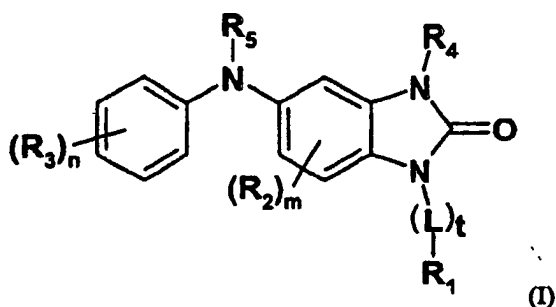
[0104] Bevorzugte Verbindungen haben einen $IC_{50} < 10 \mu M$ in diesem Test.

Inhibierung von anderen Cytokinen

[0105] Durch ähnliche Verfahren unter Verwendung von peripheren monozytischen Blutzellen, geeigneten Stimuli und kommerziell erhältlichen ELISA-Kits (oder anderen Verfahren zur Detektion derartiger Radioimmunoassays) für ein spezielles Cytokin, kann die Inhibierung von IL-1 β , GM-CSF, IL-6 und IL-8 für bevorzugte Verbindungen demonstriert werden (beispielsweise siehe J. C. Lee et al., 1988, *Int. J. Immunopharmacol.*, 10, 835).

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



m und n sind unabhängig 0, 1 oder 2;

t ist 0 bis 10;

L ist -CH₂-, gegebenenfalls substituiert mit Alkyl oder Alkoxy;

R₁ ist ausgewählt aus Amino, Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, gegebenenfalls jeweils substituiert mit ein bis vier R_a;

R₂ ist ausgewählt aus Mono- oder Dialkylamin, Alkylthio, Alkoxy, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, gegebenenfalls jeweils substituiert mit ein bis vier R_b;

jedes R_a und R_b wird unabhängig ausgewählt aus Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Oxo, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino oder Guanidino, jedes gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit Alkyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R₃ ist ausgewählt aus Alkyl, Alkenyl, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Alkoxy-carbonyl, Acyloxy, Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, jedes gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit Alkyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

R₄ ist Wasserstoff, und

R₅ ist ausgewählt aus Wasserstoff und C₁₋₃-Alkyl;

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomeren hiervon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin:

t 0 bis 5 beträgt;

L -CH₂- ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl, Ethyl oder Propyl;

R₁ ausgewählt ist aus Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolanyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_a;

R₂ ist ausgewählt aus Mono- oder Di-C₁₋₅-alkylamino, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Alkoxy, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolanyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_b; jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₅-Alkenyl, C₂₋₅-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Acyl oder C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R₃ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, C₂₋₅-Alkenyl, C₂₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl, C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₅-Acyloxy, C₁₋₅-Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Acyl oder C₂₋₇-Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R₃ gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R₄ Wasserstoff ist und

R₅ ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin:

m 0 oder 1 ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

t 0 bis 3 ist;

L -CH₂- ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl;

R₁ ausgewählt ist aus C₃₋₆-Alkyl, Amino, C₃₋₇-Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Chinazolanyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a;

R₂ ausgewählt ist aus Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl und Heterocyclyl, ausgewählt aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei R_b;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C₁₋₅-Alkyl, Aryloxy, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, C₁₋₅-Acyl,

C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-3} -Alkyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R_4 Wasserstoff ist und

R_5 Wasserstoff oder Methyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin:

t 0 bis 2 ist;

R_1 ausgewählt ist aus C_{4-6} -Alkyl, Amino, C_{5-7} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranyl, Piperidinyl und Dioxalanyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a ;

R_2 ausgewählt ist aus Heteroaryl, ausgewählt aus Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und Pyridazinyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_b ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, Aryloxy, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-3} -Alkyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich.

5. Verbindung nach Anspruch 4, worin:

t 0 oder 1 ist;

R_1 ausgewählt ist aus C_4 -Alkyl, Amino, C_{5-6} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a ;

R_2 ausgewählt ist aus Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_b ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{4-6} -Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wenn möglich,

jedes R_3 ausgewählt ist aus C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich.

6. Verbindung nach Anspruch 5, worin:

n 1 oder 2 ist;

m 0 ist;

R_1 ausgewählt ist aus Amino, Cyclohexyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a .

7. Verbindung nach Anspruch 6, worin:

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino;

und

jedes R_3 ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, Fluor, Trifluormethyl und Amino.

8. Verbindung nach Anspruch 7, worin:

R_1 ausgewählt ist aus t-Butyl, Amino, Cyclohexyl und Phenyl, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein oder zwei R_a , und

R_3 ausgewählt ist aus Methyl und Fluor.

9. Verbindung nach Anspruch 8, worin:

t 0 ist;

m 0 oder 1 ist;

R_1 ausgewählt ist aus Cyclopentyl, gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a .

10. Verbindung nach Anspruch 9, worin:

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino.

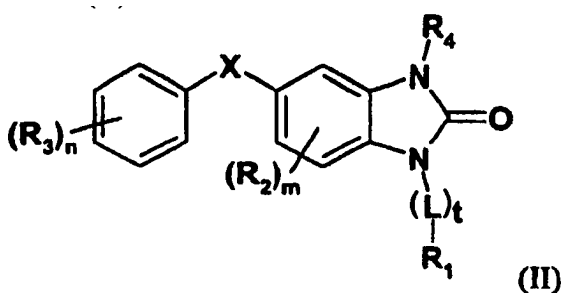
11. Verbindung nach Anspruch 10, worin:

R_2 Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino ist, weiterhin substituiert mit Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino.

12. Verbindung nach Anspruch 11, worin:

R_2 ausgewählt ist aus C_{1-3} -Alkylthio oder C_{1-3} -Alkoxy, jedes weiterhin substituiert mit Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino.

13. Verbindung der Formel (II)



worin:

X O darstellt;

m und n unabhängig 0, 1 oder 2 sind;

t 0 bis 10 ist;

L -CH₂- darstellt, gegebenenfalls substituiert mit Alkyl oder Alkoxy,

R_1 ausgewählt ist aus Amino, Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_a ;

R_2 ausgewählt ist aus Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit R_b ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Oxo, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino oder Guanidino, jedes mono- oder disubstituiert mit Alkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl, worin jedes der obigen R_a oder R_b gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, Alkoxy, Alkylthio, Acyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, jeweils gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit Alkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R_4 ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-3} -Alkyl;

oder die pharmazeutisch akzeptablen Säuren und Salze oder Isomeren hiervon.

14. Verbindung nach Anspruch 13, worin:

m 0 ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

t 0 bis 5 ist;

L -CH₂- ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl, Ethyl oder Propyl;

R_1 ist ausgewählt aus Amino, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolanyl und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_a ;

R_2 ausgewählt ist aus Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, ausgewählt aus Thienyl, Furanyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyranyl, Chinoxalanyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Ben-

zoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Chinolinyl, Chinazolinyll und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Aziridinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Pyranlyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein bis drei R_b ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{2-5} -Alkenyl, C_{2-5} -Alkinyll, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Arylalkyl, Aryloxy, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-5} -Alkyl, C_{2-5} -Alkenyl, C_{2-5} -Alkinyll, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R_4 ausgewählt ist aus Wasserstoff und Methyl.

15. Verbindung nach Anspruch 14, worin:

t 0 bis 3 ist;

L - CH_2 - ist, gegebenenfalls substituiert mit Methyl;

R_1 ist ausgewählt aus C_{3-6} -Alkyl, Amino, C_{3-7} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, ausgewählt aus Isoxazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinoxalinyll, Indolyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Chinolinyl, Chinazolinyll und Indazolyl, und Heterocyclyl, ausgewählt aus Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrofuranlyl, Dioxalanyl, Tetrahydropyranlyl, Piperidinyl und Piperazinyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, Aryloxy, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-3} -Alkyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R_4 Wasserstoff ist.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin:

R_1 ausgewählt ist aus C_{4-6} -Alkyl, Amino, C_{5-7} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuranlyl, Piperidinyl und Dioxalanyl, jeweils gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a ;

jedes R_a und R_b unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, Aryloxy, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-5} -Acyloxy, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Acyl oder C_{2-7} -Alkoxy-carbonyl, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{1-5} -Alkylthio, C_{1-5} -Acyl, C_{1-5} -Acylamino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Carboxy, Carboxamid, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, gegebenenfalls mono- oder disubstituiert mit C_{1-3} -Alkyl, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich; und

R_4 Wasserstoff ist.

17. Verbindung nach Anspruch 16, worin:

t 0 oder 1 ist;

R_1 ausgewählt ist aus C_4 -Alkyl, Amino, C_{5-6} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranlyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a ;

jedes R_a unabhängig ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, C_{1-5} -Alkoxy, C_{4-6} -Alkoxy-carbonyl, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R_a gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich;

jedes R_3 ausgewählt ist aus C_{1-3} -Alkyl, C_{1-3} -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Nitril und Amino, worin jedes der obigen R_3 gegebenenfalls halogeniert ist, wo möglich.

18. Verbindung nach Anspruch 17, worin:

X O ist;

R_1 ausgewählt ist aus t-Butyl, Amino, C_{5-6} -Cycloalkyl, Indanyl, Indenyl, Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Tetrahydrofuranlyl und Piperidinyl, jedes gegebenenfalls substituiert mit ein oder zwei R_a ;
jedes R_a ausgewählt ist aus C_{1-5} -Alkyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino;
und
jedes R_3 ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, Fluor, Trifluormethyl und Amino.

19. Verbindung nach Anspruch 18, worin:

R_1 ausgewählt ist aus t-Butyl, Amino, Cyclohexyl und Phenyl, wobei das Phenyl gegebenenfalls substituiert ist mit ein oder zwei R_a .

20. Verbindung nach Anspruch 19, worin:

X O ist;

jedes R_a ausgewählt ist aus Methyl, Methoxy, tert-Butoxycarbonyl, Fluor, Trifluormethyl und Amino;
und
jedes R_3 ausgewählt ist aus Methyl und Fluor.

21. Verbindung nach Anspruch 20, worin:

R_1 Cyclohexyl ist.

22. Verbindung nach Anspruch 21, worin:

R_2 Mono- oder Di- C_{1-5} -Alkylamino darstellt, weiterhin substituiert mit Mono- oder Di- C_{1-5} -Alkylamino.

23. Verbindung nach Anspruch 22, worin:

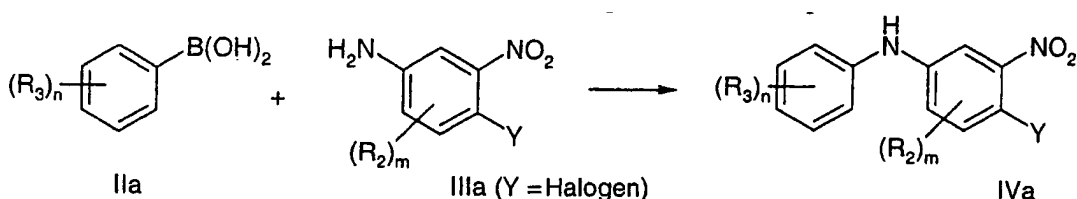
R_2 ausgewählt ist aus C_{1-3} -Alkylthio oder C_{1-3} -Alkoxy, jedes weiterhin substituiert mit Mono- oder Di- C_{1-5} -alkylamino.

24. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 oder 13 und einen oder mehrere pharmazeutisch akzeptable Träger und/oder Hilfsstoffe.

25. Verwendung von ein oder mehr Verbindungen nach den Ansprüchen 1 oder 13 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands, ausgewählt aus Osteoarthritis, Arteriosklerose, Kontaktdermatitis, Knochenresorptionserkrankungen, Reperfusionverletzung, Asthma, multipler Sklerose, Guillain-Barre-Syndrom, Chron'sche Krankheit, Colitis ulcerosa, Psoriasis, Graft-versus-Host-Erkrankung, systemischem Lupus erythematoses und Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis, Alzheimererkrankung, toxischem Schocksyndrom, Diabetes, entzündlichen Darmerkrankungen, akutem und chronischem Schmerz, Schlaganfall, Myokardinfarkt, allein oder nach thrombolytischer Therapie, thermischer Verletzung, Adult-Respiratory-Distress-Syndrom (ARDS), multipler Organverletzung nach Trauma, akuter Glomerulonephritis, Dermatose mit akuten entzündlichen Komponenten, akuter eitriger Meningitis oder anderen Störungen des zentralen Nervensystems, Syndrome im Zusammenhang mit Hämodialyse, Leukopherese, mit Granulozyttransfusion im Zusammenhang stehender Syndrome, nekrotisierender Enterocolitis, Komplikationen, einschließlich Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie, traumatischer Arthritis, Sepsis, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung und kongestivem Herzfehler.

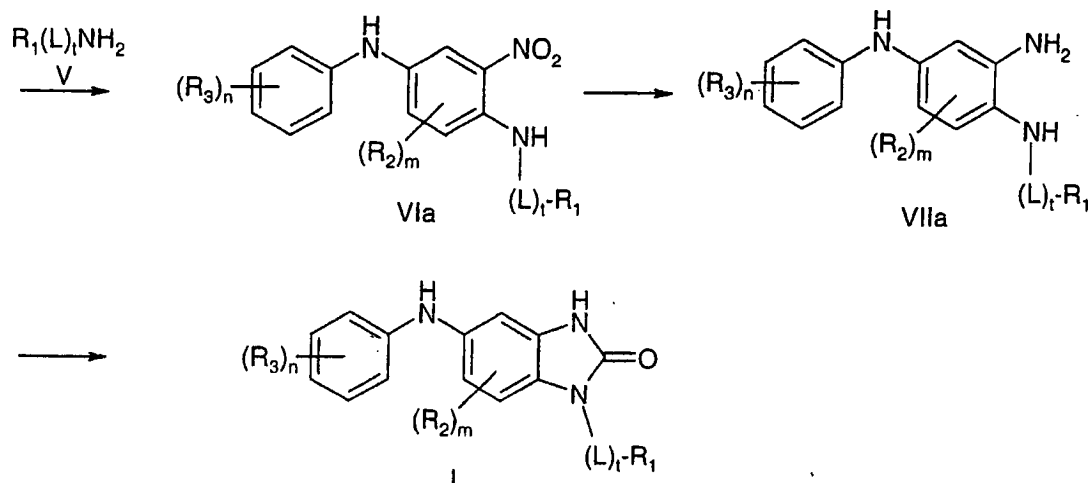
26. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei das Verfahren umfasst:

Koppeln unter geeigneten Bedingungen einer Arylborsäure (IIa) mit einem 4-Halo-3-nitroanilin (IIIa) in Gegenwart eines Kupfersalzes und einer geeigneten Base in einem Lösungsmittel, gegebenenfalls Zugabe eines Mittels zum Entfernen von Wasser, gebildet in der Reaktion, unter Bildung von Zwischenprodukt IVa:



Umsetzen von IVa mit Amin Va in Gegenwart einer Base in einem geeigneten Lösungsmittel, um VIa zu bilden;
Reduzieren der Nitrogruppe von VIa unter geeigneten Bedingungen in einem geeigneten Lösungsmittel unter

einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Katalysators, um VIIa zu bilden; Umsetzen von VIIa mit einem Carbonylquellenreagens in einem geeigneten Lösungsmittel, wie THF, um die Formel (I) bereitzustellen:



und worin R_1 , R_2 , R_3 , L , n , m und t wie in den vorangehenden Ansprüchen definiert sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen